



UNIVERSIDAD DE MURCIA
FACULTAD DE MEDICINA

**Papel de los Biomarcadores en Pacientes con
dolor Torácico y Troponina T Ultrasensible Negativa**

D^a. Carmen M^a Puche Morenilla
2014



UNIVERSIDAD DE MURCIA

Dr. FRANCISCO MARÍN ORTUÑO, profesor asociado de la Universidad del Área de MEDICINA en el Departamento de Medicina Interna, autoriza:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada **“PAPEL DE LOS BIOMARCADORES EN PACIENTES CON DOLOR TORÁCICO Y TROPONINA T ULTRASENSIBLE NEGATIVA”**, realizada por D^a.CARMEN M^a PUCHE MORENILLA, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized initial 'M' followed by a vertical line.

En Murcia, a 5 de Mayo de 2014



UNIVERSIDAD DE MURCIA

Dra. TERESA CASAS PINA, profesora asociada de la Universidad en el Área de BIOQUÍMICA Y PATOLOGÍA MOLECULAR en el Departamento de Bioquímica, Biología Molecular B e Inmunología, autoriza:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada **“PAPEL DE LOS BIOMARCADORES EN PACIENTES CON DOLOR TORÁCICO Y TROPONINA T ULTRASENSIBLE NEGATIVA”**, realizada por D^a. CARMEN MARÍA PUCHE MORENILLA, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Teresa Pina'.

En Murcia, a 5 de Mayo de 2014



UNIVERSIDAD DE MURCIA

Dr. PEDRO MARTÍNEZ HERNÁNDEZ, profesor asociado de la Universidad en el Área de BIOQUÍMICA Y PATOLOGÍA MOLECULAR en el Departamento de Bioquímica, Biología Molecular B e Inmunología, autoriza:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada **“PAPEL DE LOS BIOMARCADORES EN PACIENTES CON DOLOR TORÁCICO Y TROPONINA T ULTRASENSIBLE NEGATIVA”**, realizada por D^a. CARMEN MARÍA PUCHE MORENILLA, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Pedro Martínez Hernández', with a long horizontal stroke underneath.

En Murcia, a 5 de Mayo de 2014

AGRADECIMIENTOS

A mis tres directores de tesis:

Pedro Martínez, por brindarme la oportunidad de realizar este trabajo y mostrarme todo su apoyo.

Paco Marín, por compartir conmigo sus conocimientos y dejarme aprender de su gran labor investigadora.

Teresa Casas, gran amiga, compañera y profesional, nunca podré agradecerle como se merece, toda la ayuda incondicional empleada en la elaboración de esta tesis.

A Diana Hernández y Juan Antonio Vílchez, por dedicarme parte de su tiempo a este proyecto.

Al grupo de Investigación de Cardiología liderado por el Dr. Marín, por aceptarme como miembro de este grupo y espero que así sea por muchos años más.

A todos los miembros del servicio de Análisis Clínicos del Hospital Virgen de la Arrixaca, por hacer que en el laboratorio me sienta como en casa.

A mis padres, Pedro y Fina, un ejemplo a seguir en todos los aspectos de la vida, si algo soy se lo debo a ellos.

A mis hermanos, M^a José y Pedro Jesús, y a mi cuñada Raquel, por escucharme y apoyarme en todo momento.

A mis padrinos, Pedro y Carmen, y a mi abuela Carmen, por sus consejos y buenos deseos, animándome en todo lo que me propongo.

A mis pequeñas Lucía, Valeria y Candela, y a mi pequeño Pedrito que esta por venir, por alegrarme los días y hacerme olvidar los malos momentos.

A mis amigas de Alcantarilla, M^a José, Carmen y Trini, por todo su cariño y saber que, aunque pasemos temporadas sin vernos siempre estarán ahí.

A mis amigas del hospital, Irene, Iria, Raquel...por animarme y compartir con ellas tan buenos momentos.

Al resto de mi familia y amigos, por preocuparse por mi y mostrarme todo su apoyo.

A todos ellos, MUCHAS GRACIAS.

LISTADO DE ABREVIATURAS

AI: Angina inestable

BRIHH: Bloqueo de rama izquierda del haz de His

CK: Creatinquinasa

DT: Dolor torácico

EAC: Enfermedad arterial coronaria

ECG: Electrocardiograma

EED: Ecocardiografía de estrés

Et al. : y otros

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular

HVI: Hipertrofia ventricular izquierda

IAM: Infarto agudo de miocardio

IAMSEST: Infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST

IC: Intervalo de confianza

ICP: Intervencionismo coronario percutáneo

IL: Interleuquina

PIGF: Factor de crecimiento placentario

SCA: Síndrome Coronario Agudo

SCASEST: Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

SCACEST: Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST

Tn: Troponina

TnT-us: Troponina T ultrasensible

UDT: Unidad de dolor torácico

ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN.....	17
1.1. CONCEPTO DE SCA.....	19
1.2. EPIDEMIOLOGÍA.....	21
1.3. DIAGNÓSTICO.....	22
1.4. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO.....	34
1.5. FISIOPATOLOGÍA.....	39
1.6. MARCADORES BIOQUÍMICOS	45
1.6.1. <i>Biomarcadores de daño miocárdico</i>	46
1.6.2. <i>Biomarcadores de inflamación</i>	55
1.6.3. <i>Biomarcadores de estrés endógeno</i>	58
1.6.4. <i>Biomarcadores de crecimiento angiogénico</i>	63
2. HIPÓTESIS	67
3. OBJETIVOS.....	71
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	75
4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	77
4.2. ADMISIÓN Y SELECCIÓN DE PACIENTES	77
4.2.1. <i>Criterios de inclusión</i>	77
4.2.2. <i>Criterios de exclusión</i>	78
4.2.3. <i>Grupos de estudio</i>	79
4.3. PROTOCOLO DIAGNÓSTICO	79
4.4. RECOGIDA DE LAS VARIABLES CLÍNICAS.....	80
4.5. RECOGIDA Y PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS.....	83
4.5.1. <i>Recogida de las muestras de sangre.</i>	83
4.5.2. <i>Procesamiento de las muestras. Pruebas de laboratorio</i>	85
4.6. ESTIMACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL.....	89
4.7. SEGUIMIENTO Y CRITERIOS DE VALORACIÓN CLÍNICOS ADVERSOS.....	91

4.7.1.	<i>Estimación del riesgo según la clasificación de la escala TIMI.</i>	91
4.7.2.	<i>Estimación del riesgo según la clasificación de la escala GRACE.</i>	92
4.7.3.	<i>Estimación del riesgo según la clasificación de la escala UDT-65.</i>	94
4.7.4.	<i>Estudio longitudinal.</i>	94
4.8.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	95
4.9.	CONFIDENCIALIDAD DEL ESTUDIO.	97
5.	RESULTADOS	99
5.1.	OBJETIVO 1: ESTUDIO DESCRIPTIVO. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.	101
5.1.1.	<i>UTILIDAD DE LAS VARIABLES CLÍNICAS EN EL DIAGNÓSTICO DE ANGINA INESTABLE.</i>	110
5.1.2.	<i>UTILIDAD DE LAS VARIABLES CLINICAS EN EL PRONÓSTICO</i>	117
5.2.	OBJETIVO 2: ESTUDIO DE LOS VALORES DE IL-6, COPEPTINA ULTRASENSIBLE Y PIGF EN PACIENTES CON DOLOR TORÁCICO COMPATIBLE CON ISQUEMIA MIOCÁRDICA Y TROPONINA T ULTRASENSIBLE NEGATIVA.	120
5.2.1.	<i>COMPARAR LOS VALORES DE LOS DIFERENTES BIOMARCADORES ENTRE PACIENTES CON ANGINA INESTABLE Y PACIENTES CON DOLOR TORÁCICO SIN EVIDENCIA DE ISQUEMIA.</i>	120
5.2.2.	<i>CONCENTRACIONES DE LOS BIOMARCADORES EN FUNCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS. CORRELACIONES DE LOS BIOMARCADORES.</i>	123
5.2.3.	<i>ANÁLISIS MULTIVARIANTE.</i>	144
5.3.	OBJETIVO 3: EVALUAR SI LA MEDIDA DE LOS BIOMARCADORES MEJORAN EL DIAGNÓSTICO TEMPRANO Y LA EXACTITUD DIAGNÓSTICA DE LA ANGINA INESTABLE.	147
5.3.1.	<i>CONOCER LA UTILIDAD CLÍNICA DE LOS BIOMARCADORES EN EL DIAGNÓSTICO DE ANGINA INESTABLE.</i>	147
5.3.2.	<i>ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA EL DIAGNÓSTICO DE ANGINA INESTABLE.</i>	153
5.3.3.	<i>EVALUACIÓN DE LOS MODELOS.</i>	157
5.4.	OBJETIVO 4: DETERMINAR LA INFLUENCIA PRONÓSTICA EN LA APARICIÓN DE EVENTOS ADVERSOS DE LOS BIOMARCADORES ANALIZADOS EN PACIENTES CON DOLOR TORÁCICO Y TROPONINA T ULTRASENSIBLE NEGATIVA.	158
5.4.1.	<i>ESTUDIO DE LOS VALORES DE IL-6, COPEPTINA ULTRASENSIBLE Y PIGF EN PACIENTES CON Y SIN EVENTOS EN EL SEGUIMIENTO.</i>	158
5.4.2.	<i>CONOCER LA UTILIDAD CLÍNICA DE LOS BIOMARCADORES EN EL PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES CON AI.</i>	159

5.4.3. REGRESIÓN DE COX	165
5.4.4. EVALUACIÓN DE LOS MODELOS.....	166
5.4.5. CURVAS DE KAPLAN-MEIER	167
6. DISCUSIÓN	169
6.1. OBJETIVO 1: ESTUDIO DESCRIPTIVO. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	171
6.2. OBJETIVO 2: ESTUDIO DE LOS VALORES DE IL-6, COPEPTINA ULTRASENSIBLE Y PIGF EN PACIENTES CON DOLOR TORÁCICO COMPATIBLE CON ISQUEMIA MIOCÁRDICA Y TROPONINA T ULTRASENSIBLE NEGATIVA.....	178
6.3. OBJETIVO 3: EVALUAR SI LA MEDIDA DE LOS BIOMARCADORES MEJORA EL DIAGNÓSTICO TEMPRANO Y LA EXACTITUD DIAGNÓSTICA DE LA ANGINA INESTABLE.....	182
<i>Papel diagnóstico de la troponina T ultrasensible.</i>	<i>182</i>
<i>Papel diagnóstico de la Interleuquina-6.....</i>	<i>184</i>
<i>Papel diagnóstico de la coceptina ultrasensible.....</i>	<i>184</i>
<i>Papel diagnóstico de PIGF.....</i>	<i>188</i>
6.4. OBJETIVO 4: DETERMINAR LA INFLUENCIA PRONÓSTICA EN LA APARICIÓN DE EVENTOS ADVERSOS DE LOS BIOMARCADORES ANALIZADOS EN PACIENTES CON DOLOR TORÁCICO Y TROPONINA T ULTRASENSIBLE NEGATIVA.....	189
<i>Papel pronóstico de la troponina T ultrasensible.....</i>	<i>189</i>
<i>Papel pronóstico de la Interleuquina-6</i>	<i>189</i>
<i>Papel pronóstico de la coceptina.....</i>	<i>191</i>
<i>Papel pronóstico del PIGF.....</i>	<i>193</i>
LIMITACIONES	196
7. CONCLUSIONES	197
8. BIBLIOGRAFÍA.....	201

1. INTRODUCCIÓN

1.1. CONCEPTO DE SCA

El síndrome coronario agudo (SCA) es un conjunto de manifestaciones de la cardiopatía isquémica, con empeoramiento clínico del paciente en horas o días. Constituye un conjunto de entidades clínicas con un común denominador, la obstrucción parcial o total de una arteria, en la gran mayoría de veces debido a un trombo, provocado por la rotura o erosión de una placa vulnerable, que se traduce en complicaciones clínicas secundarias a isquemia o necrosis miocárdica.

Los pacientes con SCA se subdividen en 2 categorías principales basadas en el electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones (figura 1):

- Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST), incluye a aquellos pacientes con dolor torácico y con elevación persistente del segmento ST en el ECG, que es diagnóstico de Infarto Agudo de Miocardio (IAM) con elevación del ST. La elevación persistente del segmento ST generalmente refleja oclusión total de la arteria coronaria. El objetivo terapéutico en estos pacientes consiste en la recanalización inmediata mediante terapia fibrinolítica o angioplastia primaria.
- Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST), incluye a los pacientes que presentan dolor torácico y alteraciones del ECG sugestivas de isquemia miocárdica como depresión del segmento ST, o cambios en la onda T, aunque en ocasiones el ECG no muestra anormalidades. En esta categoría se engloba a los pacientes con angina inestable (AI) e IAM sin elevación del segmento ST (IAMSEST). La estrategia en estos casos es aliviar la isquemia y los síntomas, mediante tratamiento antitrombótico y antianginoso, y realizar en una gran proporción de los casos una coronariografía.

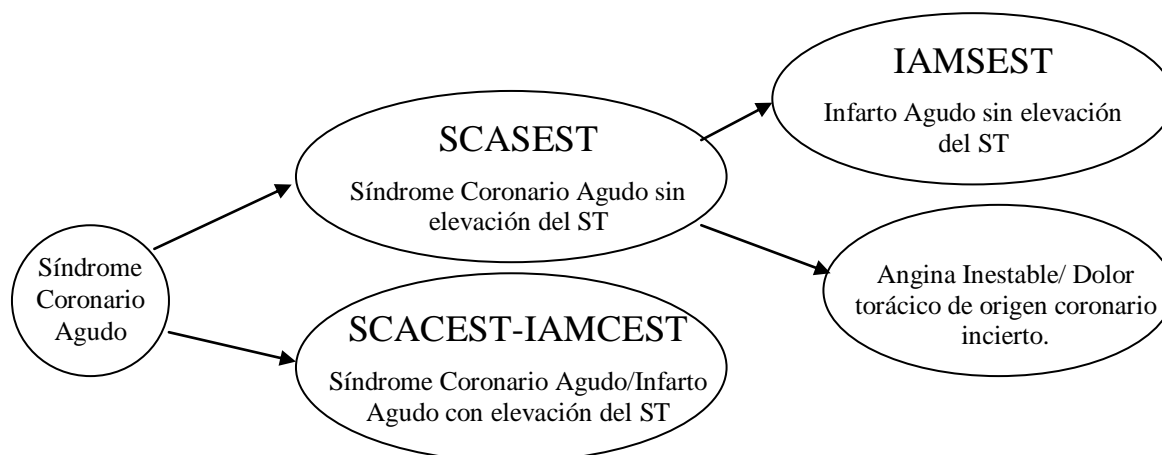


Figura 1. Clasificación actual de los síndromes coronarios agudos.

La angina inestable y el IAMSEST son condiciones estrechamente relacionadas, su origen fisiopatológico y su presentación clínica son similares, pero difieren en la gravedad (1). El diagnóstico de IAMSEST se puede realizar cuando la isquemia es suficientemente grave para causar daño miocárdico que resulta en la liberación de un biomarcador de necrosis miocárdica en la circulación (troponinas T o I específicas del corazón, o fracción de la creatinquinasa [CK-MB]). En contraste, el paciente se considera que tiene AI si los biomarcadores de necrosis cardíaca no se pueden detectar en las primeras horas después del inicio del dolor torácico. La angina inestable presenta una o más de estas 3 principales características: 1) angina en reposo (generalmente con duración >20 minutos), 2) de reciente comienzo (<2 meses antes), 3) angina progresiva (aumentando en intensidad, duración o frecuencia) y 4) angina post-infarto.

El diagnóstico de SCA debe ser realizado lo antes posible para iniciar la terapia correspondiente. El reto diagnóstico se plantea dentro del grupo de SCASEST que presenta un ECG indeterminado y aquel compatible con la normalidad, que se define usualmente como “ECG no diagnóstico”. Los pacientes con ECG normal o no diagnóstico, normalmente son explorados a través de una prueba de esfuerzo, para decidir el alta o el ingreso hospitalario. De ahí que aquellos pacientes que no muestran elevación de troponina (Tn), en muchas ocasiones no queda claro el diagnóstico de SCA. La posibilidad de disponer de

algún biomarcador que pudiese facilitar el diagnóstico final de SCA en estos pacientes tendría un gran impacto clínico y simplificaría mucho el proceso asistencial (2).

Además, estos pacientes no están exentos de riesgo de padecer un evento a corto o medio plazo, lo cual ha promovido en los últimos años la búsqueda de métodos, tanto clínicos como biológicos, para la mejor estimación del riesgo que muestra cada paciente en cuanto al pronóstico. El resultado de esta aproximación ha supuesto la creación de escalas de riesgo en las que se registran variables clínicas en la presentación del SCASEST con la valoración de un biomarcador de daño miocárdico. Estos sistemas de puntuación estiman la probabilidad de aparición de un episodio adverso en el seguimiento y, por lo tanto, podrían identificar los pacientes se van a beneficiar en mayor medida de un tratamiento intensivo, tanto farmacológico como intervencionista. El único biomarcador utilizado en la práctica clínica diaria es la Tn.

1.2. EPIDEMIOLOGÍA

De acuerdo con un informe de la Organización Mundial de la Salud de enero de 2011, se estima que 7,2 millones de las muertes anuales en el mundo se deben a IAM u otros trastornos isquémicos del corazón.

Según el Instituto Nacional de Estadística, la cardiopatía isquémica fue la primera causa de mortalidad en el 2009, responsable del 9,3% del total de las defunciones. En el año 2010 se dieron de alta hospitalaria con diagnóstico de angina inestable 9.617 pacientes y 54.165 con diagnóstico de IAM. La incidencia anual es de 3 por cada 1000 habitantes, pero varía entre países. La mortalidad es mayor entre SCACEST que en SCASEST (7% frente a un 3-5% respectivamente), pero a los 6 meses de seguimiento la tasa de mortalidad es similar en ambas condiciones (12% y 13% respectivamente)(3). Se trata, por tanto, de una enfermedad con alta incidencia y lo más importante, alta mortalidad precoz.

La nueva definición de IAM basada en la elevación de biomarcadores miocárdicos más sensibles como la Tn, ha provocado en la práctica un aumento de la incidencia de IAM entre un 25 a 30%, acompañado en una reducción de la letalidad.

1.3. DIAGNÓSTICO

Las guías actuales para la evaluación y el manejo de los pacientes que acuden a la puerta de urgencias con sospecha de SCA se basan en cuatro herramientas principales de diagnóstico: la historia clínica, los resultados del ECG, los valores de Tn y los resultados de los test de provocación de isquemia. Sobre la base de esta información inicial, los pacientes son asignados a una de estas 3 categorías: SCA definido, posible SCA ó diagnóstico no cardíaco.

Los pacientes con SCA definido son ingresados en el hospital para un tratamiento adicional. La admisión a la unidad coronaria (o en la unidad de cuidados intermedios) se recomienda si hay evidencia de isquemia activa o de inestabilidad hemodinámica o eléctrica. A los pacientes con elevación persistente del segmento ST se les debe evaluar la realización de terapia de reperfusión inmediata.

Los pacientes con dolor torácico atípico y evidencia de un diagnóstico no cardíaco (por ejemplo, gastrointestinal o músculo-esquelético) pueden ser dados de alta y remitidos a su médico de atención primaria para un seguimiento.

El resto de pacientes, aquellos con posible SCA, son incluidos en las unidades de dolor torácico (UDT), ya que estos pacientes deberán ser vigilados en una sala con las instalaciones de monitorización continua del trazado del ECG, y las determinaciones seriadas de marcadores biológicos.

El personal de estas unidades usa protocolos diseñados para caracterizar mejor a los pacientes con AI o IAM sin elevación del segmento ST, mejorar la toma de decisión sobre la presencia o ausencia de isquemia miocárdica y así definir el

siguiente paso en el manejo de estos pacientes (por ejemplo, admisión, intervención aguda) (4). El objetivo es tomar una decisión en un corto intervalo de tiempo, normalmente entre 6-12 horas, aunque puede alargarse en determinadas circunstancias.

Las UDT se crearon para facilitar la evaluación de estos pacientes, evitando el ingreso innecesario de pacientes con posible SCA de bajo riesgo, así como, dar de alta inapropiadamente a los pacientes con isquemia miocárdica aguda sin elevación del segmento ST (5).

Si se observan nuevas alteraciones del segmento ST o elevaciones en los valores de los marcadores cardíacos, el diagnóstico de SCA se considera altamente probable y será ingresado en el hospital. Si el paciente permanece libre de dolor y los resultados de los ECG y marcadores cardíacos son negativos, se debe realizar la prueba de provocación de isquemia ya sea antes de ser dado de alta o de manera ambulatoria dentro de las 72 horas. Si los resultados de la prueba son negativos puede ser dado de alta con instrucciones concretas para su actividad diaria y tratamiento a seguir si fuera necesario. Los pacientes con evidencia de isquemia o de disfunción del ventrículo izquierdo tras la realización de los test de provocación de isquemia deben ser admitidos al hospital y manejados de acuerdo a una vía de isquemia aguda.

Este abordaje se ha demostrado seguro y eficaz (6), llegando en algunos casos a conseguirse que ningún paciente de los que se dan de alta tengan eventos cardíacos en los siguientes seis meses (7), con un valor predictivo negativo para eventos coronarios a medio plazo del 98,5 al 100% (8). Además este planteamiento se ha demostrado coste-efectivo (9), con unos costes que son similares o inferiores al del manejo rutinario.

1.3.1. Historia clínica

La historia clínica y el examen físico son esenciales tanto para evaluar la probabilidad de que la enfermedad presente sea un SCA como para determinar el riesgo de un resultado adverso.

La angina es el síntoma más característico de la cardiopatía isquémica, siendo definida por la Sociedad Española de Cardiología como: “dolor, opresión o malestar, generalmente torácico, atribuible a isquemia miocárdica transitoria”. La localización más típica es la retroesternal (puede percibirse en cualquier zona situada entre epigastrio y mandíbulas, incluidos los brazos), siendo frecuente la irradiación desde su localización inicial a otras zonas. La isquemia miocárdica se presenta en ocasiones con síntomas distintos de la angina como disnea, náuseas, vómitos y fatiga. Estos síntomas son equivalentes anginosos y suelen ser más comunes entre las mujeres y personas ancianas.

En la angina estable, el factor desencadenante suele ser el esfuerzo físico (podemos encontrar otros como frío o estrés), y el umbral anginoso, en la mayoría de los casos, es fijo. Los episodios típicos de angina suelen durar unos minutos (raramente más de veinte o menos de uno), desapareciendo con el reposo o tras empleo de nitroglicerina sublingual. Sin embargo, estas características obviamente cambian en la angina inestable.

Se entiende por angina de pecho típica, la coexistencia de los siguientes síntomas:

1. Dolor o malestar opresivo en zona torácica anterior, cuello, mandíbula o brazos.
2. Desencadenado por el ejercicio físico, estrés emocional, el frío, o durante el período postprandial. En la angina inestable puede aparecer en reposo.
3. Aliviado con el reposo o el uso de nitroglicerina sublingual.

Se entiende por angina atípica, cuando falta una de las características enumeradas anteriormente.

El dolor torácico no anginoso, en cambio, suele ser descrito como una clavada puntiforme, de localización submamaria izquierda o derecha y suele ser desencadenado por estrés, al palpar ciertas zonas de la región precordial, por movimientos de la cabeza, cuello o brazos o se presenta al deglutir.

Sin embargo, hay que remarcar que, de forma muy simple, según la clasificación de Diamond (10), la probabilidad de tener una SCA es del 90% para el dolor anginoso típico, del 50% para el anginoso atípico y del 15% para el dolor torácico no anginoso.

Los cinco factores más importantes relacionados con la historia que ayudan a identificar isquemia debido a enfermedad arterial coronaria (EAC), clasificados en orden de importancia, son la naturaleza de los síntomas de angina, una historia de EAC, el sexo masculino, la edad avanzada, y el número de factores de riesgo cardiovascular presentes. Desafortunadamente, los factores de riesgo cardiovascular (por ejemplo, la hipertensión, la hipercolesterolemia, el tabaquismo, la historia de la diabetes, y la historia familiar de antecedentes de EAC) son predictores débiles de la probabilidad de isquemia aguda, aunque su presencia se relaciona con pobres resultados para los pacientes con SCA establecidos.

El interrogatorio del tipo de dolor torácico (DT) es de suma importancia. Se ha establecido una escala de riesgo en función de las características del dolor torácico (Tabla 1) que se correlaciona directamente con el resultado de las pruebas de estrés (11).

Puntuación del dolor torácico	
Localización	
<i>Retroesternal</i>	+3
<i>Precordial</i>	+2
<i>Cuello, mandíbula o epigastrio</i>	+1
<i>Apical (debajo de la mama izquierda)</i>	-1
Irradiación	
<i>Uno de los dos brazos</i>	+2
<i>Hombro, espalda, cuello, mandíbula</i>	+1
Carácter	
<i>Fuertemente opresivo</i>	+3
<i>Molestia opresiva</i>	+2
<i>Pinchazos</i>	-1
Gravedad	
<i>Grave</i>	+2
<i>Moderada</i>	+1
<i>Varía con nitroglicerina</i>	+1
<i>Postura</i>	-1
<i>Respiración</i>	-1
Síntomas asociados	
<i>Disnea</i>	+2
<i>Náuseas o vómitos</i>	+2
<i>Sudoración</i>	+2
<i>Antecedentes de angina de esfuerzo</i>	+3

Tabla 1. Escala de dolor torácico (*Chest pain score*) en función del tipo de dolor. Tomada de Geleijnse et al. (11).

Los objetivos principales de la exploración física son identificar las causas desencadenantes de isquemia miocárdica y evaluar las consecuencias hemodinámicas del evento isquémico agudo. Los hallazgos de la exploración física que indican una gran área de isquemia y de alto riesgo incluyen diaforesis, piel pálida y fría, taquicardia sinusal, un tercer o cuarto sonido cardíaco e hipotensión.

El examen físico puede también proporcionar pistas que ayuden a determinar el diagnóstico diferencial. Por ejemplo, los pulsos desiguales o un soplo de la aorta indican posible disección aórtica, mientras que una fricción pericárdica sugiere pericarditis aguda.

1.3.2. Electrocardiograma.

El ECG es una herramienta de gran valor diagnóstico y pronóstico para los pacientes con sospecha de SCA y debe ser realizado inmediatamente tras la presentación clínica. Debido a que el proceso de isquemia miocárdica es muy dinámico y un único ECG proporciona una instantánea de este proceso, las guías del ACC/AHA recomiendan que los pacientes hospitalizados por AI/IAMSEST deben someterse a la monitorización continua del trazado electrocardiográfico (12).

Idealmente, el trazado ECG debería obtenerse en el momento en que el paciente está sintomático y compararlo con el trazado electrocardiográfico obtenido cuando los síntomas han desaparecido, ya que los estudios sugieren que los pacientes sin cambios en el ECG tienen un riesgo menor de complicaciones que aquellos con cambios en el ECG (13;14). La comparación con un trazado ECG previo, si es posible, es útil en pacientes con patología cardíaca coexistente como hipertrofia ventricular izquierda (HVI) o IAM previo.

Las anomalías en el ECG de la isquemia o el IAM pueden inscribirse fundamentalmente en el segmento ST o la onda T. El término «derivaciones contiguas» hace referencia a grupos de derivaciones como las anteriores (V1-V6), las inferiores (DII, DIII y aVF) o las laterales/apicales (DI y aVL). Las derivaciones suplementarias como V3R y V4R reflejan la pared libre del ventrículo derecho y V7-V9, la pared inferobasal. El punto J se utiliza para determinar la magnitud del cambio del segmento ST.

Las manifestaciones electrocardiográficas de isquemia miocárdica aguda (en ausencia de HVI y de bloqueo de rama izquierda del haz de His (BRIHH)) incluyen:

Elevación del segmento ST:

Nueva elevación del segmento ST en el punto J en dos derivaciones contiguas con los puntos de corte: $\geq 0.2\text{mV}$ en las derivaciones V2-V3 y $\geq 0.1\text{ mV}$ en el resto. La elevación persistente del segmento ST es diagnóstico de IAM con

elevación del segmento ST en 90% de los pacientes e indica isquemia transmural por oclusión total de la arteria coronaria y por tanto obliga a considerar terapia de reperfusión inmediata.

Depresión del segmento ST:

Nueva depresión del segmento ST horizontal o descendiente ≥ 0.1 mV en dos derivaciones contiguas. Si el descenso del ST es transitorio, es más probable que corresponda a angina inestable, pero si es persistente, corresponderá a IAMSEST; aunque serán los marcadores bioquímicos de necrosis los que en última instancia marquen la diferencia.

Cambios de la onda T:

Inversión de la onda T $\geq 0,1$ mV en dos derivaciones contiguas con una onda R prominente o cociente R/S >1 . Las ondas T invertidas pueden también indicar angina inestable o IAM sin elevación del ST, especialmente si son simétricas y profundas (mayor o igual a 0,2 mV).

Por lo tanto, los hallazgos en el ECG asociados con AI/IAMSEST incluyen depresión del segmento ST, elevación transitoria del segmento ST, inversión de la onda T, o alguna combinación de estos factores dependiendo de la gravedad de la presentación clínica. Estos hallazgos están presentes en el 30-50% de los pacientes. La diferencia entre AI e IAMSEST se basa en la evidencia de necrosis miocárdica mediante la evaluación de biomarcadores.

El ECG por sí solo suele ser insuficiente para diagnosticar el infarto o la isquemia miocárdica aguda, puesto que la desviación del ST puede observarse en otros trastornos, como la pericarditis aguda, la HVI, el BRIHH, el síndrome de Brugada, la cardiomiopatía por estrés y patrones precoces de repolarización.

Un ECG normal en un paciente con dolor torácico, no excluye la posibilidad de un SCA, pues se sabe que entre un 5% a 20% de pacientes con IAM en evolución pueden cursar sin manifestaciones electrocardiográficas (15).

El registro TIMI III (16) mostró que la incidencia de muerte o reinfarto en pacientes con desviación del ST > 0,05 mV fue del 16.3% comparado con el 6,8% en pacientes con cambios de la onda T y 8,2% para pacientes sin cambios en el ECG.

Los retos diagnósticos se plantean sobre todo cuando el ECG es normal o, por el contrario el ECG es anormal en condiciones basales debido a enfermedades subyacentes, como los defectos de conducción intraventriculares o la HVI.

1.3.3. Pruebas de provocación de isquemia en el estudio de la cardiopatía coronaria.

Tras la estabilización del paciente y antes de ser dado de alta, es útil la realización de un test de isquemia para confirmar el diagnóstico de enfermedad arterial coronaria en los pacientes en los que el diagnóstico aun no está establecido y para predecir el riesgo de eventos coronarios a medio y largo plazo.

Según el método de realización de estas pruebas podemos clasificarlas en:

1. Físicas: basadas en un ejercicio dinámico efectuado en bicicleta ergométrica (en decúbito o sentado) o en tapiz rodante o *treadmill* (el protocolo habitualmente empleado es Bruce).

2. Farmacológicas: mediante fármacos como el dipiridamol o la dobutamina.

Las pruebas de tipo físico pueden ser convencionales o complementadas mediante isótopos o ecocardiograma, mientras que cualquiera de estas 2 técnicas de imagen son imprescindibles en los test farmacológicos.

1.3.3.1. Prueba de esfuerzo convencional

En general, en pacientes sintomáticos, capaces de ejercitarse y con electrocardiograma de reposo normal, el test de primera elección sigue siendo la prueba de esfuerzo convencional. Se alcanza una sensibilidad del 68% y una especificidad del 77%, aunque no llega a ser concluyente en el 30% de los pacientes. A esto se suman su seguridad, amplia disponibilidad y relativo bajo coste.

Los resultados se expresan en: *a) positividad clínica*, si desarrollan dolor anginoso típico o signos de disfunción ventricular izquierda; *b) positividad eléctrica*, cuando se registra un descenso del segmento ST, igual o superior a 1 mm, medido a los 80 ms del punto J, en 2 derivaciones consecutivas, o bien, elevación del segmento ST igual o superior a 2 mm, en ausencia de necrosis previa; *c) negativa*, cuando se alcanza un nivel de ejercicio significativo (definido por la capacidad funcional pretest, según la edad, el sexo y el grado de entrenamiento) y una frecuencia cardíaca submáxima (85% de la frecuencia cardíaca máxima teórica [FCMT]) sin aparición de síntomas clínicos ni cambios electrocardiográficos. El test se define como *no concluyente* cuando no se alcanza el grado de ejercicio adecuado [(estadio 1 de Bruce o superar los 5 METS (unidades metabólicas de consumo de oxígeno)], ni la taquicardización suficiente, con lo que es imposible descartar si hay isquemia miocárdica subyacente.

Desde el punto de vista pronóstico, hay unos criterios de gravedad que ayudan a estratificar el riesgo, como son: la aparición de dolor anginoso intenso y limitante, un descenso de la presión arterial igual o superior a 10 mmHg, un registro de un descenso del ST > 2 mm, la mencionada elevación del segmento ST en ausencia de aneurisma postinfarto y taquicardia ventricular, registrada simultáneamente a los cambios eléctricos isquémicos.

Otras informaciones útiles a tener en cuenta incluyen otros síntomas del paciente (disnea, claudicación intermitente), la capacidad funcional alcanzada, expresada en METS, las cifras de presión arterial y la frecuencia cardíaca.

1.3.3.2. Pruebas de esfuerzo isotópicas

La mayoría de las imágenes en cardiología nuclear usan la tomografía computarizada por emisión de fotones simples o únicos (SPECT) para reconstruir cortes anatómicos en planos estandarizados y, de entre ellos, la gammagrafía de perfusión detecta cambios en el flujo regional y se emplea para valorar la irrigación de áreas determinadas de miocardio o su viabilidad.

El talio 201 fue el primer isótopo empleado, pero actualmente ha caído en desuso a favor de los derivados del tecnecio. Se trata de un producto de vida media larga (superior a 3 días), aunque de baja energía de emisión y con abundante proporción de radiación tipo rayos X. Por ser análogo al potasio, penetra en las células miocárdicas sanas por transporte activo a través de la membrana y los miocitos isquémicos o necrosados no lo captan.

La detección de isquemia, se basa en la aparición de defectos de perfusión en las imágenes adquiridas después de aplicar un estrés y su desaparición (reversibilidad) cuando las imágenes se adquieren en condiciones de reposo, es decir, las conclusiones se extraen tras comparar cuidadosamente ambos grupos de imágenes. Los actuales estudios de perfusión alcanzan una sensibilidad y especificidad altas, del 88 y el 89%, respectivamente.

Es una prueba versátil, ya que puede utilizarse con varios tipos de estrés: ejercicio, agonistas-adrenérgicos (dobutamina) y vasodilatadores (dipiridamol). El ejercicio se indica en pacientes capaces de ejercitarse pero que presentan alteraciones ECG basales (con la excepción del BRIHH, como se señala más adelante), o en pacientes capaces de ejercitarse que han tenido previamente una prueba de esfuerzo convencional no diagnóstica.

La dobutamina es un agente simpaticomimético con efecto inotrópico y cronotrópico positivos, con el consiguiente aumento de la contractilidad, la presión arterial y la frecuencia cardíaca, lo que causa el incremento del doble producto y, finalmente, del consumo de oxígeno del miocardio, poniendo así de manifiesto una posible isquemia miocárdica subyacente.

Se recomienda usar como estresor el vasodilatador dipiridamol en pacientes cuyo ECG basal muestra un BRIHH. Esto es debido a que cuando la frecuencia cardíaca se eleva marcadamente, como durante el test de esfuerzo o la infusión de dobutamina, suele aparecer un falso defecto de perfusión en la región septal del ventrículo izquierdo, que puede llevar a confusión. Obviamente, esta

modalidad de estrés está también indicada en pacientes incapaces de ejercitarse o que pueden hacerlo escasamente.

El efecto vasodilatador coronario del dipiridamol se debe a que aumenta los niveles intersticiales de adenosina al bloquear su transporte al interior de la célula. Este efecto vasodilatador potente, capaz de aumentar hasta cuatro veces el flujo sanguíneo basal a través de vasos sanos, permite estudiar la reserva de flujo coronario, y dado que los vasos coronarios enfermos tienen su reserva de flujo coronario disminuido o agotado, crea heterogeneidad de perfusión miocárdica, habiendo menos captación del trazador radiactivo en zonas del miocardio irrigadas por vasos estenóticos.

1.3.3.3. Ecocardiografía de estrés

Se basa en registrar imágenes de ecografía bidimensional en planos paraesternal y apical, inicialmente con el paciente en reposo, y a continuación durante un estrés y se comparan una a una todas las vistas obtenidas. El test se considera positivo si una o más zonas de contractilidad segmentaria normal en reposo empeoran en el postejercicio, especialmente si se acompañan además de una disminución del engrosamiento sistólico.

Alcanza una sensibilidad del 84% y una especificidad del 86%, y está bien demostrada su capacidad de pronóstico excelente en pacientes con sospecha de EAC.

La ecocardiografía de estrés puede usar como estresores diversas modalidades: ejercicio, dipiridamol más atropina, y finalmente, dobutamina más atropina. En nuestro medio, sin embargo, el ejercicio se utiliza en forma más bien ocasional.

Algunos autores, especialmente europeos han propuesto el uso de la ecocardiografía asociada a dipiridamol para detectar la presencia de enfermedad coronaria. Sin embargo, esta metodología, que se basa fundamentalmente en crear heterogeneidad del flujo coronario, tiene su máxima utilidad cuando se usan agentes de perfusión (radioisótopos). En la ecocardiografía de estrés habitual, el

uso de vasodilatadores tiene un valor limitado o menor, puesto que debe inducirse verdadera isquemia para que se hagan evidentes los trastornos de la motilidad segmentaria, siendo en consecuencia más útiles estresores como la dobutamina.

Así, el grueso de la experiencia se concentra en la ecocardiografía de estrés con dobutamina (EED), que se basa en el aumento de contractilidad y de frecuencia cardíaca inducido por este potente agonista-adrenérgico. Se adquieren imágenes basales (de reposo), al término de tres minutos de cada nivel de dosis de dobutamina y durante la fase de recuperación.

El EED se considera positivo cuando uno o más segmentos del ventrículo izquierdo desarrollan una disminución de su motilidad y engrosamiento en sístole, que no se encontraba presente en las imágenes adquiridas en reposo. Obviamente, el estudio también puede considerarse positivo si se presentan desplazamientos del segmento ST significativos o angina de pecho.

1.3.4. La angiografía coronaria o coronariografía

La coronariografía permite visualizar la luz de las arterias coronarias. El procedimiento se realiza en la sala de hemodinámica de un servicio de cardiología con el paciente despierto bajo anestesia local en la zona de punción (la región inguinal, si se punciona la arteria femoral, o la muñeca, si se punciona la arteria radial). Para la punción se coloca en la arteria una vaina y a través de esta se introducen los catéteres, que se avanzan siguiendo una dirección contraria al flujo arterial hasta la raíz de la aorta, de donde salen las dos coronarias (derecha e izquierda que a la vez tienen dos ramas: la arteria descendente anterior y la circunfleja).

La coronariografía muestra la anatomía del árbol coronario. Esta información es fundamental para establecer la presencia o ausencia de enfermedad coronaria, así como para tomar decisiones prácticas sobre que tratamiento es el indicado y determinar el pronóstico de los pacientes con lesiones coronarias.

Una vez realizada la coronariografía, el cardiólogo proporciona al paciente un informe con el resumen de los hallazgos detectados. En este informe se especifican el número y la gravedad de las lesiones coronarias encontradas. De esta forma, se habla de enfermedad de tres vasos, cuando las tres principales ramas arteriales están afectadas -la coronaria derecha y las dos ramas principales de la coronaria izquierda (circunfleja y descendente anterior); enfermedad de dos vasos, cuando se ven afectados dos de estas tres ramas; o enfermedad de un vaso, si es sólo una la arteria afectada. Cuando se encuentra afectado el tronco común de la coronaria izquierda, la lesión se denomina enfermedad del tronco.

1.4. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

El objetivo de las escalas de riesgo es identificar de forma rápida y segura a los pacientes con DT y especialmente a aquellos situados a los dos extremos del espectro. Por un lado, pacientes de alto riesgo, tributarios de una estrategia invasiva precoz, y por otro lado, pacientes de muy bajo riesgo, que con una selección rápida, puedan ser dados de alta sin pruebas adicionales. Aplicar test de isquemia miocárdica a pacientes de muy bajo riesgo puede comportar falsos positivos que incrementa el uso de más pruebas, habitualmente más invasivas con el consiguiente incremento de los costes y riesgo para el paciente.

Los pacientes con AI/IAMSEST constituyen una población heterogénea con diferentes riesgos de muerte y eventos cardíacos. Una estratificación temprana es importante para optimizar el tratamiento y valorar su pronóstico.

La estratificación actual del riesgo en pacientes que presentan SCASEST se basa en la identificación de aquellos pacientes con mayor riesgo de sufrir eventos adversos (muerte, IAM recurrente o revascularización urgente), que se estima en un 15-30% de los pacientes con SCASEST. Sin embargo, hasta el 10% de los pacientes que se clasifican como bajo riesgo muestran un evento cardiovascular a los 3 meses de seguimiento (17).

Las guías americanas del ACC/AHA establecen que la estratificación del riesgo es un requisito previo esencial para la toma de decisiones. Los resultados de los pacientes con SCA abarcan todo el espectro de riesgos: los datos de un registro global indican que la tasa de mortalidad a los 30 días oscila entre el 1,7% de los pacientes con AI, 7,4% para pacientes con IAMSEST y 11,1% para los que tienen SCACEST (18).

SISTEMAS DE PUNTUACIÓN PARA LA VALORACIÓN DEL RIESGO.

Varios grupos han desarrollado un enfoque integrado que combina muchas variables predictoras para llegar a un modelo que proporcione una evaluación exhaustiva de riesgo y un método exacto de pronóstico para los pacientes con SCA.

1.4.1. Escala TIMI

Una de las escalas más usadas para valorar el riesgo en los pacientes con SCASEST es la escala de riesgo TIMI, la cual está basada en la historia clínica, variables electrocardiográficas y la medición de la Tn como único biomarcador. Su simplicidad es una de las causas para su amplia utilización.

La escala de riesgo TIMI fue derivada y validada en el TIMI 11B y en el ensayo ESSENCE (Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-wave Coronary Events) y predijo con exactitud los resultados adversos a los 14 días (19). La puntuación de riesgo TIMI combina siete factores de riesgo independiente: edad de 65 años o más; más de 3 factores de riesgo cardiovascular; EAC documentada en el cateterismo; desviación del segmento ST $\geq 0,5$ mm; al menos 2 episodios de angina en las últimas 24 horas; la toma de aspirina en la semana anterior; y los valores elevados de marcadores cardíacos. Clasifica a la población de acuerdo al score de TIMI en tres grupos de riesgo: bajo (0 a 2 puntos), intermedio (3 y 4 puntos) y alto (5 a 7 puntos). Por lo tanto, la puntuación de riesgo TIMI permite la identificación de pacientes de alto riesgo, que han demostrado obtener más beneficios de las nuevas terapias tales como inhibidores GP IIb/IIIa (20) y una estrategia invasiva precoz.

1.4.2. Escala GRACE.

La escala de riesgo GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) fue desarrollada en una cohorte de 21.688 pacientes incluidos en el registro multinacional observacional GRACE (21), en el que participan actualmente 123 hospitales de 14 países de Europa, Norteamérica, Sudamérica, Australia y Nueva Zelanda. El registro GRACE se diseñó para que reflejara una población de pacientes con SCA no sesgada, independientemente de su localización hospitalaria final y de si el hospital en el que ingresaban tenía acceso o no a servicios especializados de intervención cardíaca. Los predictores del resultado se establecieron en función de las características clínicas y los biomarcadores en el momento de la presentación inicial. Se identificaron nueve factores que predecían de manera independiente la mortalidad o el conjunto de mortalidad e infarto de miocardio (edad; insuficiencia cardíaca; enfermedad vascular periférica; presión arterial sistólica; clase Killip al ingreso; concentración sérica de creatinina; enzimas cardíacas elevadas; parada cardíaca al ingreso y desviación del segmento ST en el electrocardiograma) y se incorporaron a un modelo continuo de riesgo cardiovascular. Estos nueve factores explicaban más del 90% del poder predictivo del modelo multivariable completo y proporcionan una discriminación más sólida que la basada solamente en el valor de Tn. Es interesante señalar que, al introducir un ajuste para otros factores, el sexo no es un predictor del resultado. El score de riesgo del GRACE muestra una exactitud predictiva excelente para la mortalidad y para la variable combinada formada por muerte e IAM a los 6 meses del episodio índice (estadísticos c de 0,82 y 0,70 respectivamente).

La escala GRACE se ha validado con éxito en series de numerosos países y también en población española de un único centro y en el registro multicéntrico MASCARA (22;23). Además, también se ha demostrado la utilidad de la escala GRACE para predecir la mortalidad no solo a los 6 meses sino también hasta tiempos tan largos como 4 años (24). En relación con la estrategia invasiva en el SCASEST, el subgrupo de pacientes con GRACE >140 puntos de la escala predictiva

se beneficiaron de un cateterismo precoz (<24 horas) frente a un cateterismo tardío (>36 horas) (25).

La principal diferencia con la escala TIMI es que esta escala de puntuación es mucho más detallada, asignando puntuaciones definidas por la Odds Ratio (OR) de cada una de las variables en el análisis de regresión. Además, las variables edad, frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica, valores de creatinina sérica o clase Killip son variables que presentan un valor diferente en función del rango definido, por ejemplo añadiendo al sumatorio 0 en caso de edad ≤ 30 años o 53 en caso de una presión arterial sistólica entre 80 y 99 mmHg. Así pues, la puntuación máxima es 372. Su capacidad discriminadora fue excelente con un estadístico c de 0,83.

La puntuación final de cada grupo de riesgo (alto, moderado y leve), varía según se evalúe mortalidad intrahospitalaria o mortalidad dentro de los 6 meses posteriores al alta.

En un registro canadiense de SCASEST se compararon las escalas TIMI y GRACE (26). La capacidad de discriminación fue significativamente mejor con el GRACE, tanto para mortalidad hospitalaria como para la mortalidad a 1 año. Ahora bien, al añadir las variables grado Killip al ingreso, frecuencia cardíaca y presión arterial sistólica a la escala TIMI, su capacidad de discriminación para mortalidad hospitalaria (estadístico c de 0,82) fue similar a la de GRACE. Esto sugiere que la falta de datos hemodinámicos es lo que merma la precisión del TIMI.

En la actualidad la escala de riesgo TIMI en el SCASEST aunque es la más utilizada globalmente dada su sencillez, no presenta la exactitud para la predicción de riesgo mostrada por otras escalas de riesgo más recientes en el SCASEST como la escala GRACE (173). D'Ascenzo et al. (175) compararon la exactitud de predicción de la mortalidad, en una revisión sistemática de todos los estudios con escalas de riesgo en SCASEST (18 estudios con 56.560 pacientes y 18 cohortes validadas con 56.673 pacientes) concluyeron, con un análisis agrupado de todos los estudios validados, que las escalas de riesgo TIMI y GRACE eran las que hasta ahora más ampliamente habían sido estudiados, siendo el rendimiento mayor en la

escala GRACE [TIMI (estadístico c de 0,54 y 0,67 a corto y medio plazo); GRACE (estadístico c de 0,83 y 0,80 a corto y medio plazo)].

1.4.3. Índices para la estratificación del riesgo en las UDT

Tradicionalmente, la estratificación en las UDT de los pacientes de riesgo bajo-intermedio se basa en el resultado de las pruebas de detección de isquemia; ingresan los pacientes con pruebas positivas y se da el alta a los que tienen pruebas negativas o que implican bajo riesgo (27). Recientemente, varios autores han descrito la utilidad de las variables clínicas agrupadas en índices para la estratificación del riesgo en la UDT (28). Dado que estos índices permiten identificar tanto a los pacientes de muy bajo riesgo como a los de muy alto riesgo, podrían ser de ayuda a la hora de identificar a los pacientes que no deberían ingresar en la UDT por ser más beneficiosos el alta directa o el ingreso en planta.

En pacientes con ausencia de cambios isquémicos en el ECG ni elevación de Tn, variables tan simples como la presencia de angina de esfuerzo previa al proceso actual y la presencia de ≥ 2 episodios en las 24h precedentes muestran una excelente correlación con la incidencia de acontecimientos isquémicos a los 30 días tanto en mujeres, en pacientes mayores de 70 años, como en diabéticos (29). Asimismo, en otro trabajo de Sanchis et al. (30) se ha observado que variables clínicas como la edad ≥ 55 años, sexo masculino, diabetes mellitus, enfermedad arterial periférica, presencia de dolor típico o de dos o más episodios de angina en las últimas 24h se asocian con el desarrollo de acontecimientos isquémicos a los 30 días, mientras que no se estableció relación entre los eventos isquémicos y tabaquismo, hipertensión, dislipemia, insuficiencia renal o accidente vascular cerebral previo. La suma de las variables de riesgo significativas observadas en el análisis univariado aumentan de forma exponencial la incidencia de eventos isquémicos (del 2,9% en presencia de una única variable al 47% cuando se suman 4 variables).

Hess et al. (31), establecen una recomendación para definir pacientes de muy bajo riesgo, aquellos con ausencia de 5 características que combinan: edad

>50 años, historia de enfermedad coronaria y DT típico, cambios isquémicos en el ECG no conocidos previamente y Tn inicial o a las 6h superior al percentil 99. La ausencia de estas 5 características, mostró una sensibilidad del 100% (95% Intervalo de confianza (IC): 97,2 a 100%) y una especificidad del 20,9% (95% IC: 16,9 a 24,9%) para acontecimientos isquémicos a 30 días.

El índice de riesgo UDT-65, que atribuye un punto a cada una de las siguientes variables: Uso de aspirina, Diabetes, Tipicidad del dolor torácico y 65 o más años de edad para valorar la utilidad de la estratificación del riesgo se relacionó con la incidencia de infarto de miocardio (32).

1.5. FISIOPATOLOGÍA

La AI se caracteriza por un desequilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno al miocardio (33). Es importante reconocer que la AI es un síndrome complejo de etiología heterogénea

Se postulan diferentes mecanismos fisiopatológicos que generalmente interactúan simultáneamente:

1- La causa más común de angina inestable es la enfermedad coronaria aterosclerótica con erosión o ruptura de la placa aterosclerótica, que libera enzimas proteolíticas capaces de activar las plaquetas circulantes y las proteínas de coagulación, culminando en la formación de un trombo intracoronario.

El trombo es parcialmente obstructivo, o sólo transitoriamente oclusivo, resultando en la isquemia coronaria sin elevación persistente del segmento ST (AI o IAMSEST).

Pueden formarse dos tipos de trombos: a) un trombo rico en plaquetas (trombo blanco) que se forma en las zonas de la membrana con tensión de cizallamiento alta: las plaquetas se adhieren al colágeno y liberan sustancias que provocan la agregación de nuevas plaquetas y así sucesivamente se forma el

trombo por aposición, y sólo parcialmente ocluye la arteria, o b) un trombo rico en fibrina (trombo rojo) que es el resultado de la activación de la cascada de la coagulación y disminuye el flujo de la arteria, causando oclusión total. La mayoría de los SCASEST están originados por trombos blancos y los SCACEST por trombos rojos.

2- Una causa menos común es la obstrucción dinámica, que puede ser desencadenado por un espasmo en una arteria coronaria (angina variante o de Prinzmetal). Este espasmo local está causado por hipercontractilidad de la pared lisa vascular y/o por la disfunción endotelial.

El endotelio, cuando funciona normalmente, es un órgano de un trillón de células que producen más de 60 moléculas, las cuales contribuyen a la homeostasis vascular mediante la regulación de la vasodilatación arterial, la inflamación, la proliferación celular y la modulación de la trombosis-fibrinólisis (figura 2). La disfunción endotelial se caracteriza por la disminución de la biodisponibilidad de vasodilatadores antiaterogénicos, representados por su molécula principal, el óxido nítrico (NO), que permite la alteración del equilibrio homeostático a favor de los vasoconstrictores proaterogénicos y protrombóticos, como la angiotensina II. Esta situación facilita la permeabilidad endotelial para el paso de lípidos, favorece la oxidación de las lipoproteínas, la inflamación, la proliferación de células musculares lisas, la deposición o lisis de la matriz extracelular, la activación plaquetaria y la trombogénesis.

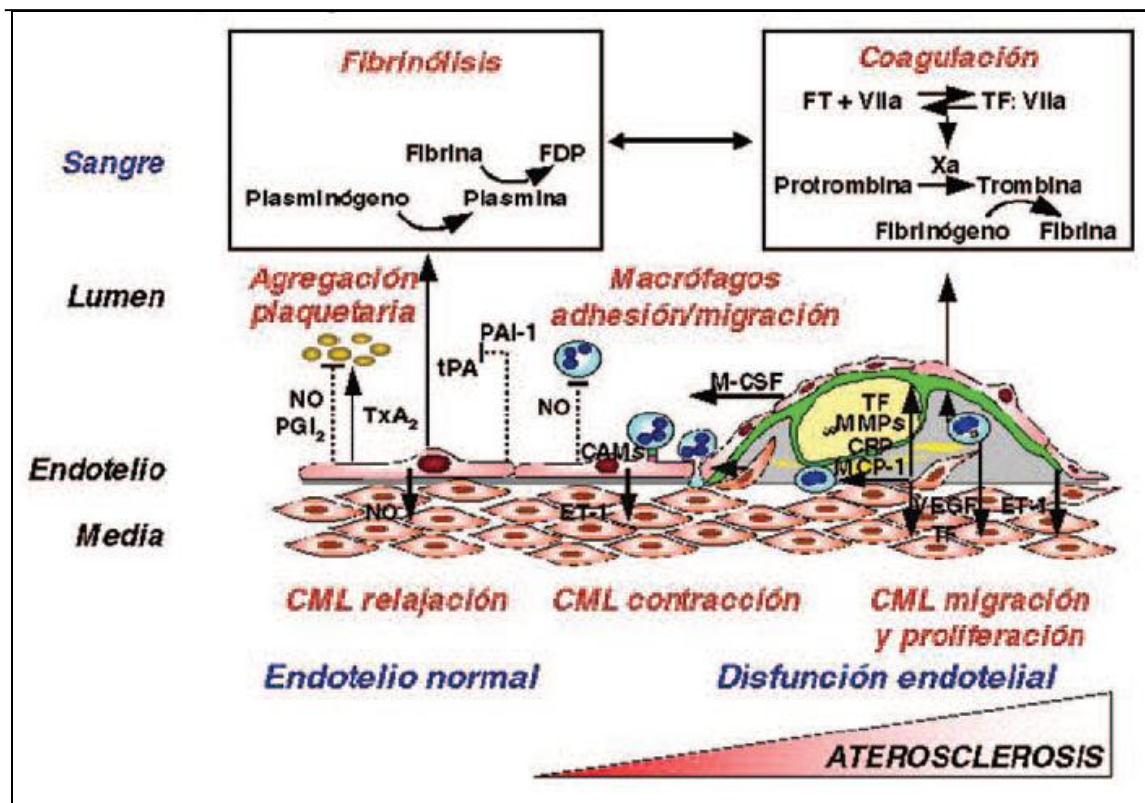


Figura 2. Mecanismos de homeostasis presentes en el endotelio normal y su alteración en la disfunción endotelial (34).

3-. Otro mecanismo fisiopatológico causante de la angina inestable es la inflamación de la pared arterial, que puede dar lugar a la desestabilización, ruptura o la erosión de la placa, y por tanto, la consiguiente trombogénesis.

Las células inflamatorias, especialmente monocitos, migran hacia el subendotelio atraídos por proteínas quimiotácticas causantes de esta migración (35). Éste es el caso de la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1), que es la encargada de la atracción y migración de los monocitos hacia los sitios donde se está formando la lesión inicial del ateroma.

Una vez adheridos e introducidos mediante la unión a moléculas de adhesión endoteliales, como las moléculas de adhesión vascular celular [VCAM] e intercelular [ICAM]), llegan al subendotelio, donde tras someterse a una diferenciación, se convierten en macrófagos (figura 3). La presencia de macrófagos

refleja un proceso inflamatorio, el cual se caracteriza por la presencia de linfocitos T activados en el sitio de la placa. Los linfocitos T pueden liberar varias citoquinas que activan a los macrófagos y promueven la proliferación de células musculares lisas. Los macrófagos expresan receptores «carroñeros» (*scavenger receptors*) que fagocitan las lipoproteínas especialmente modificadas por la oxidación (LDL oxidadas), lo que genera las células espumosas (*foam cells*) y causa la formación de estrías grasas (36). Los macrófagos activados liberan citoquinas inflamatorias (por ejemplo, proteína quimiotáctica-1 de los monocitos, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interleuquinas) que perpetúan el proceso mediante el reclutamiento adicional de macrófagos y de células musculares lisas vasculares en el sitio de la placa. Los macrófagos también elaboran metaloproteinasas de matriz, enzimas que digieren la matriz extracelular y llevan a la disrupción de la placa. Paralelamente, las células musculares lisas se modulan a secretoras y generan colágeno y proteoglicanos que construirán la capa fibrosa. La relación entre células de músculo liso y macrófagos juegan un importante papel en la vulnerabilidad de la placa y la propensión a la rotura.

Los marcadores serológicos de inflamación, como la PCR, la IL-6, la sustancia amiloide sérica A, la ICAM-1 soluble, y el CD40L, acompañan con frecuencia a las diversas manifestaciones de la enfermedad coronaria.

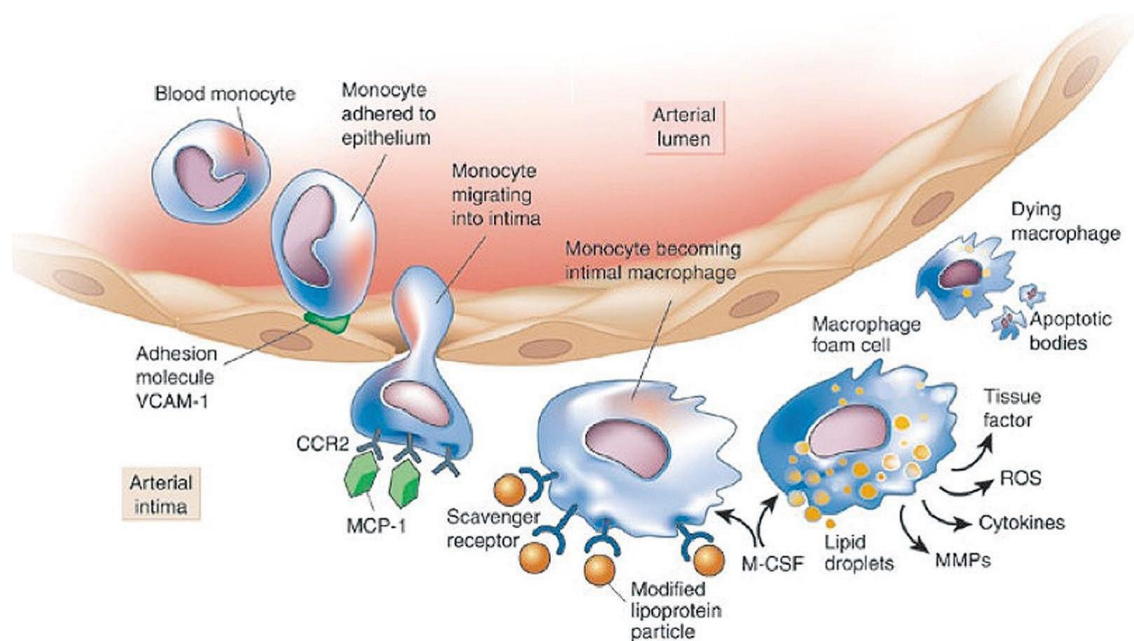


Figura 3. Fagocitosis mononuclear en la aterogénesis (37).

4-. Otra causa frecuente de angina inestable se debe a la inestabilidad de la placa de ateroma, por fisura o rotura. Este cambio en la placa ocasiona una alteración en su geometría, que puede incrementar el grado de obstrucción previo, pero también supone un estímulo trombogénico al poner el material subendotelial (colágeno, lípidos, etc.) en contacto con la sangre circulante.

Las placas más propensas a la ruptura o placas vulnerables, se caracterizan por tener un núcleo rico en lípidos, una capa fibrosa delgada y una alta densidad de macrófagos y linfocitos T (38). Un factor determinante de la "vulnerabilidad" de las placas está relacionada con un aumento en la actividad de los macrófagos en el sitio de la placa; este aumento de la actividad conduce a un aumento del lípidos en el núcleo y un adelgazamiento de la capa de la placa, características que hacen que la placa sea más vulnerable a la ruptura. Por el contrario, las placas fibrosas o «estables» son más concéntricas, con núcleos lipídicos intracelulares, sin signos de actividad inflamatoria y cubiertas por gruesas capas de colágeno.

El estímulo inflamatorio dentro de la placa aterosclerótica promueve la angiogénesis, lo que puede predisponer a la hemorragia intraplaca y a la inestabilidad de la placa.

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento placentario (PIGF), y el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) son potentes factores angiogénicos que pueden contribuir a la inestabilidad de la placa.

5- Otro desencadenante de angina inestable es el estrechamiento grave, sin espasmo o trombo, que ocurre en algunos pacientes con aterosclerosis progresiva o con la reestenosis después de un ICP.

6- Otro motivo de AI es la disección de la arteria coronaria (por ejemplo, como una causa de SCA en mujeres periparto).

7- El último mecanismo involucrado es la AI secundaria, causada por incremento de las demandas de oxígeno y/o descenso del aporte o ambos. Los pacientes con AI secundaria se caracterizan por tener estenosis coronaria que limita la perfusión miocárdica, y que a menudo presentan angina de pecho crónica estable. Las condiciones que generan una AI secundaria son: 1) aumentar los requerimientos de oxígeno del miocardio, como fiebre, taquicardia, o tirotoxicosis; 2) reducir el flujo de sangre coronario, como la hipotensión; o 3) reducir el suministro de oxígeno, como la anemia o hipoxemia.

Los SCA son la última etapa de un conjunto de múltiples factores que llevan a su complicación final: la rotura de una placa vulnerable o la erosión con la trombosis subsecuente. Los procesos de disfunción endotelial, inflamación sistémica e intraplaca, la activación del sistema inmunológico representado por el macrófago y los linfocitos T y B principalmente, son algunos de los múltiples factores involucrados en la aterotrombosis, y que llevan finalmente hacia la isquemia o necrosis miocárdica.

1.6. MARCADORES BIOQUÍMICOS

El biomarcador ideal debe proporcionar información diagnóstica, pronóstica y terapéutica adicional a la que se obtiene a partir de los datos clínicos del paciente, y además debe poseer, al menos, estas características químicoanalíticas:

- Alta especificidad: la medida de ese biomarcador debe ser específica a una enfermedad.
- Facilidad de muestreo: se debe evitar, en lo posible, la recogida de muestras invasivas. Por ejemplo, saliva mejor que orina y ésta mejor que sangre, ya que es menos molesto para el paciente.
- Representatividad: los niveles del biomarcador en la muestra recogida deben ser niveles representativos del biomarcador en el organismo.
- Se debe conocer tanto la cinética de formación como su estabilidad.

En las últimas décadas, hay un gran interés en la búsqueda de biomarcadores diagnósticos y pronósticos en el campo de las enfermedades cardiovasculares, y en particular en la cardiopatía isquémica, que puedan ser identificados en sangre. Hasta el momento el único biomarcador aceptado en la práctica clínica es la troponina.

El mecanismo desencadenante de la angina inestable es la interrupción transitoria de la perfusión miocárdica por un trombo no oclusivo sobre una placa aterosclerótica coronaria fisurada. En la angina inestable, la lesión miocárdica no es lo suficientemente grave para causar la liberación de la troponina como biomarcador de necrosis miocárdica.

Además de los marcadores de necrosis miocárdica, otros marcadores de mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de la angina inestable, como marcadores de isquemia, de inflamación, de lesión vascular, de angiogénesis o de estrés endógeno están siendo investigados y podrían ser útiles para

determinar la fisiopatología, individualizar el tratamiento y evaluar efectos terapéutica.

Aunque la valoración clínica es fundamental para la estimación del riesgo, los marcadores séricos como la IL-6, copeptina ultrasensible y PIGF podrían ser útiles para complementar la información de las pruebas convencionales, y se van a desarrollar en los próximos apartados.

1.6.1. Biomarcadores de daño miocárdico

Cuando los miocitos se necrosan, o sufren daño celular importante, pierden la integridad de la membrana y permiten el paso de macromoléculas al tejido intersticial, desde donde son absorbidas por los capilares y el sistema linfático, alcanzando finalmente la circulación sistémica. Estas macromoléculas liberadas de los miocitos reciben el nombre de marcadores biológicos de daño miocárdico y han adquirido gran relevancia en la práctica clínica.

Se debe apreciar que a lo largo de los años, cuantos más biomarcadores específicos de necrosis miocárdica hay disponibles, la exactitud de la detección de infarto de miocardio ha ido cambiando. Tales cambios se produjeron cuando la glutamina-oxalacética (GOT) fue sustituida por la lactato deshidrogenasa (LDH) y más tarde por la creatinquinasa (CK) y la fracción MB de la CK, es decir, la actividad de CK-MB. La mioglobina comparte con estos biomarcadores la misma limitación debido a su alta concentración en músculo esquelético. Sin embargo, debido a su bajo peso molecular y consecuentemente a su rápido incremento tras la necrosis miocárdica, se le ha dado un valor como marcador temprano de IAM. Para los médicos, los ensayos de CK-MB apoyados por la historia clínica, física y el ECG fueron el estándar de oro para la identificación de lesión miocárdica. Sin embargo, la mejora de la sensibilidad de los ensayos permitió la detección de elevaciones de CK-MB debido a una lesión esquelética, lo que redujo su utilidad clínica. Actualmente, debido a su alta sensibilidad y especificidad en la detección de necrosis miocárdica, las Tn cardíacas son los biomarcadores de elección en el diagnóstico y la estratificación del riesgo del paciente con SCA.

1.6.1.1. Creatinquinasa total (CK)

Hasta la disponibilidad de otros marcadores, la CK fue el marcador biológico más utilizado para el diagnóstico de las alteraciones miocárdicas y del músculo esquelético. La CK es una enzima con distribución prácticamente universal en todos los tejidos, ya que cataliza una reacción de transferencia de energía, como la fosforilación de la creatina a creatina fosfato. La CK se localiza preferentemente en la musculatura estriada; por ello, sus valores dependen de la masa muscular, edad, raza y actividad física. La CK no es una molécula cardiospecífica, ya que puede elevarse en una gran variedad de condiciones patológicas, sin que exista necrosis miocárdica.

1.6.1.2. Creatinquinasa-MB (CK-MB)

La CK-MB es una de las tres isoenzimas de la CK, y aunque se pueden encontrar en el músculo esquelético y el cerebro, constituye la isoenzima más cardiospecífica de las que forman parte de la llamada CK total. No obstante, la CK-MB también se encuentra en una escasa proporción en el músculo esquelético (aproximadamente el 5% de toda la actividad CK es CK-MB), aunque esta proporción puede elevarse en determinadas condiciones fisiológicas o patológicas.

Con la aparición de métodos de determinación de la concentración de masa de CK-MB, se mejoró la sensibilidad clínica para el diagnóstico de IAM. Sin embargo, esta mejora en la sensibilidad permitió la detección de CK-MB debido a lesión muscular esquelética.

La concentración de CK-MB puede detectarse en plasma a partir de las 4-6 horas del inicio de los síntomas de IAM, y permanece elevada hasta las 24-36 h del inicio de los síntomas. Debido a este rápido descenso, la determinación de CK-MB sigue siendo útil en el diagnóstico de reinfarto.

1.6.1.3. Troponina.

La Tn es una de las proteínas miofibrilares del músculo esquelético y cardíaco, su función es regular la contracción muscular en respuesta al calcio citosólico y a la fosforilación de proteínas. El filamento grueso del músculo está formado por miosina y el filamento delgado por actina, Tn y tropomiosina. Sólo la actina y la miosina son proteínas contráctiles; la Tn y la tropomiosina tienen carácter regulador. El complejo de la Tn se compone de tres subunidades: troponina T (TnT) se une a la tropomiosina y facilita la contracción; troponina I (TnI) se une a la actina e inhibe la unión actina-miosina, y la troponina C (TnC) es el receptor del ion calcio.

La teoría actualmente aceptada para el mecanismo de contracción muscular implica la actividad de la ATPasa presente en las cabezas de miosina (figura 4). En reposo la miosina no contacta con actina ya que el sarcoplasma no tiene suficiente calcio para producir la contracción, y el calcio regula la actividad ATPasa. Durante la contracción, cuando se recibe la señal nerviosa, el calcio es liberado al sarcoplasma, se une inmediatamente a los centros de unión del calcio a la troponina, induciendo un cambio estructural que permite que las cabezas de actina y miosina puedan unirse formando un ángulo de aproximadamente 90° . La liberación de la molécula de fósforo del complejo de actina-miosina-ADP implica un cambio de estructura que hace que la actina se deslice y adopte un ángulo de 45° con la miosina. Este movimiento produce al mismo tiempo una liberación de ADP. Por cada unión actina-miosina provocada por la unión de dos moléculas de calcio a la troponina C, al menos dos moléculas de ATP son necesarios para llevar a dos moléculas de calcio desde el citosol al retículo (39).

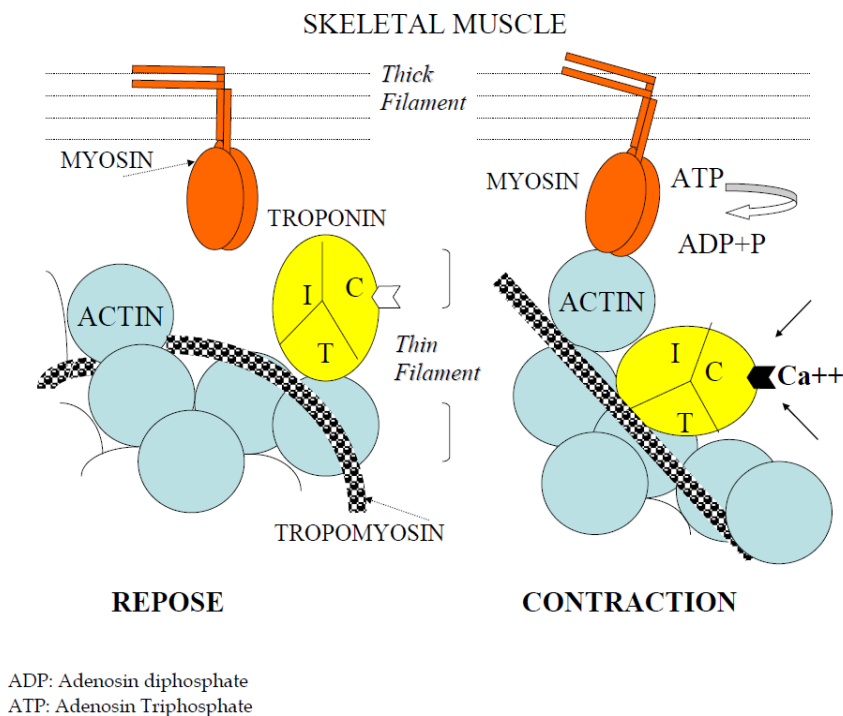


Figura 4. Esquema del proceso de contracción muscular y la implicación de las proteínas miofibrilares y contráctiles del músculo esquelético. (Galán A. 2000).

Se han descrito tres isoformas para la Tn I y T que presentan diferencias estructurales codificadas por genes localizados en tres cromosomas diferentes. Así, para la Tn I hay dos isoformas del músculo esquelético de contracción lenta y contracción rápida y una forma específica del músculo cardíaco. La isoforma cardíaca difiere de las isoformas del músculo esquelético por la presencia adicional de 31 aminoácidos en el extremo N-terminal de la cadena polipeptídica. La Tn T también presenta tres isoformas codificadas por genes localizados en tres cromosomas diferentes, uno de ellos es específico para miocardio. La isoforma miocárdica tiene un polimorfismo elevado que provoca que se exprese en tejidos miocárdicos heridos, tanto adultos como fetales. La Tn C, sin embargo, no se utiliza clínicamente porque los músculos cardíaco y liso comparten una isoforma común (40).

Esta es la razón por la que la evaluación de la Tn T o Tn I favorece el reconocimiento específico de daño miocárdico a diferencia de la creatinquinasa, la

CK-MB y la mioglobina que se co-expresan en el músculo esquelético y en el miocardio.

Durante décadas el diagnóstico de infarto de miocardio se basó en recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que dictaba considerar la presencia de elementos clínicos, electrocardiográficos y bioquímicos; y establecía el diagnóstico al existir al menos dos de los tres criterios sin distinción o jerarquía alguna (41). La evolución hacia biomarcadores de mayor precisión junto con el hecho de que los pacientes pueden no tener signos clínicos típicos ni cambios electrocardiográficos que ayuden al diagnóstico de IAM obligó en el año 2000 a la creación de un documento de redefinición de infarto de miocardio endosado por la *European Society of Cardiology* (ESC) y el *American College of Cardiology* (ACC) en el que el marcador de necrosis miocárdica pasaba a jugar un rol fundamental y obligatorio para la definición de IAM (42).

En este documento se consideró que un valor de Tn superior al percentil 99 medido con un CV del 10% de una población de referencia en las primeras 24 h de un episodio clínico de isquemia coronaria, era diagnóstico de IAM (43).

En 2007, dos sociedades médicas (*European Society of Cardiology*, *American Heart Association*), una fundación (*American College of Cardiology Foundation*) y la *Federación Mundial del Corazón* (*World Heart Federation*) (44), publicaron lo que consideraron la definición universal del IAM. Esta definición continúa recomendando la Tn como el biomarcador de elección, pero al reconocer que los métodos con mayor sensibilidad analítica detectan otras etiologías como responsables de elevaciones agudas y crónicas de Tn, enfatiza la necesidad de observar un aumento o disminución de las concentraciones de Tn (patrón dinámico), además de su aumento por encima del percentil 99, para diagnosticar el IAM.

Para completar el diagnóstico, los cambios de cTn deben ir acompañados con al menos uno de los siguientes criterios clínicos: presencia de síntomas de

isquemia, alteraciones electrocardiográficas (ECG), o pruebas de imagen que evidencien nueva pérdida de viabilidad del miocardio (45).

La mejora en la sensibilidad y en la precisión ha resultado en una nueva generación de inmunoensayos de cTn. Estos, llamados inmunoensayos de cTn ultrasensibles (Tn-us) se caracterizan por medir las concentraciones de cTn en la sangre de individuos sanos con una precisión <10%.

Otra ventaja de la Tn-us con respecto a la convencional es que el diagnóstico de necrosis puede ser temprano, ya que empieza a ser detectado en la sangre a las tres horas después del dolor (46). De un modo similar, la exclusión de un IAM también será anterior y teniendo en cuenta la cantidad insignificante de Tn que puede ser detectado también aumentará la predicción de los eventos clínicos adversos.

Para el ensayo de TnT-us, el valor percentil 99, que se obtiene de una población de referencia multicéntrica, proporcionó un punto de corte de 14 ng/L, que está muy cerca de los valores comprendidos entre 12 y 13,4 ng/l que se han obtenido de otros estudios (47-49).

Dos recientes estudios a gran escala evalúan el rendimiento de los ensayos de Tn-us en pacientes con dolor torácico y sospecha de IAM (50;51). En uno de ellos, llevado a cabo con 718 pacientes con síntomas sugestivos de IAM en las 3 primeras horas del inicio de los síntomas se evaluó el rendimiento diagnóstico. El área bajo la curva (AUC) fue significativamente mayor con el ensayo de troponina ultrasensible que con el ensayo de troponina convencional, AUC de 0,92 (IC95%: 0,87-0,97) y AUC de 0,76 (IC95%: 0,64-0,88) (p:0,01), respectivamente (50).

En el estudio de Keller, el diagnóstico final de IAM se confirmó en el 50% de los pacientes usando el valor de TnT-us >14 ng/L, mientras que sólo un 15 % usando TnT >35 ng/mL (51). Ambos estudios demostraron mejorar la exactitud diagnóstica global con respecto a los ensayos de la generación anterior y el diagnóstico precoz del IAM especialmente en pacientes con un inicio reciente de

dolor en el pecho (50;51). Resultados similares han sido confirmados en otros estudios (52;53).

En otro estudio, las muestras de 103 pacientes con SCASEST pero con Tn convencional negativa, fueron analizados retrospectivamente usando un ensayo de Tn-us, siendo el resultado de la Tn-us positivo antes que el resultado de cTnI convencional en el 66% de los pacientes, lo que permite el diagnóstico precoz y el tratamiento potencialmente anterior (54).

Aunque la disponibilidad de técnicas más sensibles permite la detección temprana del IAM, sin embargo, el aumento de sensibilidad se produce a costa de una disminución en la especificidad.

Por ejemplo, en el estudio de Reichlin (50), la sensibilidad aumentó de un 83% (IC95%: 76-90) a un 95% (IC95%: 90-98), cuando la especificidad disminuyó de un 93% (IC95%: 91-95) al 80% (IC95%: 77-83) con el uso de Tn convencional y Tn-us respectivamente. Tendencias comparables se han observado en otros estudios (55).

Desde el punto de vista bioquímico, la única manera de mejorar la especificidad y ayudar a distinguir si una elevación de Tn se debe a un proceso de isquemia aguda o una isquemia subyacente de un proceso crónico, como ocurre con insuficiencia cardíaca congestiva o en cardiomiopatías, es el de establecer un valor del aumento de la Tn discriminador de SCA (Δ Tn). Para ello es necesario llevar a cabo la medición de Tn seriadas, como las guías de práctica clínica en 2007 recomendaron (Thygesen 2007, NACB 2007).

Definir qué variación de Tn se puede considerar como significativa en las determinaciones seriadas no es fácil y el grupo redactor de la guía del año 2007 propuso que una variación delta en la concentración de cTn de un 20% podría ser un valor clínico (48;56).

El grupo australiano-neozelandés propuso un cambio de un 50% de TnT-us para valores por debajo de 53 ng/L, y un cambio de 20% por encima de este valor (57).

En el estudio de Giannitsis et al. (58) una variación de Tn (delta) mayor a 117% a las 3 h y $\geq 243\%$ a las 6 h mostró una especificidad del 100% y una sensibilidad entre el 69-76%. Previamente Apple et al. (59) determinaron que un cambio en la cTnI $\geq 30\%$ debería ser usado como el punto de corte óptimo para el diagnóstico de IAM. Sin embargo, la necesidad de repetir la medición, cuando inicialmente es positiva, en parte niega la ventaja prometida de diagnóstico precoz.

El uso de la Tn-us ha llevado a un incremento del diagnóstico de SCA, especialmente SCASEST. La adición de una variación de Tn-us $\geq 20\%$ dentro de las tres horas después de la presentación de los síntomas ha mejorado la especificidad de diagnóstico aunque con menor pero todavía sensibilidad diagnóstica significativa. Se ha propuesto un cambio de cinética absoluto de 9,2 ng/L de TnT-us para incluir o descartar SCASEST (60).

Antes de la llegada de los ensayos de Tn-us había evidencia de que las concentraciones de Tn convencional por debajo de los puntos de corte tenían un impacto en la estratificación de riesgo en pacientes con SCA. Pequeñas elevaciones de Tn identificaron a pacientes con SCA que estaban en alto riesgo y se beneficiarían de una estrategia invasiva temprana (61).

Del mismo modo, en el estudio de FRISC II (Fragmin and Fast Revascularization During Instability in Coronary Artery Disease), un ensayo de Tn más sensible identificaba a pacientes con peor pronóstico (62). El grupo Boston TIMI ha demostrado que los pacientes con SCA y bajos incrementos de los valores de cTn (40 ng/l hasta <100 ng/l, es decir, justo por encima del percentil 99) tienen un riesgo significativamente mayor de muerte/IAM a los 30 días (5,0% vs 2,0%, $p: 0,001$) y de muerte a los 12 meses (6,4% vs 2,4%, $p: 0,005$) en comparación con los pacientes con concentraciones de cTnI de menos de 40 ng/l (63). Curiosamente, los valores por debajo del percentil 99 no se asociaron con un aumento de riesgo de muerte/IAM a los 30 días. Los autores sugieren que el uso del percentil 99 es de hecho una relevancia clínica de corte diferencial entre los pacientes de alto y bajo riesgo con SCA.

Un estudio reciente (64) analizó a 1452 pacientes incluidos en el ensayo GUSTO-IV. El 16% de los pacientes que tenían valores más altos que el valor del percentil 99 para Tn-us pero menores que el percentil 99 de TnT convencional tenían similar riesgo de mortalidad al año que el 60% que tenía positivos ambos ensayos (9.2% vs 10.7%, p: 0.52), y mayor riesgo al año si se comparaba con ambos ensayos negativos (9.2% vs 2.6%, p: 0.001). El nuevo ensayo de TnT-us, en comparación con el ensayo cTnT convencional, identifica a más pacientes con daño miocárdico y que presentan un mayor riesgo de nuevos eventos cardíacos, lo que demuestra la importancia de medir las concentraciones de Tn previamente no detectables.

Omland et al. (65) encontraron una asociación significativa entre los valores aumentados de TnT-us y la incidencia de muerte cardiovascular y de insuficiencia cardíaca en pacientes con enfermedad arterial coronaria estable (CAD).

Se ha demostrado que elevaciones incluso muy pequeñas en la concentración de troponina se asocian con un mayor riesgo de efectos adversos en pacientes con SCA (66)

Sigue siendo difícil, establecer un punto de corte de TnT para la estratificación del riesgo en pacientes con SCA debido a la heterogeneidad de las técnicas utilizadas entre diferentes laboratorios (67).

La evaluación de la Tn no es necesaria en el caso del SCACEST para el inicio de la terapia de revascularización; sin embargo, esta evaluación si se recomienda para los pacientes sin diagnóstico de SCACEST, pero que tienen sospecha clínica de cardiopatía isquémica. Cuando un paciente acude a urgencias con dolor torácico atípico y los cambios electrocardiográficos están ausentes o no son diagnósticos, las Tn proporcionan una información fundamental al diagnóstico.

1.6.2. Biomarcadores de inflamación

La respuesta inflamatoria representa un elemento importante en todas las fases del proceso aterosclerótico. Las citoquinas pueden estar activamente involucradas en la desestabilización de la placa aterosclerótica mediante un aumento de la expresión de metaloproteinasas de matriz implicadas en la remodelación vascular y en la rotura de la placa. En los pacientes con síndrome coronario agudo, un aumento de los valores de los biomarcadores de inflamación (tales como citoquinas) está fuertemente asociado con un peor pronóstico a corto y largo plazo (68).

Por lo tanto, la determinación cuantitativa de estos biomarcadores podría contribuir al diagnóstico y a una mejor estratificación del riesgo en estos pacientes.

1.6.2.1. Interleuquina-6

La interleuquina-6 (IL-6) es una citoquina ubicua, cuya presencia es crucial para la activación celular de leucocitos y del endotelio. También promueve la producción hepática de reactantes de fase aguda, incluida la PCR, provocada por la mayoría de las formas de inflamación, infección y daño tisular. Se expresa en la región del hombro de placas ateroscleróticas y puede aumentar la inestabilidad de la placa por conducir la expresión de metaloproteinasas de la matriz, proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) (69).

La existencia de este mecanismo inflamatorio en el desarrollo del SCA se sustenta en evidencias de distinto tipo. Moreno et al. (70) observaron mayor frecuencia de áreas ricas en macrófagos en las lesiones coronarias de pacientes con infarto sin onda Q, o angina inestable. Van der Wal et al. (71), en pacientes fallecidos por infarto agudo de miocardio, observaron que en el sitio del accidente endotelial los macrófagos y los linfocitos T eran la especie celular más frecuente.

Además, Maier et al. han demostrado en pacientes con SCA que los valores de IL-6 fueron marcadamente superiores en el sitio de ruptura de la placa coronaria que en circulación sistémica (72).

Oudi et al. (73) demuestran como existen valores aumentados de IL-6 y PCR-us en pacientes con SCA frente a un grupo control sano. Además en dicho estudio, determinan la distribución de los valores de IL-6 y PCR-us en función del número de arterias coronarias lesionadas en los pacientes con SCA. Los autores muestran como los valores de IL-6 y PCR-us difieren significativamente de acuerdo al número de vasos enfermos. Los pacientes con tres vasos enfermos presentaban valores más elevados de IL-6 y PCR-us comparados con aquellos con uno o dos vasos enfermos.

Los pacientes con SCA tienen incrementados los valores circulantes de IL-6 en comparación con aquellos pacientes que tienen angina estable y se correlacionan bien con las concentraciones de PCR. Entre los pacientes con angina inestable, un aumento en los valores de IL-6 que se produjeron 48 horas después de la admisión en comparación con el valor del ingreso, se asoció con los acontecimientos adversos de muerte, IAM o angina refractaria.

Los estudios sugieren que el uso de IL-6 para la estratificación del riesgo identifica a las personas que podrían beneficiarse del tratamiento médico intervencionista o intensivo (74). Actualmente, la gran variación circadiana de la IL-6 y la falta de estudios de confirmación limitan la aplicación de la IL-6 como un biomarcador de SCA (75).

Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades y la Asociación Americana del Corazón (AHA) publicaron una declaración científica del uso de la PCR y otros marcadores inflamatorios y aconsejaron que la PCR podría ser útil para abordar y adaptar el tratamiento médico intensivo después de SCA, pero no hay evidencia para apoyar tal estrategia (76).

Diversos trabajos han demostrado que valores elevados de IL-6 se asocian con un riesgo aumentado en la progresión de las lesiones ateroscleróticas y futuros eventos cardiovasculares.

El estudio de Fisman et al. (77) evaluó el valor pronóstico de la IL-6 para IAM y mortalidad en una población con enfermedad coronaria arterial estable durante un periodo largo de seguimiento. La IL-6 fue significativamente mayor en los casos (2,34 pg/mL) que en los controles (1,65 pg/mL) (p: 0,0004). IL-6 se correlacionó significativamente con PCR. Y además cada incremento de 1 pg/mL en el valor de IL-6 se asoció con un valor de incremento relativo de 1,70 (1,23-2,45) de presentar IAM recurrente o muerte.

Kilic et al. (78), en un estudio en pacientes con SCASEST, evidenciaron que la concentración de IL-6 era mayor entre los pacientes que presentan nuevos eventos coronarios al año. Kavsak et al. (79) muestran en pacientes con SCA que la IL-6 junto al NT-proBNP y proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1) son predictores independientes a largo plazo de muerte e IC.

Ensayos como FRISC han evaluado la implicación terapéutica de IL-6 en 3269 pacientes con enfermedad coronaria inestable. Este ha evidenciado que la IL-6 es un marcador independiente de mortalidad a medio y largo plazo en estos pacientes, y además identifica a los pacientes que se beneficiarían de una estrategia invasiva. En el estudio FRISC-II (Fragmin and/or early Revascularization during InStability in Coronary artery disease), valores elevados de IL-6 (>5 ng/L) se asociaron con mayor mortalidad a los 6 y 12 meses, independientemente del valor de TnT (80).

Otros trabajos han evaluado la utilidad de la IL-6 para mejorar las escalas de riesgo (GRACE o TIMI). Beygui et al. (81) desde el ensayo ARCHIPELAGO, evaluaron 9 biomarcadores y su relación con eventos isquémicos o IC a los 2 meses en un grupo de 440 pacientes con SCASEST. Entre todos los biomarcadores, sólo la IL-6 se asoció con los eventos isquémicos, y cuando ésta se añade a la escala de riesgo GRACE mejora la predicción de dichos eventos.

Para los pacientes SCASEST, hay un alto grado de incertidumbre sobre el riesgo a largo plazo y prevención secundaria óptima para el paciente. Cada vez más, los biomarcadores se están utilizando como herramientas para identificar a grupos de pacientes con SCA que tienen mayor riesgo de presentar eventos cardiovasculares posteriores.

En el estado de un SCA, los biomarcadores inflamatorios no sólo reflejan el proceso de cambios patológicos de la placa de ateroma y el desarrollo de la misma, sino que podrían revelar la inestabilidad de la placa, y por tanto, la ocurrencia de eventos cardiovasculares.

1.6.3. Biomarcadores de estrés endógeno

A pesar de la capacidad de la Tn-us de detectar necrosis miocárdica antes que los ensayos de Tn convencional, sigue habiendo un intervalo tras la aparición del dolor torácico en el que la Tn no es detectable debido a la liberación retardada de Tn cardíaca. Por lo tanto, hay una necesidad de un biomarcador que se libera inmediatamente tras el evento de estrés endógeno, como la aparición de dolor en el pecho debido a la isquemia miocárdica aguda.

En esta sentido, entra en juego una de las más importantes hormonas de estrés hipotalámico, la arginina-vasopresina.

1.6.3.1. Copeptina

La copeptina es el fragmento C-terminal de la prohormona arginina-vasopresina, y es secretada por la neurohipófisis de forma estequiométrica con la arginina-vasopresina.

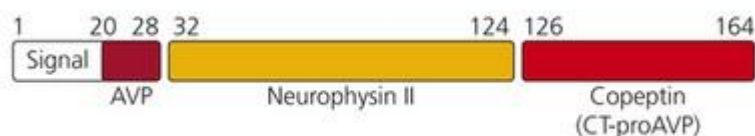


Figura 5. Secuencia del péptido precursor de 164 aminoácidos, pre-provasopresina (82).

Se ha demostrado que la arginina-vasopresina se eleva en el IAM (83;84). A pesar de su papel en el diagnóstico de la enfermedad cardiovascular, su aplicación clínica como una prueba de laboratorio útil ha sido limitada por su corta vida media en la circulación. A diferencia de esto, la copeptina es un marcador muy estable y sensible, que actúa como un biomarcador sustituto de fácil medición de la liberación de vasopresina (82;85;86).

Aunque el conocimiento de la fisiopatología exacta de la vasopresina y de la copeptina es todavía incompleto, los datos actualmente existentes pueden resumirse como indicativos de que la concentración de copeptina refleja y cuantifica el estrés endógeno. Así pues, utilizada como señal, la copeptina difiere de los péptidos natriuréticos de tipo B, que reflejan el estrés de la pared ventricular (87).

Las principales funciones de la vasopresina son contribuir a la osmorregulación y a la homeostasis cardiovascular (88). Es un biomarcador de estrés endógeno, que se libera a la circulación en sepsis, neumonía, enfermedad cardíaca y accidente cerebrovascular (89).

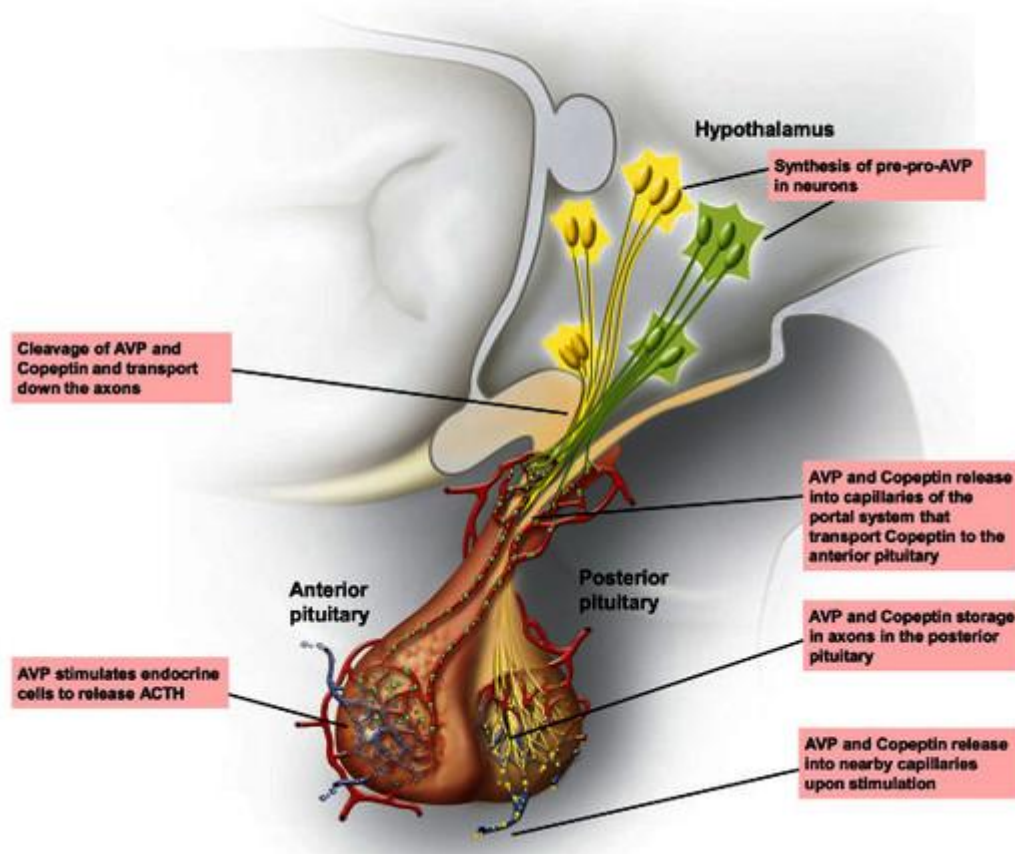


Figura 6. Síntesis y liberación de arginina-vasopresina y coceptina en el hipotálamo e hipófisis (82).

Diversos estudios científicos han demostrado que la coceptina se incrementa en el IAM, siendo útil como biomarcador para el diagnóstico de SCA.

En la literatura científica encontramos trabajos como el propuesto por Khan et al. (90), donde compararon los valores de coceptina en pacientes con IAM (n=980) y un grupo control sano (n=700). Ellos demuestran que los pacientes con IAM presentan valores más elevados que los sujetos sanos.

Hay pocos trabajos estudiando esta molécula en los pacientes SCASEST. En uno de estos, Narayan et al. (91) en 754 pacientes con IAMSEST analizaron los valores de coceptina, comparándolos con un grupo de sujetos sanos (n=123). Los autores demuestran que los pacientes con IAMSEST presentan valores elevados de este parámetro con respecto al grupo control sano. Sin embargo, Karakas et al. (92) demostraron que la concentración de coceptina no fue significativamente mayor en pacientes con SCA que en pacientes sin SCA, todos ellos con Tn negativa (<0,035 µg/L).

Los siguientes dos estudios APACE y ROMICAT, informan sobre coceptina en el diagnóstico de IAM. En el estudio APACE (Advantageous Predictors of Acute Coronary Syndromes Evaluation), Reichlin et al. (93) determinaron las concentraciones de coceptina en 487 pacientes con riesgo moderado-alto dentro de las 12 horas después del inicio de los síntomas.

Comparando los resultados del APACE con ROMICAT (Results from the Rule Out Myocardial Infarction by Computed Tomography) (92), se observa que la exactitud de la coceptina en el diagnóstico de IAM parece ser mejor en poblaciones de alto riesgo (AUC 0,75 en APACE vs 0,59 en ROMICAT). Las concentraciones de coceptina en ROMICAT, mostraron valores mucho más bajos en pacientes con SCA, que en los pacientes con IAM en APACE. Sin embargo, esto puede ser debido a que 27 de 35 pacientes con SCA en el estudio ROMICAT fueron diagnosticados como AI. En la cohorte del estudio ROMICAT no existen diferencias significativas en las concentraciones de coceptina entre los pacientes con AI y los IAMSEST. Si sólo se analiza la AI, no se observaron diferencias significativas entre ambos estudios. Esto sugiere que la coceptina puede tener menos valor en pacientes con AI, un grupo de pacientes definido tradicionalmente por los valores de troponina negativos.

El estudio de Gu et al. (94) fue el primero en describir en detalle el patrón de liberación temporal de la coceptina en los primeras 24 h después de la aparición de los síntomas en el IAM, comparándolos con los patrones de liberación obtenidos para la CK-MB, TnT y TnT-us.

El estrés endógeno determinado por un IAM conduce a la liberación de coceptina, resultando en concentraciones elevadas en plasma en las primeras 3-4 horas tras el inicio del dolor torácico, disminuyen ligeramente en el segundo día, y luego permanecen estable entre los 3-5 días posteriores al IAM (90;93;95).

Varios estudios (56), indican que la CK-MB y la TnT comienzan a elevarse varias horas después de la aparición de la lesión miocárdica y alcanzan su valor máximo en las primeras 24 h. En concordancia, TnT-us sigue un patrón de liberación similar a la TnT, a pesar de una mayor sensibilidad y una mayor

precisión en el límite inferior de detección (50;51). El único biomarcador cardiaco convencional que podría acercarse a la presencia temprana de valores por encima de los rangos normales es la mioglobina, cuyos valores comienzan a subir 1 h después de la lesión miocárdica (56). A pesar de su liberación rápida en la circulación, sin embargo, la mioglobina no aporta información adicional en el diagnóstico por su baja especificidad (96).

Desde la perspectiva de un médico de urgencias, su reto es descartar SCASEST lo antes posible y con ello reducir la estancia en la puerta de urgencias. Por lo tanto, el uso de un biomarcador capaz de descartar rápidamente IAMSEST, mejoraría la decisión del tratamiento y/o pruebas invasivas mejorando la morbimortalidad de los pacientes.

En este contexto, una de las principales hormonas de estrés hipotalámico, la arginina-vasopresina, entra en juego, la determinación de copeptina puede permitir un rápido diagnóstico y reducir la permanencia en el servicio de urgencias, haciendo que la segunda determinación de Tn sea innecesaria.

Además, la combinación de las mediciones de copeptina con los ensayos de Tn proporcionan una mejor sensibilidad y valor predictivo negativo para el diagnóstico de IAM que la Tn sola (93;95;97).

Esto ha sido demostrado en los estudios realizados por Keller et al. (95) (el VPN aumento de 88 a 96%), Chenevier-Gobeaux et al. (98) (de 95 a 99%), Meune et al. (99) (76 a 83 %) y Potocki et al. (100) (de 95 a 99%).

Giannitsis et al. (101) han mostrado que la estrategia de combinar la TnT-us junto a la copeptina permite descartar un IM sin elevación del segmento ST mejor que la simple medida de TnT-us al ingreso.

Reichlin et al. mostraron que a la llegada del paciente a la sala de emergencias, un valor normal de la concentración plasmática de copeptina combinado con un valor normal de Tn, descartaba el diagnóstico de SCA, con un valor predictivo negativo (VPN) tan alto como del 99,7% (93).

Por otro lado, son pocos los trabajos sobre este marcador y la predicción de eventos adversos. Khan et al. (90) mostraron en 980 pacientes post-IAM que la coceptina junto al NT-proBNP se asociaban significativamente a muerte e IC a los 2 meses. Además, confirman que la coceptina puede predecir los eventos adversos, especialmente en aquellos con unos valores elevados de NT-proBNP.

En un estudio multicéntrico, se confirmó que la coceptina es un fuerte marcador de mortalidad y morbilidad en pacientes con insuficiencia cardiaca tras un IAM (102). Kelly et al. (103) reportaron una asociación de coceptina con el grado de remodelado ventricular izquierdo después de IAM.

Un estudio reciente de los pacientes tratados en una clínica ambulatoria para la insuficiencia cardiaca crónica estable mostró que la coceptina y los valores de TnT-us, tanto individual y combinada, fueron fuertes predictores de muerte y hospitalización. Esto sugiere que la evaluación simultánea de daño miocárdico y de la activación del sistema de la vasopresina, a través de las mediciones de los valores de coceptina y de TnT-us, podrían tener una gran relevancia pronóstica (104).

Otro grupo de investigación, que evaluó el papel de la Tn y la coceptina, no obtuvo estos mismos resultados debido a que las muestras fueron recogidas dentro de las 48 horas tras el inicio de los síntomas (105). Conociendo la cinética de liberación de la coceptina, es necesario un periodo inferior a las 10 horas.

Otros autores demostraron el papel pronóstico de la coceptina en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (106;107).

1.6.4. Biomarcadores de crecimiento angiogénico

El proceso de la angiogénesis involucra una serie compleja de estímulos y de respuestas integradas, como la estimulación de las células endoteliales y musculares lisas (para su proliferación y migración), la estimulación de la matriz extracelular (para la atracción de macrófagos) y la formación de nuevas estructuras vasculares (108).

La angiogénesis es principalmente, una respuesta adaptativa a la hipoxia tisular y depende de la acumulación del factor de crecimiento inducido por la hipoxia (FIH-1 α), que, en condiciones de hipoxia tisular, activa la expresión de factores de crecimiento e inicia el proceso de angiogénesis en la región isquémica a partir del vaso coronario preexistente.

La angiogénesis patológica (a menudo llamado neoangiogénesis) ocurre con mayor frecuencia en enfermedades isquémicas, inflamatorias y neoplásicas.

Los factores angiogénicos inducen e intensifican la generación de nuevos vasos mediante la proliferación celular endotelial, la migración y la adhesión de los leucocitos.

La expresión de factores de crecimiento angiogénico en el transcurso de días a semanas tras un SCA puede promover la neovascularización y la reparación cardíaca. Sin embargo, en las placas ateroscleróticas, los factores angiogénicos promueven la neovascularización de los vasos y un aumento de la infiltración de macrófagos; estos procesos pueden conducir a la hemorragia intraplaca y a la aterosclerosis.

1.6.4.1. Factor de crecimiento placentario (PIGF).

El factor de crecimiento placentario (PIGF) es una proteína angiogénica de aproximadamente 50 kD formada por 149 aminoácidos que presenta una elevada similitud (40% del total de su secuencia de aminoácidos) con el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y actúa a través del receptor Flt-1 (109). El PIGF se descubrió inicialmente en la placenta, donde representa la fuente primaria de su síntesis, se expresa también en corazón, pulmón y tiroides.

Debido a que el PIGF tiene una mayor actividad específica de la enfermedad que el VEGF y otras citoquinas, y que no afecta a los vasos quiescentes en tejidos sanos, es una atractiva diana terapéutica. Un gran número de revisiones recientes han documentado el papel de PIGF en el cambio angiogénico en numerosas enfermedades malignas, inflamatorias e isquémicas.

El PIGF es un miembro de la familia de factores de crecimiento del endotelio vascular, que regula las lesiones ateroscleróticas, tanto en estadios iniciales como avanzados (110), por lo que parece representar otro candidato importante para ser considerado como biomarcador de la inestabilidad de la placa de ateroma. La inhibición de los efectos del PIGF por bloqueo de su receptor en modelos animales suprime tanto el crecimiento de la placa aterosclerótica como su vulnerabilidad por la inhibición de la infiltración celular inflamatoria. Estos datos evidencian que el PIGF puede actuar como promotor de la inflamación primaria y de la inestabilidad de la placa de ateroma.

El PIGF es una molécula que permanece estable en el torrente sanguíneo y puede ser un potencial biomarcador de la inestabilidad de la placa, de la isquemia miocárdica y del pronóstico de pacientes con SCA.

En el estudio de Lu (111), examinaron la morfología de las placas de ateroma, concluyendo que el grupo de pacientes con placas vulnerables tenían valores elevados de PIGF y sFlt-1 respecto al grupo de placas estables. En el mismo, demostraron que sólo PIGF fue predictor independiente de placa vulnerable, sugiriendo que la neovascularización en la placa, está estrechamente relacionada al progreso e insuficiencia microvascular de la placa de ateroma y puede inducir a la ruptura hemorrágica de la misma y trombosis, y consecuentemente, a eventos adversos.

Hay pocos estudios clínicos que hayan investigado el potencial papel del PIGF como predictor de efectos adversos en el SCA. Heeschen et al. (112) han demostrado que la valoración plasmática del PIGF es un marcador independiente de efectos adversos en pacientes con sospecha de SCA. Las concentraciones circulantes de PIGF se midieron en 547 pacientes del ensayo CAPTURE (c7E3 Fab Anti-Platelet Therapy in Unstable Refractory Angina). El 40,8% de los pacientes presentó elevaciones de PIGF y el porcentaje de episodios dentro de los 30 días fue del 14,8% en los pacientes con PIGF elevado, frente a un 4,9% en los que no presentaban elevación. Además, en este mismo estudio, al realizar un análisis

multivariante se observó que la información pronóstica del PIGF fue independiente de otros marcadores biológicos, como Tn, sCD40L y PCR.

Por otra parte, cuando el período de seguimiento en el estudio CAPTURE se amplió de 1 a 48 meses, Oemrawsingh et al. (113) mostraron que los valores de PIGF tenían implicación pronóstica en la aparición de eventos (combinado de muerte o infarto de miocardio) a los 4 años de seguimiento [RR: 1,9 (IC 95%: 1,3-2,8)].

Otros autores como Markovic (114) también han demostrado en pacientes con SCASEST que valores altos de PIGF son un predictor independiente de eventos a los 30 días de seguimiento. Apple et al. investigaron el papel potencial de PIGF como un predictor del resultado adverso en SCA. Sus resultados mostraron que las concentraciones elevadas de PIGF se asociaron significativamente con un aumento del riesgo de eventos adversos (muerte o infarto de miocardio) a los 30 días, y su asociación fue independiente de otros biomarcadores como la Tn, el sCD40L y la proteína C-reactiva (CRP), que también se incluyeron en este estudio.

Estos estudios iniciales proporcionan un punto de partida interesante para futuras aplicaciones clínicas del PIGF. Más estudios son necesarios para delinear la expresión de PIGF en placas ateroscleróticas, el curso temporal de la expresión en pacientes con enfermedad de la arteria coronaria, y si los valores de PIGF ayudan a la toma de decisiones terapéuticas en el SCA.

2. HIPÓTESIS

Actualmente, la Tn es el marcador elegido para el diagnóstico de SCA (115), pero este biomarcador tiene un periodo ventana para su liberación, por lo que no está consistentemente elevado en las primeras horas después del inicio de los síntomas, lo que requiere mediciones repetitivas que dificultan el diagnóstico precoz (116).

La Tn-us tiene un alto valor predictivo para el diagnóstico de IAM, pero una concentración de Tn-us por debajo del percentil 99 no descarta una angina inestable que, aun siendo de menor riesgo, es una forma de SCA que requiere la hospitalización y un manejo adecuado.

Los pacientes que acuden a urgencias con dolor torácico compatible con isquemia miocárdica y valores de Tn-us normal, constituyen un problema diagnóstico y no están exentos de riesgo de eventos cardiovasculares a corto o medio plazo.

Desde el punto de vista fisiopatológico, durante los episodios de isquemia miocárdica, se podrían detectar marcadores de isquemia en la circulación aunque no haya necrosis de miocitos o antes de que esta suceda y, por consiguiente, serían detectables en pacientes con SCA y TnT-us normal o todavía normal.

La hipótesis del presente estudio fue que la determinación de PIGF como marcador de angiogénesis, IL-6 como marcador de inflamación y copeptina ultrasensible como marcador de estrés endógeno podría ayudarnos a mejorar la precisión diagnóstica de la enfermedad. Además, estos biomarcadores podrían proporcionar información pronóstica sobre la enfermedad, que a su vez ayudaría a los médicos a decidir el grado de agresividad que necesitan para el tratamiento de la enfermedad.

3. OBJETIVOS

Los objetivos del presente trabajo fueron los siguientes:

1. Caracterizar a los pacientes que acuden por dolor torácico compatible con isquemia miocárdica y TnT-us negativa al servicio de urgencias del hospital.

1.1. Valorar la utilidad de las variables clínicas en el diagnóstico y pronóstico de estos pacientes.

2. Estudiar los valores de IL-6, copeptina ultrasensible y PIGF en estos pacientes.

2.1. Comparar los valores de los diferentes biomarcadores entre pacientes con angina inestable y pacientes con dolor torácico sin evidencia de isquemia.

2.2. Estudiar la asociación de las características demográficas y clínicas con los biomarcadores analizados en estos pacientes.

2.3 Estudiar la influencia de la función renal en los diferentes biomarcadores.

3. Evaluar si la medida de los biomarcadores IL-6, copeptina ultrasensible y PIGF en dichos pacientes, mejoran el diagnóstico temprano y la exactitud diagnóstica de la angina inestable.

4. Determinar la influencia pronóstica en la aparición de eventos adversos a medio plazo de los biomarcadores analizados en pacientes con dolor torácico y TnT-us negativa.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio prospectivo, transversal y longitudinal que incluye a pacientes que acuden al servicio de urgencias por dolor torácico y sospecha de SCA en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. Los pacientes se recopilaron en el periodo comprendido desde noviembre de 2009 a mayo de 2013. Las muestras fueron procesadas en el laboratorio del Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, con la estrecha colaboración del grupo de investigación *Trombosis arterial y remodelado vascular, intersticial y miocárdico (grupo nº15 FFIS)* y en colaboración también con el Servicio de Cardiología de dicho hospital.

4.2. ADMISIÓN Y SELECCIÓN DE PACIENTES

Se reclutaron prospectivamente a los pacientes que acudían al servicio de urgencias del hospital por dolor torácico de inicio dentro de las 24 horas previas, de origen incierto y posible origen coronario a criterio del cardiólogo de guardia.

4.2.1. Criterios de inclusión

Para el propósito de este trabajo, nuestra población a estudio, debía cumplir los siguientes criterios de inclusión:

I. Dolor torácico típico en reposo o progresivo hasta mínimos esfuerzos en la presentación clínica del paciente a su llegada al servicio de urgencias del hospital. La definición del dolor torácico típico se describe como molestia torácica, a menudo irradiada a brazo izquierdo y que se alivia tras la administración de nitratos. A veces, el dolor torácico es menos importante y la localización puede estar en brazos, epigastrio, nuca o mandíbulas. A menudo se acompaña de sudoración profusa, disnea y náuseas.

II. Presentar un trazado electrocardiográfico normal o con cambios en el electrocardiograma consistentes en: descenso del segmento ST mayor o igual a 0,5mm en al menos dos derivaciones contiguas e inversión de la onda T igual o ≥ 2 mm.

III. Presentar unos valores séricos de TnT-us menores de 14 ng/L en 2 muestras seriadas, utilizando un test de troponina T de alta sensibilidad, en consonancia con las actuales guías de manejo del SCASEST.

4.2.2. Criterios de exclusión

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

- I. Elevación persistente del segmento ST en el ECG de urgencias.
- II. TnT-us elevada en alguna de las dos determinaciones seriadas (a la llegada y 4-6 horas después).
- III. Cardiopatía estructural conocida diferente de la cardiopatía isquémica.
- IV. Insuficiencia cardíaca concomitante o bradiarritmia (<55 lpm) o taquiarritmia (>110 lpm) significativas.
- V. Otras cardiopatías (valvulopatía, miocardiopatía), arritmias (taquiarritmias o bradiarritmias) o sintomatología (insuficiencia cardíaca, síncope) asociadas.
- VI. Presentar un dolor torácico de características no isquémicas, según el criterio definido anteriormente.
- VII. Presentar una enfermedad inflamatoria o infecciosa en el momento del ingreso (neumonía extrahospitalaria, síndrome febril sin foco, etc.).
- VIII. Neoplasias, tanto sólidas como hematológicas (linfoma, leucemia, síndrome mieloproliferativo crónico).
- IX. Hepatopatía (cirrosis, hepatopatía crónica, hepatitis activa).

4.2.3. Grupos de estudio

La población total incluida en el estudio fue de 287 pacientes que acudieron al servicio de urgencias por dolor torácico con sospecha de origen cardíaco sin grandes alteraciones electrocardiográficas ni elevación de la Tn. De ellos, 229 fueron clasificados como pacientes con dolor torácico sin evidencia de isquemia y 58 como pacientes con angina inestable.

Para lograr los objetivos del estudio, se consideraron como grupo 1 a los pacientes que obtuvieron el diagnóstico de angina inestable, y como grupo 2, se incluyó a los pacientes que presentaron dolor torácico sin evidencia de isquemia, definidos como pacientes que no presentaron evidencia de enfermedad cardiovascular en el momento de su reclutamiento.

4.3. PROTOCOLO DIAGNÓSTICO

Todos los pacientes fueron evaluados, incluyendo datos de la historia clínica, la evaluación del perfil de riesgo cardíaco, el uso de fármacos, el índice de masa corporal y el TIMI risk score. La evaluación incluyó electrocardiogramas seriados de 12 derivaciones y mediciones séricas de Tn. Los electrocardiogramas se registraron en la presentación, cada 6 horas, y durante cualquier nuevo episodio de dolor torácico. Las mediciones de Tn fueron tomadas en la admisión y tras 4-6 horas desde la admisión. El TIMI risk score se utilizó como una guía para la probabilidad de eventos cardíacos.

Los hallazgos del ECG realizado en el servicio de urgencias indicaron qué actitud seguir. Los pacientes con ECG que sugería isquemia (descenso del ST ≥ 0.5 mm u onda T negativa ≥ 2 mm en dos derivaciones contiguas) ingresaron para la realización de una coronariografía. A los demás pacientes se les asignó un test de isquemia no invasivo (test de esfuerzo convencional preferentemente). Si el resultado del test de isquemia fue positivo, se indicó una coronariografía; si fue negativo, se dio de alta al paciente; si fue no concluyente, se realizó una

coronariografía u otro test de isquemia alternativo (aunque el protocolo recomendaba la coronariografía).

En contraste, si un paciente se presentaba con un cuadro característico o clásico de cardiopatía coronaria (por ejemplo, varón, 65 años, angina de pecho típica), su probabilidad de tener lesiones obstructivas coronarias es alta, de modo que, sea cual sea el resultado de la prueba de provocación de isquemia, su probabilidad no se modificará en forma relevante. En estos pacientes, con frecuencia es razonable proceder directamente a una coronariografía, particularmente si sus síntomas deterioran su calidad de vida y no se alivian con el tratamiento médico.

Por lo tanto, el SCA fue definido como angina inestable. La angina inestable fue diagnosticada en presencia de: manifestaciones clínicas sugerentes de isquemia miocárdica, sin evidencia de necrosis; un ECG indicativo de isquemia en curso o de >70% de estenosis en una arteria coronaria epicárdica en la angiografía coronaria (> 50% del tronco principal izquierdo); y la ausencia de un diagnóstico alternativo.

El diagnóstico de dolor torácico no coronario se estableció en ausencia de las características anteriores o cuando el diagnóstico se desconocía a pesar de investigaciones cuidadosas.

4.4. RECOGIDA DE LAS VARIABLES CLÍNICAS

De todos los pacientes, se recogieron las variables clínicas que se presentan a continuación:

a. Datos epidemiológicos:

Edad (años)

Sexo

Peso (Kg)

Talla (m)

IMC (índice de masa corporal)

b. Datos clínicos:

FC (frecuencia cardíaca) (latidos por minuto, lpm)

TAS (tensión arterial sistólica) (mm de Hg)

TAD (tensión arterial diastólica) (mm de Hg)

c. Factores de riesgo cardiovascular: Se recogieron los valores de los diferentes factores de riesgo cardiovascular que pudieran tener asociados los pacientes:

Tabaquismo: se clasificó en “fumador” si había consumido cualquier cantidad de tabaco a diario, y en “no-fumador” si nunca había fumado o había dejado de fumar hacía más de 10 años.

Hipertensión arterial (HTA): definida como presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg y/o diastólica ≥ 90 mmHg, o aquellos sujetos que estaban sometidos a tratamiento antihipertensivo.

Dislipemia: definida como concentraciones de colesterol total ≥ 200 mg/dl, o estaban con alguna terapia hipolipemiente en el momento de la inclusión en el estudio.

Diabetes mellitus (DM): usamos los criterios diagnósticos de la American Diabetes Association y de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que implicaban una glucemia plasmática ocasional ≥ 200 mg/dL y síntomas de DM, glucemia plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dL, glucemia plasmática ≥ 200 mg/dL a las 2 horas de una prueba de tolerancia oral de glucosa (75g de glucosa), hemoglobina glicosilada (HbA1c) $\geq 6,5\%$ o precisar tratamiento hipoglucemiante.

d. Historia familiar de cardiopatía isquémica: Se incluyó la existencia de antecedentes familiares de enfermedad cardíaca, en familiares de primer grado, y menores de 50 años.

e. Antecedentes personales de cardiopatía isquémica: Se consideraron que tenían antecedentes, si había diagnósticos previos al evento de enfermedad coronaria. Se subdividió en función del diagnóstico específico:

- Fibrilación auricular previa.
- Enfermedad arterial periférica previa.
- Ictus previo.
- Enfermedad coronaria previa.
- IAM previo.
- Sin antecedentes previos.

f. Tratamiento previo al ingreso y al alta: Se recogieron los datos sobre la medicación previa al ingreso y al alta. Los medicamentos incluidos fueron los siguientes: ranitidina, inhibidores de la bomba de protones, ezetimiba, fibratos, estatinas, β -bloqueantes, inhibidores de ECA, bloqueantes de canales de Ca^{2+} , antagonistas angiotensina II, bloqueantes α -adrenérgicos, diuréticos, aliskiren, ranolazina, digoxina, nitratos, antidiabéticos orales, insulina, anticoagulantes orales, aspirina, clopidogrel y prasugrel.

g. Electrocardiograma (ECG): Se registraron los datos obtenidos del ECG en el ingreso, clasificándose en:

- ECG normal
- ECG sugestivo de isquemia al patrón electrocardiográfico con descenso del segmento ST de 1 mm en dos o más derivaciones contiguas y/o inversión de las ondas T.
- ECG no valorable o no diagnóstico, cuando se observaba bloqueos del sistema His-Purkinje, evidencia de infarto de miocardio previo, hipertrofia ventricular izquierda o estimulación con marcapasos.

h. Síntomas anginosos severos: Considerados según la definición propuesta por el grupo TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) (19) como la presencia de

dos o más episodios anginosos en las últimas 24 horas, siendo puntuado para la obtención de dicha escala.

i. Test de provocación de isquemia miocárdica al ingreso: Se recogieron los siguientes datos: tipo de test, resultado del test (positivo, negativo o no concluyente), FC basal, TAS basal, TAD basal, FC máxima, TAS máxima, TAD máxima, porcentaje de FC máxima y duración de la prueba (minutos de ejercicio).

j. Coronariografía: Se recogieron los datos referentes a si se le había realizado o no una coronariografía y el resultado de ésta.

k. Diagnóstico al ingreso:

i. Angina inestable.

ii. Dolor torácico sin evidencia de isquemia.

4.5. RECOGIDA Y PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS

4.5.1. Recogida de las muestras de sangre.

Todas las muestras para el estudio fueron obtenidas mediante punción venosa antecubital y tras un periodo de reposo de 20 minutos. La extracción se llevó a cabo por personal de enfermería cualificado. Tras la extracción, la sangre se recogió en tubos de vacío vacutainer (Becton Dickinson and company, Nueva Jersey, E.E.U.U.) con diferentes aditivos. Se obtuvieron muestras de suero (tubo seco con silicona), de plasma (tubo con heparina de litio) y sangre total (EDTA-K3). Las muestras de plasma y de suero, tras la retracción del coágulo de fibrina, fueron centrifugadas a 3500 revoluciones por minuto durante 20 minutos en una centrifuga Kubota 5900 (Kubota Corporation, Osaka, Japón) a 4⁰C. Las muestras de sangre total y una alícuota de plasma se utilizaron para realizar una analítica de

rutina: Hemograma y bioquímica. El resto de alícuotas de plasma y de suero, tras centrifugarse, se congelaron inmediatamente a -80°C hasta su análisis posterior.

La principal ventaja de la incorporación de la troponina ultrasensible (TnT-us) en el diagnóstico de SCA es el incremento de la sensibilidad, lo que se traduce en una mayor capacidad diagnóstica, permitiendo detectar un mayor número de pacientes con SCA y de forma más precoz.

El documento de consenso de 2007 “Universal Definition of Myocardial Infarction” (ESC/ACCF/AHA/WHF) (44) recomienda el límite superior del intervalo de referencia (percentil 99 de la población normal), de 14 ng/L, como punto de corte para la asignación de un SCA.

La utilización de este punto de corte disminuye la especificidad para el diagnóstico de IAM. Para minimizar este efecto y diferenciar entre un evento agudo y una entidad clínica crónica, se recomienda la realización de determinaciones seriadas para la observación de la cinética del biomarcador (aumento y/o descenso de la concentración en el tiempo), dentro de un contexto clínico compatible con isquemia miocárdica aguda.

De ahí, que en pacientes con TnT-us $<14\text{ng/L}$, habría que revalorar clínicamente y solicitar en su caso una nueva TnT-us a las 4-6 horas.

El diseño de este estudio fue pensado para utilizar las muestras de las determinaciones seriadas de TnT-us en la valoración de la cinética del resto de biomarcadores a estudio.

Obtendremos, por tanto, para cada uno de los biomarcadores, un resultado a tiempo 1, a tiempo 2, el valor máximo de ambas determinaciones y la diferencia entre ambos valores en valor absoluto y en porcentaje.

Biomarcador.1: obtenido de la muestra recogida en el momento del ingreso.

Biomarcador.2: obtenido de la muestra recogida 4-6 horas después del ingreso.

Biomarcador.máx: valor máximo de los dos valores anteriores.

Biomarcador.abs: diferencia en valor absoluto entre ambos valores.

Biomarcador.porc: diferencia entre ambos valores, expresado en porcentaje.

4.5.2. Procesamiento de las muestras. Pruebas de laboratorio.

La analítica disponible con carácter de urgencia para un paciente con sospecha de SCA incluye:

- Hemograma completo: recuento y fórmula.
- Perfil básico de bioquímica: glucosa, urea y creatinina.
- Perfil coronario: CK, CK-MB) y TnT-us.

En el caso de realizársele analítica de rutina al paciente ingresado en planta, esta analítica incluye: ácido úrico, proteínas totales, albúmina, calcio, bilirrubina total, colesterol, triglicéridos, HDL-colesterol, LDL-colesterol, transaminasa glutámico-oxalacética (GOT), transaminasa glutámico-pirúvica (GPT), fofatasa alcalina (ALP), gamma-glutamil transpeptidasa (GGT) y lactato deshidrogenasa (LDH).

Las muestras de la analítica de urgencias a su llegada y tras 4-6 horas desde la admisión, se alicuotaron y congelaron, para la posterior determinación de PIGF, IL-6 y coceptina ultrasensible.

4.5.2.1. Hemograma.

El tubo de EDTA-K3 se analizó en el Sysmex XE2100 (Roche Diagnostic®, Mannheim, Alemania). Es un citómetro de flujo en el que a través de un láser semiconductor ($\lambda=633$ nm) proyectado sobre las células determina el número de células, volumen, estructuras internas y la clase de célula a través del ARN y ADN, midiendo la fluorescencia emitida. La hemoglobina la determina a través de Sulfato lauril sódico (SLS) que crea un producto estable con el grupo hemo de la hemoglobina y es analizado. Los parámetros obtenidos fueron: hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio, ancho de distribución eritrocitaria (ADE), plaquetas, volumen plaquetario medio, ancho de distribución plaquetaria, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos.

4.5.2.2. Bioquímica.

La muestra de suero se analizó en el Cobas 6000 (Roche Diagnostic®, Mannheim, Alemania) donde se determinó en el módulo e501 (glucosa, urea, creatinina, CK, albúmina, colesterol, HDL-colesterol y triglicéridos) y en el módulo e601 (CK-MB, TnT-us).

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

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

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

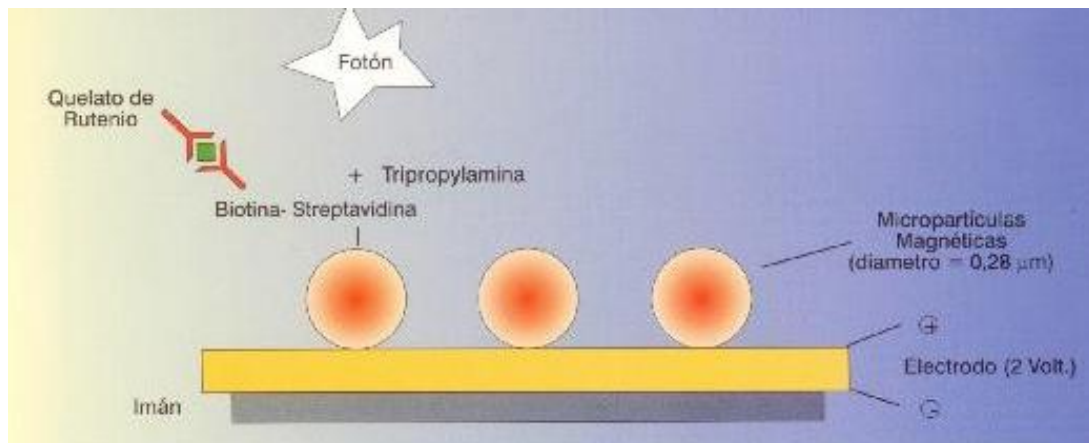
4.5.2.3. Biomarcadores.

Para los objetivos de este estudio, se contó con la medición de Interleuquina-6 (IL-6), del factor de crecimiento placentario (PIGF) y de la copeptina ultrasensible, en la muestra extraída al paciente en el momento del ingreso, y tras 4-6 horas desde el ingreso.

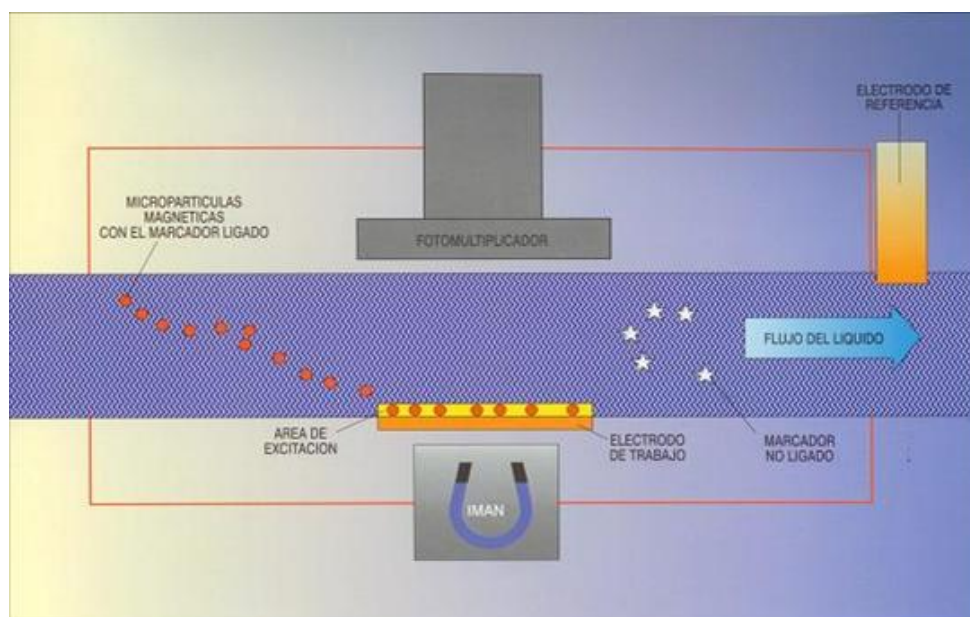
- Los valores de TnT-us, IL-6 y PIGF fueron determinados en plasma, mediante Electroquimioluminiscencia (ECLIA) en autoanalizadores Hitachi/Cobas Roche Diagnostics®.

ECLIA combina la reacción convencional Ag-Ac en la superficie de una micropartícula magnética con la reacción electroquímica sobre la superficie de un electrodo para generar luminiscencia. Es un método basado en la interacción entre un quelato de rutenio y tripropilamina (TPA) sobre la superficie de un electrodo de platino.

Este consiste en una primera incubación con un anticuerpo anti-analito marcado con biotina y un anticuerpo anti-analito marcado con quelato de rutenio. Estos formarán con el analito el sándwich, y una segunda incubación con micropartículas recubiertas de estreptavidina se unirán a la biotina.



La mezcla de reacción se traslada a la célula de lectura donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan temporalmente a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente, y al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide directamente con un fotomultiplicador.



Los límites de detección y coeficientes de variación de cada biomarcador son:

a) Para la TnT-us el límite de detección fue de 3 ng/L, y los coeficientes de variación intra- e inter-análisis fueron 1,4% y 2,2%, respectivamente.

b) Para la IL-6 el límite de detección fue de 1,5 ng/L, y los coeficientes de variación intra- e inter-análisis fueron 2,9% y 4,5%, respectivamente.

c) Para el PIGF el límite de detección fue de 3 ng/L. Los coeficientes de variación intra- e inter-análisis fueron de 1,1% y 2,4%, respectivamente.

- Los valores de copeptina ultrasensible fueron determinados en plasma, mediante un análisis de inmunofluorescencia, en el autoanalizador Kryptor compact y reactivo de B.R.A.H.M.S. (B.R.A.H.M.S. GmbH, Hennigsdorf, Alemania).

Se basa en la tecnología TRACE (Time-Resolved Amplified Cryptate Emission), que mide la señal que es emitida desde un inmunocomplejo con retardo de tiempo. Ésta consiste en la transferencia de energía no radiante desde un donador hasta un aceptor. La proximidad del donador y aceptor cuando son parte de un

inmunocomplejo y el solapamiento espectral entre la emisión del donador y la absorción del aceptor, por una parte intensifican la señal fluorescente (665 nm) y por otra parte extienden la vida de la señal del aceptor (de nanosegundos a microsegundos), permitiendo la medición de fluorescencia retardada temporalmente. El límite de detección fue de 0,9 pmol/L y el coeficiente de variación inter-análisis fue < 20%.

El análisis rutinario de cada paciente y la determinación de la IL-6 y el PIGF fueron realizadas en el Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

La determinación de la coceptina ultrasensible se llevó a cabo en el laboratorio de Bioquímica del Hospital Sant Pau de Barcelona.

	TnT-us (ng/L)	PIGF (ng/L)	IL-6 (ng/L)	Copeptina -us (pmol/L)
Estabilidad: T^a ≤ 20°C	>3 meses	>3 meses	>3 meses	29 semanas
Muestras válidas	Suero o Plasma (EDTA, heparina de litio)	Suero o Plasma (EDTA, heparina de litio)	Suero o Plasma (EDTA, heparina de litio)	Suero o Plasma (EDTA, heparina de litio)
Sensibilidad funcional	3	3	1,5	0,9
Rango de medida	3-10000	3-10000	1,5-5000	0,9-500

Tabla 2. Características de los ensayos de los distintos biomarcadores.

4.6. ESTIMACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL

La clasificación de la enfermedad renal crónica se realiza mediante la cuantificación del filtrado glomerular. Se ha estandarizado el cálculo del filtrado glomerular mediante ecuaciones que tratan de obtener una estimación a partir de la creatinina sérica y de algunas variables demográficas y antropométricas (edad, sexo, peso, talla y etnia).

4.6.1. Fórmula de Cockcroft-Gault (CG)

En 1976, Cockcroft y Gault (117) propusieron una fórmula para determinar la depuración de la creatinina, que sólo requiere la obtención de una muestra de sangre y cuantificar el peso corporal del paciente. La ecuación de CG normalizada para 1,73 m², se obtiene con cuatro parámetros (concentración sérica de creatinina, edad, peso y sexo):

Depuración de creatinina (DCr) = $140 - \text{edad (años)} \times \text{peso (kg)} / [72 \times \text{creatinina sérica (CrS)}] \times 0.85$ (mujeres)

4.6.2. Fórmula de Cockcroft-Gault corregida por superficie corporal (SC).

La ecuación CG multiplicada por el factor de corrección de 0,84 (CG corregida)

FG = $FG \times 1,73 / SC$ (Se expresa en ml/min/m²)

4.6.3. Ecuación del MDRD-4:

Se trata de la fórmula abreviada derivada del estudio MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) que requiere cuatro parámetros (concentración sérica de creatinina, edad, sexo y raza).

FG = $186 \times (\text{creatinina}/88,4)^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times 0,742$ (si mujer) $\times 1,21$ (si etnia negra)

4.6.4. Ecuación de CKD-EPI:

Recientemente se ha publicado una modificación de la fórmula del MDRD, la fórmula CKD-EPI, que disminuye el sesgo o la subestimación que se da en MDRD, sobre todo en FG > 60ml/min/1,73 m². Por ello se propone que la fórmula de CKD-EPI pueda sustituir a la del MDRD para su utilización en la práctica clínica diaria.

Etnia blanca:

-Mujeres:

creatinina ≤ 0.7mg/dL FGe = $144 \times (\text{creatinina}/0.7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{edad}}$

creatinina > 0.7mg/dL FGe = $144 \times (\text{creatinina}/0.7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$

-Hombres:

creatinina \leq 0.9 mg/dL FGe= $141 \times (\text{creatinina}/0.9)^{-0.411} \times (0,993)^{\text{edad}}$

creatinina $>$ 0.9 mg/dL FGe= $141 \times (\text{creatinina}/0.9)^{-1.209} \times (0,993)^{\text{edad}}$

Etnia negra:

-Mujeres:

creatinina \leq 0.7mg/dL FGe= $166 \times (\text{creatinina}/0.7)^{-0.329} \times (0,993)^{\text{edad}}$

creatinina $>$ 0.7mg/dL FGe= $166 \times (\text{creatinina}/0.7)^{-1.209} \times (0,993)^{\text{edad}}$

-Hombres:

creatinina \leq 0.9 mg/dL FGe= $163 \times (\text{creatinina}/0.9)^{-0.411} \times (0,993)^{\text{edad}}$

creatinina $>$ 0.9 mg/dL FGe= $163 \times (\text{creatinina}/0.9)^{-1.209} \times (0,993)^{\text{edad}}$

4.7. SEGUIMIENTO Y CRITERIOS DE VALORACIÓN CLÍNICOS ADVERSOS.

4.7.1. Estimación del riesgo según la clasificación de la escala TIMI.

Se realizó un cálculo del riesgo de un nuevo evento cardíaco en todos los pacientes reclutados en este trabajo, en función de la clasificación propuesta para angina inestable/infarto no Q del grupo TIMI. Esta estimación, que es de manera aditiva en función de la aparición de determinadas variables clínicas, electrocardiográficas y enzimáticas, fue realizada posteriormente por otro cardiólogo diferente al que realizó el ingreso.

El score de riesgo TIMI presenta siete variables, todas dicotómicas. La presencia de cada variable agrega un punto al score total, que varía de cero a siete.

Estas variables se relacionan con la presentación clínica del SCA: infradesnivel del segmento ST, elevación de marcador de necrosis miocárdica (CK-MB o troponina), más de un episodio de angina en la últimas 24 horas y las características previas de los pacientes: edad \geq 65 años, uso de aspirina en la última semana, obstrucción coronaria \geq 50%, \geq 3 factores de riesgo para enfermedad aterosclerótica (hipertensión, diabetes, dislipemia, tabaquismo, antecedentes heredofamiliares).

Se clasificó a la población de acuerdo al score de TIMI en tres grupos de riesgo: bajo (0 a 2 puntos), intermedio (3 y 4 puntos) y alto (5 a 7 puntos).

SISTEMA DE PUNTUACIÓN PARA ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO DESARROLLADO POR EL GRUPO TIMI EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO (TIMI RISK SCORE)
Edad mayor de 65 años
Tres o más factores de riesgo cardiovascular Hipertensión arterial Diabetes Hiperlipemia Tabaquismo Historia familiar
Estenosis coronaria > 50% en la coronariografía previa
Desviación del segmento ST al ingreso
Dos o más episodios de angina en las últimas 48 horas
Tratamiento con aspirina en las 2 semanas previas
Elevación de marcadores séricos de daño miocárdico

Tabla 3. Score de riesgo TIMI

4.7.2. Estimación del riesgo según la clasificación de la escala GRACE.

El score de riesgo GRACE es un algoritmo más complejo que otros scores, puesto que utiliza variables continuas como la edad y la disfunción renal (p. ej., el score de riesgo TIMI utiliza la edad como criterio dicotómico para < 65 o ≥ 65 años).

El score GRACE presenta ocho variables: cinco de ellas computadas de forma semicuantitativa, o sea, diferente peso para cada intervalo de edades, presión arterial sistólica, frecuencia cardíaca, creatinina plasmática y clase de Killip; y tres de ellas computadas en forma dicotómica (infradesnivel del segmento ST, elevación de marcador de necrosis miocárdica y paro cardíaco al ingreso).

Parámetro	Puntos	Parámetro	Puntos
Edad		Frecuencia cardíaca	
< 40	0	< 70	0
40-49	18	70-89	7
50-59	36	90-109	13
60-69	55	110-149	23
70-79	73	150-199	36
≥ 80	91	> 200	46
Presión arterial sistólica (mmHg)		Creatinina (μmol/l)	
< 80	63	0-34	2
80-99	58	35-70	5
100-119	47	71-105	8
120-139	37	106-140	11
140-159	26	141-176	14
160-199	11	177-353	23
> 200	0	≥ 354	31
Clase Killip		Otros factores de riesgo	
Clase I	0	Paro cardíaco al ingreso	43
Clase II	21	Marcadores cardíacos altos	15
Clase III	43	Supradesnivel ST	30
Clase IV	64	.	.

Tabla 4. Score de riesgo GRACE.

La clasificación de Killip utilizada en el score GRACE se divide en cuatro categorías (118), a mayor categoría, mayor puntaje otorga el score GRACE (tabla 4):

I: ausencia de signos de insuficiencia cardíaca.

II: hallazgos consistentes de insuficiencia cardíaca leve a moderada (rales crepitantes hasta campos pulmonares medios en la parte posterior del tórax, tercer ruido cardíaco, taquicardia o distensión yugular externa).

III: edema agudo de pulmón.

IV: shock cardiogénico.

El puntaje final de cada grupo de riesgo (alto, moderado y leve), varía según se evalúe mortalidad intrahospitalaria o mortalidad dentro de los 6 meses posteriores al alta. En nuestro estudio evaluamos la mortalidad intrahospitalaria donde el score final puede variar entre 0 a 372; siendo de bajo riesgo valores entre 1-108 puntos, moderado riesgo 109-140 puntos y alto riesgo valores entre 141-372 puntos.

4.7.3. Estimación del riesgo según la clasificación de la escala UDT-65.

El índice de riesgo UDT-65, que atribuye un punto a cada una de las siguientes variables: Uso de aspirina, Diabetes, Tipicidad del dolor torácico y 65 o más años de edad para valorar la utilidad de la estratificación del riesgo se relacionó con la prevalencia de infarto de miocardio.

Debido a que no disponíamos de la tipicidad del dolor torácico en nuestro estudio, calculamos un índice de riesgo UDT-65 modificado, en el que incluimos como variables: uso de aspirina, diabetes, presencia de al menos dos episodios de angina en las últimas 24 horas y 65 años o más de edad.

4.7.4. Estudio longitudinal.

Para el objetivo 4, se realizó un seguimiento a los pacientes tras el alta hospitalaria con el fin de identificar eventos cardíacos mayores. Dicho seguimiento fue realizado mediante tres posibles vías: contacto telefónico, entrevista clínica presencial o revisión de historia clínica de cada uno de los pacientes previamente reclutados. Se definió como evento adverso cardíaco mayor:

- Muerte de causa cardiovascular: muerte en contexto de evento isquémico u otra enfermedad cardiovascular, así como la muerte de causa no explicada pero sospechada cardíaca.
- IAM recurrente: ingreso hospitalario por nuevo episodio de SCA.
- Angina inestable.

4.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

En las variables cuantitativas, para el estudio de ajuste a una distribución normal se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables continuas fueron representadas como media \pm desviación estándar (DE), y las variables que no mostraban una distribución normal se representaron como la mediana y rango intercuartílico (percentil 25-percentil 75). Las variables cualitativas se expresaron como frecuencia absoluta y frecuencia relativa en porcentajes.

Tanto las comparaciones entre los dos grupos a estudio como los valores de cada biomarcador en función de las características clínicas y demográficas se realizaron mediante el test t Student, o mediante el test U-Mann-Whitney si las variables no seguían una distribución normal.

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

Además, se establecieron curvas ROC, que muestran la capacidad de una variable X para discriminar entre los individuos sanos de los enfermos; previa estimación de sensibilidad y especificidad.

El análisis de regresión logística se llevó a cabo para el diagnóstico de angina inestable como variable dependiente, eligiendo diversos factores clínicos como covariables, así como biomarcadores. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. Las variables con $p < 0,15$ en el análisis univariado se incluyeron en el modelo de regresión multivariado.

Para determinar la implicación pronóstica se utilizó el modelo de regresión univariado de riesgos proporcionales de Cox, obteniendo la razón de riesgo (RR) y el intervalo de confianza al 95%. El efecto independiente de las variables en el pronóstico tras el seguimiento se evaluó mediante el modelo de regresión multivariado de riesgos proporcionales de Cox, incluyendo en el modelo aquellas

variables que mostraran un valor de $p < 0.15$ en el análisis univariante, y calculando la RR y el intervalo de confianza al 95%. El nivel de significación estadística utilizado para determinar el efecto independiente de cada variable en el pronóstico fue $p < 0.05$.

Las tasas de supervivencia libre de eventos cardíacos mayores, fueron calculadas utilizando el método de Kaplan-Meier, y las diferencias estadísticas se determinaron mediante el test de los rangos. Los resultados se representaron gráficamente mediante curvas de supervivencia.

Para evaluar los distintos modelos de regresión propuestos, se calculó el estadístico chi-cuadrado de Hosmer-Lemeshow para todos los modelos, considerando un nivel de significación de $p < 0.010$ como una calibración inadecuada. El estadístico c para cada modelo fue calculado mediante la creación de curvas ROC. Se compararon los estadísticos c de cada modelo frente al modelo sin biomarcadores mediante la diferencia de áreas según lo descrito por DeLong et al. (119). El índice de discriminación integrado (IDI) fue calculado para cada modelo como describió Pencina et al. (120).

El nivel de significación estadística utilizado en los contrastes de hipótesis fue de $p < 0.05$. El análisis estadístico se realizó a través del programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versión 16.0 para sistema operativo Windows (SPSS, Inc, Chicago, EE.UU.).

4.9. CONFIDENCIALIDAD DEL ESTUDIO

La inclusión en este estudio no ha supuesto riesgo alguno para los pacientes, ya que la obtención de las muestras procedía de las extracciones de sangre establecidas por protocolo en la evaluación y seguimiento de sospecha de SCA.

Sólo han tenido acceso a los datos clínicos, los facultativos del Servicio de Análisis Clínicos y Cardiología que han participado en este ensayo, asegurando la confidencialidad de los mismos, estableciendo el protocolo pertinente para ello.

5. RESULTADOS

5.1. OBJETIVO 1: ESTUDIO DESCRIPTIVO. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Se ha realizado un estudio prospectivo en una población formada por 287 pacientes, atendidos en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia) entre los meses de Noviembre de 2009 y Diciembre de 2013.

Las características clínicas de la población total se resumen en la tabla 5. En la tabla 6 se presentan los antecedentes de enfermedad cardiovascular en la población total.

Variables	Población total (n: 287)
Edad (años)	60,4 ±12,3
Sexo femenino	117 (40,8%)
Peso (kg)	78,1(70,1-87,8)
Talla (m)	1,60 ±0,09
IMC (Kg/m²)	29,1 (26,3-32,0)
Hipertensión	185 (64,5%)
Diabetes	78 (27,2%)
Dislipemia	150 (52,3%)
Tabaquismo	78 (27,2%)
TAS (mmHg)	135,6 ±22,7
TAD (mmHg)	73,4 (65,2- 82,1)
FC (lpm)	70,7 ±14,7
Síntomas recurrentes	74 (25,8%)

Tabla 5. Características demográficas de la población total. Los datos se expresan como n (%), media ± desviación estándar o mediana (rango intercuartílico). IMC: Índice de masa corporal. TAS: tensión arterial sistólica. TAD: tensión arterial diastólica. FC: frecuencia cardíaca.

Variables	Población total
Hª familiar ECV	25 (8,0%)
Enfermedad arterial periférica	7 (2,2%)
Ictus	10 (3,2%)
Enfermedad coronaria	112 (35,7%)
ICP	104 (33,1%)
CRC	5 (1,6%)
Fibrilación auricular	22 (7,1%)

Tabla 6. Antecedentes de enfermedad cardiovascular en la población total. ECV: enfermedad cardiovascular. ICP: Intervencionismo coronario percutánea. CRC: cirugía de revascularización coronaria.

La siguiente tabla muestra los datos referentes a la medicación que estaban tomando los pacientes en el momento del ingreso.

Variables	Población total
Ranitidina	9 (2,9%)
Inh. bomba de H ⁺	137 (43,6%)
Ezetimiba	8 (2,5%)
Fibratos	16 (5,1%)
Estatinas	162 (51,6%)
β-bloqueantes	136 (43,3%)
Inh. de ECA	71 (22,7%)
Bloqueantes canales Ca ²⁺	65 (20,7%)
Antagonistas angiotensina II	98 (31,2%)
Bloqueantes α-adrenérgicos	15 (4,8%)
Diuréticos	60 (19,1%)
Aliskiren	1 (0,3%)
Ranolazina	6 (1,9%)
Digoxina	1 (0,3%)
Nitratos	24 (7,6%)
Antidiabéticos orales	70 (22,4%)
Insulina	35 (11,1%)
Anticoagulantes orales	15 (4,8%)
Aspirina	144 (45,9%)
Clopidogrel	66 (21,0%)
Prasugrel	4 (1,3%)

Tabla 7. Medicación previa al ingreso. Los datos se expresan como n (%).

De todos los pacientes incluidos en el estudio, 173 pacientes (60,3%) presentaron un ECG normal, 105 pacientes (36,6%) presentaron un ECG no valorable o “no diagnóstico” y sólo 9 pacientes (3,1%) un ECG sugestivo de isquemia.

Las siguientes tablas (tabla 8 y 9) describen los resultados obtenidos de los parámetros bioquímicos y hematológicos de la población total.

Variables	Población total
Glucosa (mg/dL)	109 (96,1-135,1)
Urea (mg/dL)	35,1 (29,3-43,1)
Creatinina (mg/dL)	0,88 (0,74-1,02)
Calcio (mg/dL)	9,5 (9,2-9,7)
Proteínas totales (g/dL)	6,6±0,5
Albúmina (g/dL)	4,2 (4,1-4,5)
Acido úrico (mg/dL)	5,5±1,6
Bilirrubina total (mg/dL)	0,51 (0,36-0,73)
Colesterol (mg/dL)	189,5±49,6
Triglicéridos (mg/dL)	141 (95,1-199,3)
HDL-Colesterol (mg/dL)	47,2±16,0
LDL-Colesterol (mg/dL)	111,2±39,8
GOT (U/L)	19,5 (16,2-26,1)
GPT (U/L)	19,2 (13,5-29,5)
ALP (U/L)	68,5 (56,2-86,3)
GGT (U/L)	23 (16-39)
LDH (U/L)	160 (140-183)
CK1 (U/L)	92 (66-127)
CK-MB 1 (ng/mL)	2,23 (1,56-3,13)
CK2 (U/L)	81 (58-104)
CK-MB 2 (ng/mL)	1,95 (1,39-2,66)

Tabla 8. Descripción de los parámetros bioquímicos en la población total. Los datos se expresan como media ± desviación estándar o mediana (rango intercuartílico). GOT: transaminasa glutámico oxalacética. GPT: transaminasa glutámico pirúvica. ALP: fosfatasa alcalina. GGT: gamma glutamil transpeptidasa. LDH: lactato deshidrogenasa.

Variables	Población total
Leucocitos (c/μL)	7180 (6135-8957)
Neutrófilos (c/μL)	4270 (3400-5247)
Linfocitos (c/μL)	2200 (1700-2790)
Eosinófilos (c/μL)	140 (80-220)
Monocitos (c/μL)	628±217
Hb (g/dL)	13,9±1,7
Hto (%)	41,2±4,1
ADE (fL)	43,6 (41,4-45,9)
ADE (%)	13,5 (13,1-14,1)
Plaquetas (10³c/μL)	214±55
VPM (fL)	11,1±0,9

Tabla 9. Descripción de los parámetros hematológicos en la población total. Los datos se expresan como media ± desviación estándar o mediana (rango intercuartílico). Hb: hemoglobina. Hto: hematocrito. ADE: ancho de distribución eritrocitaria. VPM: volumen plaquetario medio.

Todos los pacientes incluidos en el estudio presentaron concentraciones de TnT-us < 14 ng/L tanto en la muestra obtenida a la llegada al hospital (tiempo 1) como en la que se le realizó 4-6 horas más tarde (tiempo 2). La mediana obtenida fue 6,55 ng/L (4,71-9,44) y 6,59 ng/L (4,86-9,71) para la muestra recogida a tiempo 1 y a tiempo 2 respectivamente.

Para la asignación de un diagnóstico correcto, según criterios clínicos, a 232 pacientes (80,8%) se les realizó test de isquemia. Para 188 pacientes (81,0%), se eligió la ecocardiografía de esfuerzo. La ecocardiografía con dobutamina se llevó a cabo en 29 pacientes (12,5%), la ergometría convencional en 5 pacientes (2,2%) y la prueba de SPECT con Tecnecio en 10 pacientes (4,3%).

Los datos recogidos tras la realización de los test de provocación de isquemia se expresan en la siguiente tabla.

Variables	Población total
FC máxima (%)	86 (79-90)
FC basal (lpm)	81 ±18
FC máxima (lpm)	135 ±19
TAS basal (mmHg)	120 (110-130)
TAS máxima (mmHg)	160 (140-180)
TAD basal (mmHg)	70 (60-80)
TAD máxima (mmHg)	80 (70-80)
Duración de la prueba (min)	5,9 ±2,3

Tabla 10. Descripción de las características obtenidas tras la realización del test de provocación de isquemia en la población total. Los datos se expresan como media ± desviación estándar o mediana (rango intercuartílico). FC: frecuencia cardíaca. TAS: tensión arterial sistólica. TAD: tensión arterial diastólica.

Los resultados de los test de isquemia fueron positivos para 27 (9,4%) pacientes y negativos en 205 pacientes (71,4%).

Del total de sujetos incluidos en el estudio, 69 (24%) pacientes se sometieron a una coronariografía. 46 (67%) pacientes mostraron lesiones coronarias significativas tras la realización de la coronariografía, mientras que 23 (33%) pacientes no mostraron presencia de enfermedad coronaria. A 35 (50,7%) se les realizó intervencionismo coronario percutáneo con implante de stent y a 2 (2,9%) se les realizó cirugía de revascularización miocárdica.

Según el protocolo diagnóstico, que aparece en el apartado de material y métodos, se clasificaron a los pacientes en dos grupos:

Grupo 1: 58 (20,2%) pacientes con angina inestable

Grupo 2: 229 (79,8%) pacientes con dolor torácico sin evidencia de isquemia.

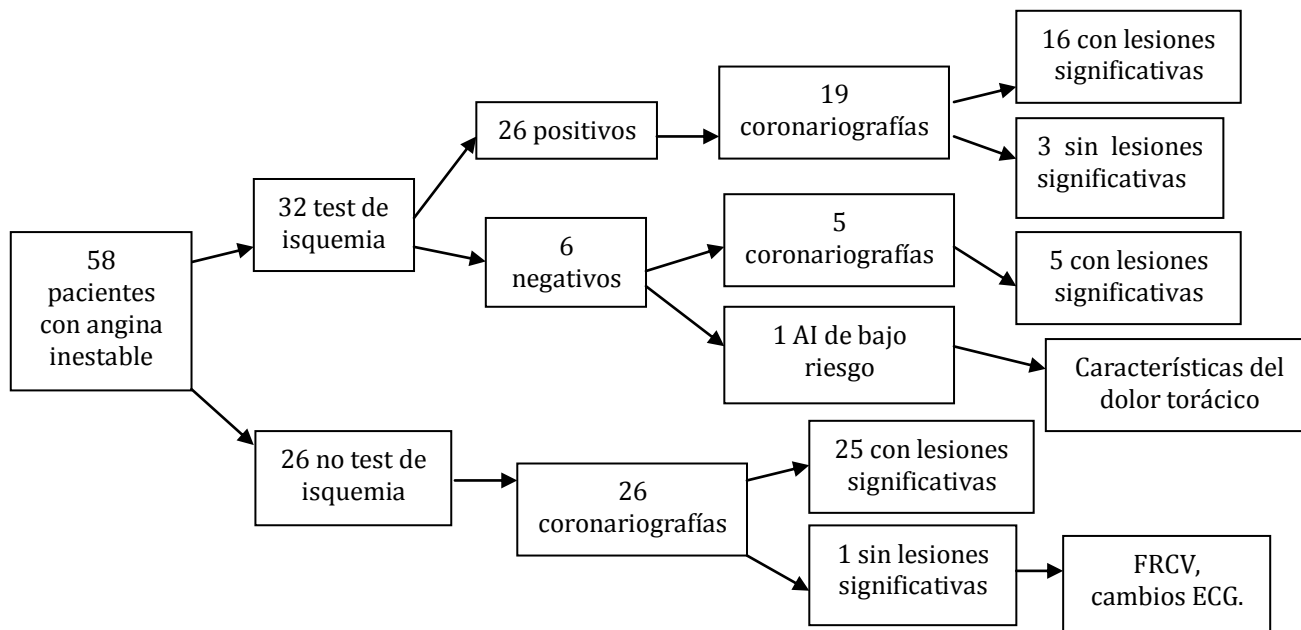


Figura 7. Manejo de los pacientes con angina inestable.

Se les realizó un test de provocación de isquemia, a 32 pacientes (55,1%) del grupo 1 y a 200 pacientes (87,3%) del grupo 2.

Resultado del test	Grupo 1	Grupo 2
Positivo	26 (44,8%)	2 (0,9%)
Negativo	6 (10,3%)	198 (86,5%)
concluyente	1 (16,6%)	153 (77,3%)
no concluyente	5 (83,3%)	45 (22,7%)

Tabla 11. Resultados de los test de provocación de isquemia en función del grupo diagnóstico.

Los datos obtenidos de los test de provocación de isquemia (tabla 12) muestran diferencias significativas, tanto en la frecuencia cardíaca basal como en la frecuencia cardíaca máxima, entre el grupo 1 y 2, siendo más baja en el grupo de pacientes con angina inestable, p: 0,029 y <0,001 respectivamente.

Variables	Grupo 1	Grupo 2	Valor de p
FC máxima (%)	77 (67-85)	87 (83-91)	<0,001
FC basal (lpm)	75 ±13	83 ±17	0,029
FC máxima (lpm)	121 ±18	138 ±17	<0,001
TAS basal (mmHg)	120 (110-140)	120 (110-130)	0,363
TAS máxima (mmHg)	151 (140-163)	160 (140-180)	0,333
TAD basal (mmHg)	70 (60-80)	70 (60-80)	0,792
TAD máxima (mmHg)	80 (70-80)	80 (70-80)	0,664
Duración de la prueba (min.)	5,9 ±2,3	6,9±3,0	0,058

Tabla 12. Descripción de las características obtenidas tras la realización del test de provocación de isquemia en el grupo 1 y grupo 2. Los datos se expresan como media ± desviación estándar o mediana (rango intercuartílico).

Del grupo de pacientes con angina inestable, a 50 (86%) pacientes se les realizó coronariografía, resultando positiva en 46 (92%) de ellos. Todos los pacientes del grupo de dolor torácico sin evidencia de isquemia a los que se les realizó la prueba obtuvieron un resultado negativo de la misma.

	Grupo 1		Grupo 2	
Coronariografía	50 (86,2%)		19 (8,3%)	
Resultados	positivo	negativo	positivo	negativo
	46(92%)	4(8%)	0	19(100%)

Tabla 13. Distribución de pacientes sometidos a coronariografía y resultado de la prueba en ambos grupos diagnósticos.

Se calculó el riesgo de todos los pacientes según la escala de riesgo TIMI, presentando una puntuación con una mediana de 2 (1-3) puntos, con lo que se interpreta que la población de estudio presentaba un riesgo bajo. La distribución de la puntuación se representa en la tabla 14, comprobando cómo la mayoría de pacientes (71,4%) se encontraban englobados en el grupo de riesgo bajo.

Puntos	Grupos de riesgo	Grupo 1 n (%)	Grupo 2 n (%)	Población total n (%)
0-2	Riesgo bajo	33 (56,9%)	172(75,1%)	205 (71,4%)
3-4	Riesgo intermedio	22 (37,9%)	55(24%)	77 (26,8%)
5-7	Riesgo alto	3 (5,2%)	2 (0,9%)	5 (1,7%)

Tabla 14. Clasificación de la población en tres grupos según el riesgo TIMI.

Se calculó el riesgo según la escala GRACE, que predice la mortalidad intrahospitalaria.

	Población total	Grupo 1	Grupo 2	Valor de p
Puntuación Grace	92,7±25,2	97,2±28,5	91,6±24,3	0,142

Tabla 15. Puntuación según la escala GRACE

Puntos	Riesgo	Población total	Grupo 1	Grupo 2
≤108	Bajo	210(73,9%)	39(69,6%)	171(75,0%)
109-140	Intermedio	65(22,9%)	14(25,0%)	51(22,4%)
>140	Alto	9(3,2%)	3(5,4%)	6(2,6%)

Tabla 16. Clasificación de los grupos diagnósticos según la puntuación GRACE

Con el fin de valorar la estratificación del riesgo se determinó una variante del índice de riesgo UDT-65, en la que incluimos las siguientes variables: uso de aspirina, diabetes, presencia de síntomas anginosos severos las 24 horas previas y 65 o más años de edad.

Puntos	n (%)
0	59 (20,6%)
1	105 (36,6%)
2	83 (28,9%)
3	33 (11,5%)
4	7 (2,4%)

Tabla 17. Puntuación según el índice de riesgo UDT-65 modificado.

Se completó el seguimiento en 256 pacientes (89,2%) de los cuales 17 pacientes (5,9%) presentaron eventos adversos en este periodo de tiempo. Dichos eventos adversos se distribuyeron de la siguiente manera: muerte de cualquier causa en 3 pacientes (1,2%), infarto en 3 pacientes (1,2%) y angina inestable en 11 pacientes (4,3%).

5.1.1. UTILIDAD DE LAS VARIABLES CLÍNICAS EN EL DIAGNÓSTICO DE ANGINA INESTABLE.

5.1.1.1. COMPARAR LAS VARIABLES CLÍNICAS ENTRE PACIENTES CON ANGINA INESTABLE Y PACIENTES CON DOLOR TORÁCICO NO CORONARIO.

Las características demográficas de los grupos 1 y 2 se resumen en la Tabla 18. No se observaron diferencias significativas en la edad, sexo, peso, talla e IMC entre los dos grupos de población.

VARIABLES	GRUPO 1	GRUPO 2	VALOR DE P
Edad (años)	61,5 ±12,3	60,1 ±12,3	0,429
Sexo femenino	22(37,9%)	95(41,5%)	0,099
Peso (kg)	78,5(70,2-85,8)	78,3(70,2-88,1)	0,962
Talla (m)	1,60 ±0,09	1,60 ±0,09	0,130
IMC	28,8(25,6-31,7)	29,1(26,4-32,4)	0,624

Tabla 18. Características demográficas del grupo 1 y grupo 2. Los datos se expresan como n (%), media ± desviación estándar o mediana (rango intercuartílico). IMC: Índice de masa corporal.

5.1.1.1.1. Factores de riesgo cardiovascular.

Se obtuvo una mayor prevalencia de pacientes con diabetes y dislipemia en el grupo 1 con diferencias significativas, siendo el valor de p: 0,008 y 0,009, respectivamente.

VARIABLES	GRUPO 1	GRUPO 2	VALOR DE P
Hipertensión	43 (74,1%)	142 (62,1%)	0,085
Diabetes	22 (37,9%)	56 (24,5%)	0,008
Dislipemia	39 (67,2%)	111 (48,5%)	0,009
Tabaquismo	20 (34,5%)	58 (25,3%)	0,186

Tabla 19. Porcentajes de pacientes con factores de riesgo cardiovascular en el grupo 1 y grupo 2. Los datos se expresan como n (%).

5.1.1.1.2. Parámetros cardiovasculares basales

En la siguiente tabla se expresan los parámetros cardiovasculares basales de los pacientes a su llegada a la puerta de urgencias. Únicamente, se observaron diferencias significativas en la frecuencia cardíaca entre el grupo 1 y el grupo 2, siendo más baja en el grupo de pacientes con angina inestable ($p: 0,008$).

Variables	Grupo 1	Grupo 2	Valor de p
TAS (mmHg)	138,3 \pm 23,2	134,9 \pm 22,6	0,233
TAD (mmHg)	74,3(63,5-84,2)	73,2(65,1-81,7)	0,299
FC (lpm)	66,3 \pm 13,1	71,8 \pm 14,9	0,008

Tabla 20. Descripción de los parámetros cardiovasculares basales del grupo 1 y grupo 2. Los datos se expresan como media \pm desviación estándar o mediana (rango intercuartílico). TAS: tensión arterial sistólica. TAD: tensión arterial diastólica. FC: frecuencia cardíaca.

5.1.1.1.3. Enfermedad cardiovascular previa.

Encontramos diferencias significativas en los pacientes con enfermedad coronaria previa y en los sometidos previamente a intervencionismo coronario percutáneo y a cirugía de revascularización coronaria ($p:<0,001$, $<0,001$ y $0,001$ respectivamente).

Variables	Grupo 1	Grupo 2	Valor de p
Hª familiar ECV	5 (8,2%)	20 (7,9%)	0,940
Enf. arterial periférica	3 (4,9%)	4 (1,6%)	0,113
Ictus	2 (3,3%)	8 (3,2%)	0,963
Enfermedad coronaria	35 (57,4%)	77 (30,4%)	<0,001
ICP	32 (52,5%)	72 (28,5%)	<0,001
CRC	4 (6,6%)	1 (0,4%)	0,001
Fibrilación auricular	6 (9,8%)	16 (6,3%)	0,335

Tabla 21. Antecedentes de enfermedad cardiovascular. ECV: enfermedad cardiovascular. ICP: intervencionismo coronario percutáneo. CRC: cirugía de revascularización coronaria. Los datos se expresan como n (%).

5.1.1.1.4. Tratamiento previo al ingreso

Se obtuvieron los datos referentes a la medicación que estaban tomando en el momento previo al ingreso. Como muestra la tabla 22, los pacientes con diagnóstico de angina inestable, pacientes del grupo 1, tomaban con mayor frecuencia fibratos, β -bloqueantes, diuréticos, aspirina y clopidogrel (p: 0,012, 0,002, <0,001, 0,022 y <0,001 respectivamente).

Variables	Grupo 1	Grupo 2	Valor de p
Ranitidina	1(1,6%)	8(3,2%)	0,522
Inh. Bomba de H ⁺	32(52,5%)	105(41,5%)	0,121
Ezetimiba	3(4,9%)	5(2,0%)	0,191
Fibratos	7(11,5%)	9(3,6%)	0,012
Estatinas	35(57,4%)	127(50,2%)	0,314
β -bloqueantes	37(60,7%)	99(39,1%)	0,002
Inh. de ECA	16(26,2%)	55(21,8%)	0,461
Bloqueantes canales Ca ²⁺	14(23%)	51(20,2%)	0,629
Antagonistas angiotensina II	19(31,1%)	79(31,2%)	0,991
Bloqueantes α -adrenérgicos	1(1,6%)	14(5,5%)	0,201
Diuréticos	22(36,1%)	38(15,0%)	<0,001
Aliskiren	0	1(0,4%)	-
Ranolazina	2(3,3%)	4(1,6%)	0,385
Digoxina	0	1(0,4%)	0,623
Nitratos	8(13,1%)	16(6,3%)	0,073
Antidiabéticos orales	18(29,5%)	52(20,6%)	0,136
Insulina	9(14,8%)	26(10,3%)	0,319
Anticoagulantes orales	1(1,6%)	14(5,5%)	0,201
Aspirina	36(59,0%)	108(42,7%)	0,022
Clopidogrel	23(37,7%)	43(17,0%)	<0,001
Prasugrel	0	4(1,6%)	-

Tabla 22. Medicación previa al ingreso. Los datos se expresan como n (%).

5.1.1.1.5. Cambios electrocardiográficos.

Se clasificó a los pacientes según si el electrocardiograma obtenido resultó ser normal, no valorable o sugestivo de isquemia.

	Normal	No valorable o no diagnóstico	Sugestivo de isquemia
Grupo 1	24 (41%)	27 (47%)	7 (12%)
Grupo 2	149 (65%)	78 (34%)	2 (1%)

Tabla 23. Patrón electrocardiográfico según los grupos diagnóstico.

5.1.1.1.6. Síntomas anginosos recurrentes.

Entre los pacientes con angina inestable, 22 (37,9%) sujetos presentaron síntomas anginosos severos, mientras que 52 (22,7%) pacientes del grupo de pacientes con dolor torácicos sin evidencia de isquemia, con una diferencia significativa de 0,018.

Variables	Grupo 1	Grupo 2	Valor de p
Síntomas recurrentes	22 (37,9%)	52 (22,7%)	0,018

Tabla 24. Distribución de pacientes con síntomas anginosos severos en los grupos diagnósticos.

5.1.1.1.7. Parámetros bioquímicos.

De las analíticas realizadas al paciente en el momento del ingreso y en rutina, se recogieron los siguientes datos de las pruebas bioquímicas. Se observaron diferencias significativas en el HDL-colesterol (p: 0,014).

Variables	Grupo 1	Grupo 2	Valor de p
Glucosa (mg/dL)	103 (90,8-135,5)	107 (97,1-118,8)	0,093
Urea (mg/dL)	31,5 (22,3-47,8)	35,5 (29,1-42,2)	0,302
Creatinina (mg/dL)	0,87 (0,73-1,63)	0,84 (0,71-0,98)	0,063
Calcio (mg/dL)	9,3 (9,1-9,6)	9,4 (9,1-9,8)	0,152
Proteínas totales (g/dL)	6,6±0,4	6,5±0,5	0,243
Albúmina (g/dL)	4,1 (3,9-4,4)	4,2 (3,9-4,3)	0,863
Acido úrico (mg/dL)	6,2±2,1	5,3±1,7	0,225
Bilirrubina total (mg/dL)	0,39 (0,35-0,58)	0,45 (0,32-0,73)	0,158
Colesterol (mg/dL)	191,2±46,2	196,7±49,9	0,680
Triglicéridos (mg/dL)	149,5 (100,8-194,3)	152,5 (85,1-198,8)	0,378
HDL-colesterol (mg/dL)	42,7±15,4	50,5±18,5	0,014
LDL-colesterol (mg/dL)	96,4±44,8	116,1±39,5	0,213
GOT (U/L)	25,5 (16,8-37,8)	19,5 (16,3-25,8)	0,760
GPT (U/L)	32,5 (13,5-49,5)	17,1 (12,2-28,5)	0,635
ALP (U/L)	51,5 (32,3-67,8)	66,1 (56,3-81,8)	0,371
GGT (U/L)	29 (15-43)	21 (16-36)	0,206
LDH (U/L)	161 (136-184)	165 (143-182)	0,057
CK1 (U/L)	89 (67-118)	92(66-129)	0,648
CK-MB1 ng/mL	1,93(1,43-2,96)	2,29(1,63-3,14)	0,073
CK2 (U/L)	78 (57-118)	81(58-103)	0,998
CK-MB2 ng/mL	1,74(1,25-2,55)	1,98(1,44-2,68)	0,164

Tabla 25. Descripción de los parámetros bioquímicos en el grupo 1 y grupo 2. Los datos se expresan como media ± desviación estándar o mediana (rango intercuartílico). GOT: transaminasa glutámico oxalacética. GPT: transaminasa glutámico pirúvica. ALP: fosfatasa alcalina. GGT: gamma glutamil transpeptidasa. LDH: lactato deshidrogenasa.

5.1.1.1.8. Parámetros hematológicos.

Se evaluó el recuento leucocitario, la concentración de hemoglobina (Hb), el hematocrito (Hto), el ancho de distribución eritrocitaria (ADE), el recuento plaquetario y el volumen plaquetario medio (VPM). El recuento de monocitos fue mayor en el grupo 1 (p: 0,039) y el valor del hematocrito fue menor en el grupo 1 (p: 0,024) comparado con el grupo 2.

Variables	Grupo 1	Grupo 2	Valor de p
Leucocitos (c/μL)	7515 (6530-9573)	7050 (6005-8568)	0,105
Neutrófilos (c/μL)	4185 (3598-5508)	4270 (3249-5073)	0,271
Linfocitos (c/μL)	2290 (1820-3118)	2150 (1610-2710)	0,193
Eosinófilos (c/μL)	160 (90-285)	135 (78-210)	0,053
Monocitos (c/μL)	683±230	613±212	0,039
Hb (g/dL)	13,8±1,5	14,1±1,5	0,480
Hto (%)	40,2±4,5	41,5±4,1	0,024
ADE (fL)	43,7 (41,3-46,2)	43,5 (41,5-45,6)	0,371
ADE (%)	13,6 (13,2-14,7)	13,4 (13,1-14,10)	0,081
Plaquetas (10³c/μL)	208±582	217±55	0,347
VPM (fL)	11,2±0,9	11,1±0,8	0,146

Tabla 26. Descripción de los parámetros hematológicos en el grupo 1 y grupo 2. Los datos se expresan como media ± desviación estándar o mediana (rango intercuartílico). Hb: Hemoglobina. Hto: Hematocrito. ADE: ancho de distribución eritrocitaria. VPM: volumen plaquetario medio.

5.1.1.2. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA EL DIAGNÓSTICO DE ANGINA INESTABLE.

Para predecir la probabilidad o riesgo de presentar angina inestable, se ha realizado un análisis de regresión logística, tomando como referencia la *Odds Ratio* ajustada, con un intervalo de confianza del 95%.

5.1.1.2.1. Modelo con variables clínicas.

Se realizó un análisis univariado de las variables clínicas, incluyendo la edad, el sexo, FRCV, antecedentes de enfermedad coronaria previa, FC máxima obtenida en la prueba de esfuerzo y presencia de síntomas anginosos severos.

Seguidamente, se realizó un análisis multivariado de regresión logística, donde se incluyeron las variables con una $p < 0,15$ en el análisis univariado: la hipertensión, la dislipemia, la diabetes, antecedentes de enfermedad coronaria previa, FC máxima y la presencia de síntomas anginosos severos.

Se confirmó que fueron factores predictores del diagnóstico de angina inestable de forma independiente, ser diabético, la FC máxima obtenida de la prueba de esfuerzo y la presencia de síntomas anginosos severos. Los detalles del análisis se señalan en la tabla 27.

	UNIVARIADO		MULTIVARIADO	
	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p
Edad	1,01 (0,99-1,04)	0,363		
Sexo	0,86 (0,48-1,56)	0,623		
Hipertensión	1,76 (0,92-3,35)	0,087	0,97 (0,36-2,62)	0,948
Dislipemia	2,18 (1,19-4,00)	0,012	1,40 (0,57-3,44)	0,466
Diabetes	1,89 (1,03-3,48)	0,041	3,77(1,49-3,44)	0,005
Tabaquismo	1,55 (0,84-2,88)	0,163		
Enf. coronaria previa	2,23 (1,24-3,99)	0,007	1,94 (0,83-4,55)	0,128
FC max (%)	0,93 (0,89-0,96)	<0,001	0,92 (0,89-0,96)	<0,001
Angina severa	2,08 (1,13-3,84)	0,019	3,67 (1,52-8,67)	0,004

Tabla 27. Modelo de regresión logística para el diagnóstico de angina inestable.

5.1.1.3. APORTACIÓN DE LAS ESCALAS DE RIESGO AL DIAGNÓSTICO DE ANGINA INESTABLE

En cuanto al análisis de discriminación, se determinó el estadístico c para las 3 escalas de riesgo.

	Estadístico c	
	Valor (IC95%)	p
TIMI	0,649 (0,579-0,719)	<0,001
GRACE	0,557 (0,470-0,644)	0,187
UDT-65 modificada	0,618 (0,545-0,692)	0,004

Tabla 28. Estadísticos c de las escalas de riesgo en el diagnóstico de angina inestable.

También analizamos el análisis de regresión logística univariado, para el diagnóstico de angina inestable.

	OR (IC 95%)	p
TIMI	1,53 (1,22-1,91)	<0,001
Grace	1,01 (0,99-1,02)	0,143
UDT-65 modificada	1,51 (1,15-1,99)	0,003

Tabla 29. Regresión logística de las escalas de riesgo en el diagnóstico de angina inestable.

5.1.2. UTILIDAD DE LAS VARIABLES CLÍNICAS EN EL PRONÓSTICO

5.1.2.1. COMPARAR LAS VARIABLES CLÍNICAS ENTRE PACIENTES CON Y SIN EVENTOS EN EL SEGUIMIENTO.

En la tabla 30 se muestra la distribución de las características demográficas, clínicas y parámetros de laboratorio de acuerdo a la ocurrencia de eventos adversos. Los pacientes que experimentaron eventos clínicos adversos durante el seguimiento fueron pacientes dislipémicos, que habían tenido antecedentes de enfermedad coronaria previa, que habían tomado aspirina previamente al ingreso y que presentaban una mayor puntuación en la escala TIMI (p:0,048, p<0,001, p:0,036 y p:0,012, respectivamente).

Variables	Eventos	Sin eventos	Valor de p
Edad (años)	60,45±12,0	60,9±12,0	0,837
Sexo femenino	7(41,2%)	90(41,1%)	0,995
Hipertensión	12(70,6%)	138(63,1%)	0,532
Dislipemia	13(76,5%)	113(51,6%)	0,048
Diabetes	4(23,5%)	56(25,6%)	0,852
Tabaquismo	5(29,4%)	56(25,6%)	0,727
Enfermedad coronaria previa	13(76,5%)	69(31,5%)	<0,001
AAS previa	12(70,6%)	97(44,3%)	0,036
Escala de riesgo TIMI	3(1,5-3)	2(1-3)	0,012
Escala Grace	93,5±33,4	93,3±24,6	0,984

Tabla 30. Características demográficas y clínicas en función de los eventos adversos.

5.1.2.2. MODELO DE REGRESION DE COX

Se realizó un análisis de regresión de Cox, que incluyó a las variables clínicas.

Variables	Univariado		Multivariado	
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Edad	0,99(0,96-1,04)	0,968		
Sexo	0,99(0,38-2,61)	0,990		
Hipertensión	1,39(0,49-3,96)	0,534		
Dislipemia	2,96(0,96-9,09)	0,058		
Diabetes	0,79(0,26-2,43)	0,682		
Tabaquismo	1,18(0,42-3,36)	0,753		
Enfermedad coronaria previa	6,33(2,06-19,47)	0,001	8,49 (1,56-46,24)	0,013
Diagnóstico AI	2,95(1,12-7,77)	0,029	1,75 (0,61-4,99)	0,299
MDRD	0,98(0,96-1,00)	0,054	0,99 (0,96-1,01)	0,175
Aspirina previo al ingreso	2,92(1,03-8,29)	0,045	0,51 (0,11-2,40)	0,397

Tabla 31. Análisis de regresión de Cox.

5.1.2.3. APORTACIÓN DE LAS ESCALAS DE RIESGO AL PRONÓSTICO

En cuanto al análisis de discriminación, se determinó el estadístico c para las 3 escalas de riesgo. El score TIMI fue el único que mostró significación estadística con un c estadístico de 0,679.

	Estadístico c	
	Valor (IC95%)	p
TIMI	0,679 (0,563-0,795)	0,014
GRACE	0,470 (0,318-0,622)	0,682
UDT-65 modificada	0,554 (0,427-0,681)	0,459

Tabla 32. Estadísticos c de las escalas de riesgo en el pronóstico de eventos adversos.

También analizamos el análisis de regresión de Cox univariado, para la predicción de eventos en el seguimiento.

	HR (IC 95%)	p
TIMI	1,57 (1,08-2,27)	0,016
Grace	1,00 (0,98-1,02)	0,847
UDT-65 modificada	1,20 (0,76-1,90)	0,440

Tabla 33. Regresión de Cox de las escalas de riesgo en el pronóstico de eventos adversos.

5.2. OBJETIVO 2: ESTUDIO DE LOS VALORES DE IL-6, COPEPTINA ULTRASENSIBLE Y PIGF EN PACIENTES CON DOLOR TORÁCICO COMPATIBLE CON ISQUEMIA MIOCÁRDICA Y TROPONINA T ULTRASENSIBLE NEGATIVA.

5.2.1. COMPARAR LOS VALORES DE LOS DIFERENTES BIOMARCADORES ENTRE PACIENTES CON ANGINA INESTABLE Y PACIENTES CON DOLOR TORÁCICO SIN EVIDENCIA DE ISQUEMIA.

5.2.1.1. Valores séricos de troponina T ultrasensible.

En la siguiente tabla, se muestran las concentraciones séricas de la TnT-us en las distintas poblaciones de estudio. Como se puede observar, el grupo de pacientes con angina inestable presentaban valores más altos de TnT-us en comparación con el grupo de pacientes con dolor torácico sin evidencia de isquemia, con diferencias significativas en la determinación de TnT-us.2 y TnT-us.máx, p: 0,037 y 0,047 respectivamente (tabla 34).

Variables			Valor de p	Población total
	Grupo 1	Grupo 2		
TnT-us.1	7,00 (5,00-10,38)	6,32(4,49-9,00)	0,116	6,55 (4,71-9,44)
TnT-us.2	7,97 (5,86-10,70)	6,26 (4,81-9,28)	0,037	6,59 (4,86-9,71)
TnT-us.máx	8,00 (6,20-11,00)	6,93 (5,00-9,88)	0,047	7,00 (5,16-10,00)
TnT-us.abs	0,90 (0,19-1,87)	0,97 (0,16-1,51)	0,724	0,96 (0,17-1,52)
TnT-us.porc	11,11 (2,76-25,00)	12,50 (2,77-21,61)	0,930	12,01 (2,77-22,26)

Tabla 34. Relación de concentraciones de TnT-us. Valores expresados en ng/L, y representados como mediana (rango intercuartílico). TnT-us.1: obtenido en el momento del ingreso. TnT-us.2: obtenido 4-6 horas tras el ingreso. TnT-us.máx: valor máximo de los anteriores. TnT-us.abs: diferencia en valor absoluto entre ambos valores. TnT-us.porc: diferencia en % entre ambos valores.

5.2.1.2. Valores séricos de Interleuquina-6.

En la siguiente tabla, se muestran las concentraciones séricas de IL-6 en las distintas poblaciones de estudio. Como se puede observar, el grupo de pacientes con angina inestable presentaban valores más altos de IL-6 en comparación con el grupo de pacientes con dolor torácico sin evidencia de isquemia, con diferencias significativas en la determinación de IL-6.1, IL-6.2 e IL-6.máx, p: 0,014, 0,004 y 0,002 respectivamente (tabla 35).

Variables				Población total
	Grupo 1	Grupo 2	Valor de p	
IL-6.1	4,6 (2,4-9,6)	3,3 (1,7-5,5)	0,014	3,6 (1,8-6,2)
IL-6.2	7,3 (2,8-12,5)	4,3 (2,3-7,8)	0,004	4,6 (2,5-8,2)
IL-6.máx	8,2 (4,1-16,1)	4,8 (3,2-8,6)	0,002	5,2 (3,3-9,1)
IL-6.abs	2,4 (0,8-7,5)	1,8 (0,7-3,8)	0,074	2,1 (0,7-4,2)
IL-6.porc	40,7 (17,8-86,3)	38,4 (18,5-94,7)	0,910	39,9 (18,3-90,1)

Tabla 35. Relación de concentraciones de IL-6. Valores expresados en ng/L, y representados como mediana (rango intercuartílico). IL-6.1: obtenido en el momento del ingreso. IL-6.2: obtenido 4-6 horas tras el ingreso. IL-6.máx: valor máximo de los anteriores. IL-6.abs: diferencia en valor absoluto entre ambos valores. IL-6.porc: diferencia en % entre ambos valores.

5.2.1.3. Valores séricos de coceptina ultrasensible.

En la siguiente tabla, se muestran los valores séricos de coceptina-us en las distintas poblaciones de estudio. Los resultados obtenidos de la coceptina-us.1, coceptina-us.2 y coceptina-us.max fueron más altos en el grupo 1 que en el grupo 2, pero sólo se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en el valor de la coceptina-us.2 (p:0,011) (tabla 36).

Variables				Población total
	Grupo 1	Grupo 2	Valor de p	
Copeptina-us.1	10,8 (7,1-17,7)	7,8 (5,2-15,7)	0,089	8,7 (5,2-16,1)
Copeptina-us.2	8,9(5,7-13,2)	5,9(4,1-10,4)	0,011	6,4(4,3-10,7)
Copeptina-us.máx	10,8 (7,3-18,4)	8,8 (5,8-15,9)	0,086	8,7 (5,6-16,0)
Copeptina-us.abs	2,7(0,9-5,5)	2,1(0,8-5,8)	0,673	2,2(0,8-5,6)
Copeptina-us.porc	27,9 (12,4-40,1)	29,5 (14,6-46,6)	0,308	28,62 (13,79-45,75)

Tabla 36. Relación de concentraciones de copeptina-us. Valores expresados en pmol/L, y representados como mediana (rango intercuartílico). Copeptina-us.1: obtenido en el momento del ingreso. Copeptina-us.2: obtenido 4-6 horas tras el ingreso. Copeptina-us.máx: valor máximo de los anteriores. Copeptina-us.abs: diferencia en valor absoluto entre ambos valores. Copeptina-us.porc: diferencia en % entre ambos valores.

5.2.1.4. Valores séricos de PIGF.

En la siguiente tabla, se muestran las concentraciones séricas de PIGF en las distintas poblaciones de estudio. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos de estudio.

Variables				Población total
	Grupo 1	Grupo 2	Valor de p	
PIGF.1	14,1 (11,5-17,4)	14,2 (11,4-17,2)	0,880	14,2 (11,7-17,3)
PIGF.2	14,5 ±5,3	13,9 ±4,9	0,400	14,1 ±4,9
PIGF.máx	15,9 (13,1-19,7)	15,2 (12,1-18,2)	0,308	15,4 (12,4-18,2)
PIGF.abs	1,7 (0,9-3,6)	2,1 (0,9-3,7)	0,783	1,9 (0,9-3,7)
PIGF.porc	13,3 (6,2-22,2)	15,9 (6,9-25,3)	0,548	15,1 (6,7-25,1)

Tabla 37. Relación de concentraciones de PIGF. Valores expresados en ng/L, y representados como media ± SD y mediana (rango intercuartílico). PIGF.1: obtenido en el momento del ingreso. PIGF.2: obtenido 4-6 horas tras el ingreso. PIGF.máx: valor máximo de los anteriores. PIGF.abs: diferencia en valor absoluto entre ambos valores. PIGF.porc: diferencia en % entre ambos valores.

5.2.2. CONCENTRACIONES DE LOS BIOMARCADORES EN FUNCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS. CORRELACIONES DE LOS BIOMARCADORES.

Se determinaron los valores de cada biomarcador en función de las diferentes características clínicas y demográficas de los pacientes, así como las correlaciones de cada biomarcador respecto al resto de biomarcadores y parámetros de laboratorio.

5.2.2.1. Estudio del marcador de inflamación: IL-6

En la tabla 38 se muestra los valores de IL-6 en función de las diferentes características demográficas y clínicas estudiadas. Como se puede observar, los valores de IL-6 fueron más elevados en pacientes mayores de 65 años, hipertensos y con ≥ 3 FRCV.

Papel de los biomarcadores en pacientes con dolor torácico y TnT-us negativa

Tabla 38A)

	Edad TIMI			Sexo			≥ 3FRCV			≥2 crisis anginosas		
	<65 años	≥65 años	p	Hombre	Mujer	p	No	Si	p	No	Si	p
IL-6.1	3,34 (1,64-5,20)	3,86 (2,18-6,99)	0,052	3,63 (1,94-6,26)	3,38 (1,61-5,81)	0,335	3,57 (1,77-5,94)	3,60 (1,65-6,22)	0,821	3,65 (1,65-6,48)	3,05 (1,95-4,75)	0,349
IL-6.2	4,30 (2,23-8,20)	4,88 (3,17-8,71)	0,083	4,68 (2,36-8,52)	4,35 (2,57-7,96)	0,769	4,30 (2,23-7,96)	5,68 (3,26-9,13)	0,037	4,66 (2,47-8,54)	4,34 (2,37-7,98)	0,563
IL-6.máx	4,65 (3,08-8,46)	5,76 (3,69-10,60)	0,045	5,21 (3,26-8,99)	4,63 (3,21-8,89)	0,506	4,65 (3,03-8,75)	6,22 (3,82-9,85)	0,026	5,29 (3,29-9,22)	4,62 (3,11-8,34)	0,328
IL-6.abs	1,65 (0,53-3,70)	2,25 (0,95-5,00)	0,043	1,75 (0,72-4,28)	2,04 (0,48-3,89)	0,651	1,65 (0,49-3,70)	2,25 (1,40-5,86)	0,007	1,97 (0,66-4,24)	1,99 (0,67-3,28)	0,976
IL-6.porc	33,18 (15,30-85,26)	44,12 (22,18-110,89)	0,139	37,82(18,31-86,64)	40,27(18,38-116,50)	0,839	33,14(15,25-79,82)	63,34(30,19-176,21)	0,001	37,04(17,80-85,19)	47,93(19,99-143,00)	0,289

Tabla 38B)

	HIPERTENSIÓN			DISLIPEMIA			DIABETES			TABAQUISMO		
	No	Si	p	No	No	Si	p	No	No	Si	p	No
IL-6.1	2,78 (1,50-4,83)	3,78 (2,00-6,64)	0,004	3,62 (1,71-5,52)	3,57 (1,81-6,35)	0,864	3,59 (1,85-5,87)	3,32 (1,63-6,24)	0,954	3,61 (1,84-6,09)	3,30 (1,65-5,71)	0,862
IL-6.2	3,52 (1,84-7,34)	5,06 (3,15-8,81)	0,003	4,30 (2,23-7,95)	4,80 (2,73-8,72)	0,201	4,32 (2,34-7,95)	5,68 (2,93-9,33)	0,086	4,43 (2,48-8,20)	5,18 (2,29-8,27)	0,888
IL-6.máx	4,15 (2,23-7,66)	5,97 (3,81-9,90)	0,001	4,75 (3,12-8,63)	5,29 (3,30-9,35)	0,318	4,72 (3,18-8,64)	6,33 (3,38-11,41)	0,057	4,81 (3,29-8,89)	5,54 (3,11-9,10)	0,691
IL-6.abs	1,55(0,22-3,97)	2,09(0,79-4,26)	0,060	1,69(0,49-4,09)	2,08(0,80-4,10)	0,402	1,73(0,59-3,68)	2,30(0,99-5,88)	0,035	1,77(0,66-3,77)	2,07(0,67-4,40)	0,671
IL-6.porc	39,94(7,46-114,00)	40,17(21,04-88,11)	0,280	36,55(14,06-100,09)	40,79(20,20-88,16)	0,362	34,26(17,12-84,32)	52,08(26,17-156,55)	0,041	38,38(19,50-97,47)	48,20(15,17-88,13)	0,935

Tabla 38 A-B). Concentración de IL-6 según las características demográficas y clínicas de los pacientes. Valores expresados en ng/L. FRCV: factores de riesgo cardiovascular. IL-6.1: obtenido en el momento del ingreso. IL-6.2: obtenido 4-6 horas tras el ingreso. IL-6.máx: valor máximo de los anteriores. IL-6.abs: diferencia en valor absoluto entre ambos valores. IL-6.porc: diferencia en % entre ambos valores.

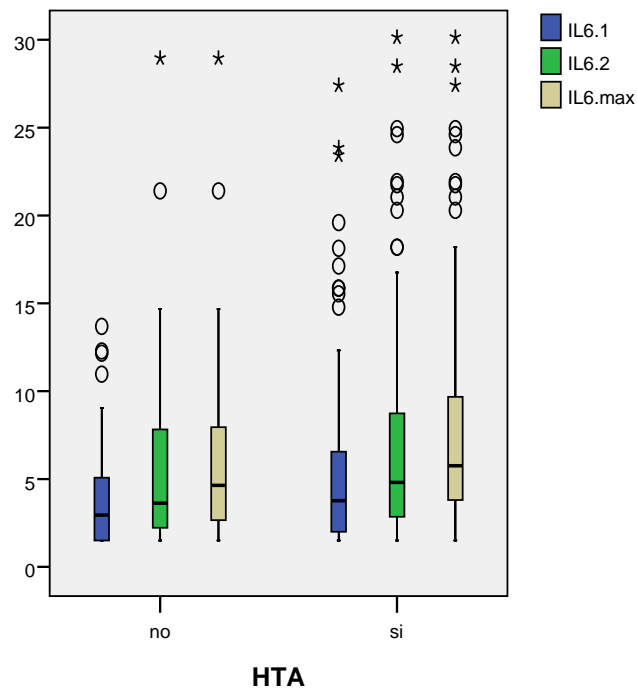


Figura 7. Concentraciones de IL-6.1, IL-6.2 e IL-6.máx en pacientes que presentan hipertensión frente a pacientes que no la presentan ($p:0,004$, $0,003$ y $0,001$ respectivamente). Datos expresados en ng/L.

5.2.2.2. Correlaciones de la Interleuquina-6.

En las siguientes tablas (39-42), se muestran las correlaciones de la IL-6 con los datos demográficos, parámetros bioquímicos, hematológicos y con el resto de biomarcadores.

La tabla 39 muestra como la IL-6 se correlaciona de forma positiva con la edad, el IMC y con la escala TIMI. En la tabla 40 se observa una correlación positiva de la IL-6 con la creatinina y una correlación negativa con el colesterol total, HDL-colesterol y LDL-colesterol.

La tabla 41 muestra una correlación positiva de la IL-6 con los leucocitos y con el VPM, mientras que se observa una correlación negativa con los valores de Hb, Hto y plaquetas. En la tabla 42 se observa una correlación positiva de la IL-6 con las concentraciones de TnT-us, copeptina-us y PIGF.

Variables	IL-6.1		IL-6.2		IL-6.máx		IL-6.abs		IL-6.porc	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Edad	0,26	<0,001	0,19	0,002	0,23	<0,001	0,18	0,003	-0,05	0,454
IMC	0,08	0,208	0,04	0,533	0,02	0,777	-	0,958	-0,06	0,369
Escala TIMI	0,14	0,019	0,16	0,007	0,14	0,019	0,16	0,012	-0,01	0,837
Escala Grace	0,16	0,008	0,18	0,004	0,18	0,003	0,16	0,011	0,09	0,158

Tabla 39. Correlaciones de la IL-6 con los datos demográficos.

Variables	IL-6.1		IL-6.2		IL-6.máx		IL-6.abs		IL-6.porc	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Creatinina	0,19	0,002	0,09	0,155	0,12	0,046	0,06	0,320	-0,09	0,158
Colesterol total	-0,17	0,043	-0,11	0,172	-0,12	0,135	-0,17	0,053	0,06	0,469
LDL-colesterol	-0,15	0,098	-0,08	0,374	-0,08	0,359	-0,08	0,414	0,09	0,310
HDL-colesterol	-0,19	0,033	-0,12	0,162	-0,13	0,131	-0,11	0,213	0,04	0,628

Tabla 40. Correlaciones de la IL-6 con los parámetros bioquímicos.

Variables	IL-6.1		IL-6.2		IL-6.máx		IL-6.abs		IL-6.porc	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Leucocitos	0,10	0,097	0,15	0,012	0,15	0,012	0,11	0,087	0,06	0,307
Hb	-0,13	0,043	-0,11	0,076	-0,11	0,067	-0,12	0,057	0,001	0,989
Hto	-0,06	0,325	-0,09	0,159	-0,08	0,191	-0,09	0,139	-0,01	0,863
Plaquetas	-0,03	0,613	-0,02	0,745	-0,01	0,824	0,06	0,359	0,09	0,174
VPM	0,15	0,017	0,05	0,379	0,11	0,064	0,13	0,034	-0,04	0,535

Tabla 41. Correlaciones de la IL-6 con los parámetros hematológicos. Hb: hemoglobina. Hto: hematocrito. VPM: volumen plaquetario medio.

	IL-6.1		IL-6.2		IL-6.máx	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
TnT-us.1	0,23	<0,001	0,16	0,011	0,19	0,002
TnT-us.2	0,23	<0,001	0,16	0,008	0,19	0,002
TnT-us.máx	0,26	<0,001	0,17	0,004	0,21	<0,001
Copeptina-us.1	0,23	<0,001	0,12	0,053	0,19	0,002
Copeptina-us.2	0,29	<0,001	0,15	0,013	0,22	<0,001
Copeptina-us.máx	0,22	<0,001	0,12	0,056	0,18	0,003
PIGF.1	0,23	<0,001	0,28	<0,001	0,24	<0,001
PIGF.2	0,18	0,004	0,28	<0,001	0,25	<0,001
PIGF.máx	0,23	<0,001	0,28	<0,001	0,25	<0,001

Tabla 42. Correlaciones de la IL-6 con el resto de biomarcadores.

5.2.2.3. Estudio del biomarcador de estrés endógeno: Copeptina-us

En la tabla 43 se muestran los valores de copeptina-us en función de las diferentes características demográficas y clínicas estudiadas. Como se puede observar, los valores de copeptina-us fueron más elevados en hombres que en mujeres, presentando significación estadística (todos $p < 0,05$).

Tabla 43A)

	Edad TIMI			Sexo			≥ 3FRCV			≥2 crisis anginosas		
	<65 años	≥65 años	p	Hombre	Mujer	p	No	Si	p	No	Si	p
Copeptina-us.1	8,65 (5,06-15,76)	8,68 (5,39-20,37)	0,438	9,53 (5,62-17,46)	6,66 (3,95-13,18)	0,020	8,64 (5,29-17,88)	8,70 (4,64-13,72)	0,384	7,82 (4,85-17,76)	9,11 (5,92-14,04)	0,646
Copeptina-us.2	6,75 (4,02-10,88)	5,95 (4,43-10,41)	0,882	7,47 (5,33-12,63)	5,37 (3,61-8,58)	<0,001	6,21 (4,36-10,80)	7,07 (4,01-9,99)	0,893	6,03 (4,04-11,02)	7,28 (5,10-10,37)	0,483
Copeptina-us.máx	8,77 (5,54-15,50)	8,62 (5,65-19,46)	0,495	9,49 (6,25-17,76)	7,23 (4,30-12,38)	0,005	8,69 (5,63-17,89)	8,78 (5,79-13,89)	0,329	8,04 (5,40-17,62)	9,11 (6,30-14,07)	0,588
Copeptina-us.abs	2,1 (0,89-5,32)	2,26 (0,72-6,26)	0,973	2,25 (1,02-5,44)	2,15 (0,57-6,25)	0,658	2,24 (0,77-6,49)	2,19 (0,93-4,69)	0,591	2,03 (0,72-5,70)	3,10 (1,58-5,55)	0,130
Copeptina-us.porc	27,93(15,11-44,29)	31,98(11,43-51,95)	0,923	24,78(13,76-42,96)	34,93(14,31-55,98)	0,058	31,83(13,60-46,03)	23,60(15,26-41,82)	0,384	25,44(12,35-44,85)	34,86(17,19-48,73)	0,151

Papel de los biomarcadores en pacientes con dolor torácico y TnT-us negativa

Tabla 43B)

	HIPERTENSIÓN			DISLIPEMIA			DIABETES			TABAQUISMO		
	No	Si	p	No	Si	p	No	Si	p	No	Si	p
Copeptina-us.1	6,72 (4,77-12,87)	9,22 (5,36-17,63)	0,118	8,62 (5,73-15,85)	8,74 (4,44-16,37)	0,389	8,74 (5,28-17,07)	8,62 (4,90-13,67)	0,649	8,78 (5,59-18,07)	7,82 (4,44-13,89)	0,211
Copeptina-us.2	6,42 (3,61-10,00)	6,41 (4,31-11,38)	0,304	6,54 (4,80-11,30)	6,05 (3,87-9,93)	0,170	6,52 (4,37-10,77)	5,95 (4,12-10,68)	0,571	5,99 (4,29-11,37)	7,40 (4,04-10,11)	0,862
Copeptina-us.máx	8,34 (5,53-12,79)	9,16 (5,60-17,89)	0,196	8,95 (5,87-16,03)	8,63 (4,60-15,96)	0,315	8,70 (5,64-17,45)	8,78 (5,07-13,67)	0,587	8,75 (5,66-18,17)	8,62 (4,88-14,10)	0,402
Copeptina-us.abs	2,19 (0,74-4,72)	2,25 (0,82-6,41)	0,610	2,25 (0,79-5,66)	2,15 (0,78-5,63)	0,895	2,44 (0,74-6,49)	1,99 (0,93-4,54)	0,337	2,25 (0,95-6,46)	2,15 (0,69-4,74)	0,440
Copeptina-us.porc	29,66(16,84-42,84)	28,20(12,67-49,03)	0,889	29,26(12,29-46,00)	28,60(15,78-45,00)	0,655	31,53(14,35-45,75)	24,79(11,95-45,15)	0,337	31,38(13,74-49,49)	25,47(15,00-40,92)	0,430

Tabla 43 A-B). Concentración de copeptina-us según las características demográficas y clínicas de los pacientes. Valores expresados en pmol/L. Copeptina-us.1: obtenido en el momento del ingreso. Copeptina-us.2: obtenido 4-6 horas tras el ingreso. Copeptina-us.máx: valor máximo de los anteriores. Copeptina-us.abs: diferencia en valor absoluto entre ambos valores. Copeptina-us.porc: diferencia en % entre ambos valores.

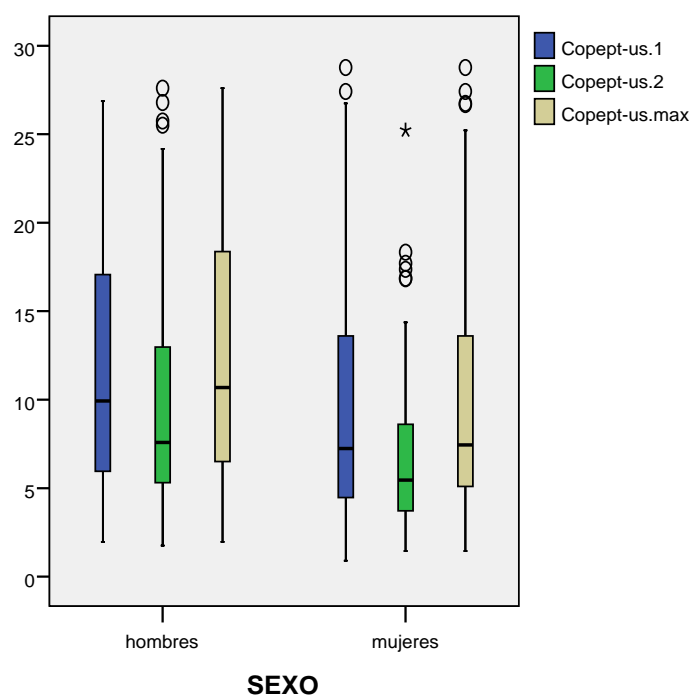


Figura 8. Concentraciones de coceptina-us.1, coceptina-us.2 y coceptina-us.máx en hombres frente a mujeres (p : 0,020, <0,001 y 0,005 respectivamente). Datos expresados en pmol/L.

5.2.2.4. Correlaciones de la coceptina ultrasensible.

En las siguientes tablas (44-47), se muestran las correlaciones de la coceptina-us con los datos demográficos, parámetros bioquímicos, hematológicos y con el resto de biomarcadores.

En la tabla 44 se observa una correlación positiva de la coceptina-us con la edad, el IMC y la escala TIMI. En la tabla 45 se observa una correlación positiva de la coceptina-us con la creatinina.

La tabla 46 muestra una correlación negativa de la coceptina-us con los leucocitos, la Hb y el Hto, mientras que una correlación positiva con las plaquetas y el VPM. La tabla 47 muestra correlación positiva de la coceptina-us con TnT-us, PIGF e IL-6.

	Copeptina-us.1		Copeptina-us.2		Copeptina-us.máx		Copeptina-us.abs		Copeptina-us.porc	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Edad	0,10	0,097	0,06	0,340	0,09	0,127	0,04	0,558	-0,02	0,749
IMC	0,12	0,070	0,02	0,718	0,08	0,223	0,09	0,181	-0,03	0,684
Escala TIMI	0,01	0,942	0,07	0,264	0,02	0,758	-0,02	0,765	0,07	0,263
Escala Grace	0,09	0,175	0,08	0,203	0,06	0,293	0,02	0,734	-0,05	0,414

Tabla 44. Correlaciones de la copeptina-us con los datos demográficos.

	Copeptina-us.1		Copeptina-us.2		Copeptina-us.máx		Copeptina-us.abs		Copeptina-us.porc	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Creatinina	0,25	<0,001	0,31	<0,001	0,27	<0,001	0,10	0,110	-0,02	0,782
Colesterol Total	-0,003	0,968	-0,08	0,359	-0,03	0,716	0,01	0,881	0,06	0,526
LDL-colesterol	0,01	0,909	-0,09	0,305	-0,03	0,773	0,01	0,885	-0,02	0,867
HDL-colesterol	0,12	0,070	0,02	0,718	0,08	0,223	0,09	0,181	-0,03	0,684

Tabla 45. Correlaciones de la copeptina-us con los parámetros bioquímicos.

	Copeptina-us.1		Copeptina-us.2		Copeptina-us.máx		Copeptina-us.abs		Copeptina-us.porc	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Leucocitos	-0,02	0,726	0,05	0,414	-0,001	0,992	0,000	0,995	0,06	0,390
Hb	-0,03	0,634	0,01	0,868	-0,007	0,910	-0,02	0,725	0,14	0,029
Hto	-0,02	0,789	0,02	0,709	-0,008	0,896	0,000	1	0,11	0,079
Plaquetas	0,05	0,395	0,05	0,470	0,05	0,401	0,03	0,661	0,02	0,789
VPM	0,07	0,264	0,11	0,073	0,08	0,206	0,05	0,446	0,03	0,643

Tabla 46. Correlaciones de la copeptina-us con los parámetros hematológicos. Hb: hemoglobina. Hto: hematocrito. VPM: volumen plaquetario medio.

	Copeptina-us.1		Copeptina-us.2		Copeptina-us.máx	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
TnT-us.1	0,11	0,082	0,15	0,018	0,08	0,194
TnT-us.2	0,13	0,039	0,16	0,011	0,10	0,085
TnT-us.máx	0,13	0,031	0,16	0,010	0,11	0,076
PIGF.1	0,18	0,004	0,12	0,070	0,21	0,001
PIGF.2	0,16	0,014	0,06	0,370	0,19	0,003
PIGF.máx	0,18	0,004	0,10	0,096	0,21	<0,001
IL-6.1	0,23	<0,001	0,12	0,053	0,19	0,002
IL-6.2	0,29	<0,001	0,15	0,013	0,22	<0,001
IL-6.máx	0,22	<0,001	0,12	0,056	0,18	0,003

Tabla 47. Correlaciones de la copeptina-us con el resto de biomarcadores.

5.2.2.5. Estudio del biomarcador de angiogénesis: PIGF.

En la tabla 48 se muestran los valores de PIGF en función de las diferentes características demográficas y clínicas estudiadas. Como se puede observar, los valores de PIGF fueron más elevados en pacientes mayores de 65 años, hipertensos y no fumadores, presentando significación estadística (todos $p < 0,05$).

Papel de los biomarcadores en pacientes con dolor torácico y TnT-us negativa

Tabla 48A)

	Edad TIMI			Sexo			≥ 3FRCV			≥2 crisis anginosas		
	<65 años	≥65 años	p	Hombre	Mujer	p	No	Si	p	No	Si	p
PIGF.1	13,31 (11,03-16,39)	15,71 (13,10-18,89)	<0,001	14,17 (11,57-17,16)	14,41 (11,52-17,40)	0,820	14,31 (11,57-17,25)	14,18 (11,54-17,23)	0,692	14,25 (11,44-17,29)	14,19 (11,72-17,11)	0,695
PIGF.2	12,78±3,85	15,95±5,79	<0,001	13,77±4,42	14,41±5,63	0,291	14,27±5,13	13,30±4,35	0,165	14,03±4,92	14,04±5,09	0,987
PIGF.máx	14,24 (11,49-17,12)	16,23 (13,71-20,34)	<0,001	15,52 (12,36-17,87)	14,71 (12,42-18,22)	0,767	15,37 (12,45-18,12)	15,07 (11,99-18,24)	0,663	15,29 (12,40-18,21)	15,05 (12,49-17,57)	0,742
PIGF.abs	1,89 (1,05-3,61)	1,66 (0,74-3,85)	0,492	2,05 (1,08-4,14)	1,68 (0,76-2,89)	0,031	1,87 (0,94-3,59)	1,87 (0,79-3,85)	0,989	1,87 (0,90-3,59)	1,91 (1,14-3,97)	0,670
PIGF.porc	16,27 (8,25-26,16)	13,27 (4,35-23,23)	0,051	17,72(7,99-30,15)	13,41(5,06-22,27)	0,016	15,21(6,74-24,54)	14,50(6,66-25,59)	0,943	14,19 (6,45-23,76)	16,54(7,40-31,05)	0,568

Tabla 48B)

	HIPERTENSIÓN			DISLIPEMIA			DIABETES			TABAQUISMO		
	No	Si	p	No	Si	p	No	Si	p	No	Si	p
PIGF.1	13,38 (10,15-15,84)	14,70 (12,27-17,62)	0,001	14,03 (11,18-16,37)	14,57 (11,86-18,21)	0,137	14,34 (11,80-17,24)	13,88 (11,20-17,28)	0,429	14,52 (11,95-17,45)	13,11 (10,02-15,98)	0,006
PIGF.2	13,21±4,59	14,49±5,10	0,042	14,20±5,47	13,89±4,48	0,616	14,13±4,87	13,78±5,21	0,614	15,56±5,19	12,67±3,40	0,005
PIGF.máx	14,00 (11,18-17,05)	15,98 (12,93-18,66)	0,002	14,78 (11,84-17,96)	15,52 (12,42-18,22)	0,566	15,55 (12,43-17,99)	14,29 (11,97-18,30)	0,580	15,53 (12,82-18,65)	15,07 (11,20-17,05)	0,019
PIGF.abs	1,79 (0,67-2,98)	2,02 (0,98-4,14)	0,033	2,01 (0,94-3,56)	1,79 (0,91-3,75)	0,805	2,05 (1,07-3,77)	1,43 (0,48-3,01)	0,019	1,82 (0,86-3,59)	1,88 (1,12-3,78)	0,482
PIGF.porc	13,00(5,49- 22,83)	16,07(7,12- 26,15)	0,197	15,43(7,49- 26,39)	14,80(6,24- 23,76)	0,412	16,63(7,88- 25,80)	11,95(3,99- 23,35)	0,056	14,19(6,22- 23,76)	18,49(9,62- 29,72)	0,142

Tabla 48 A-B). Concentración de PIGF según las características demográficas y clínicas de los pacientes. Valores expresados en ng/L. FRCV: factores de riesgo cardiovascular. PIGF.1: obtenido en el momento del ingreso. PIGF.2: obtenido 4-6 horas tras el ingreso. PIGF.máx: valor máximo de los anteriores. PIGF.abs: diferencia en valor absoluto entre ambos valores. PIGF.porc: diferencia en % entre ambos valores.

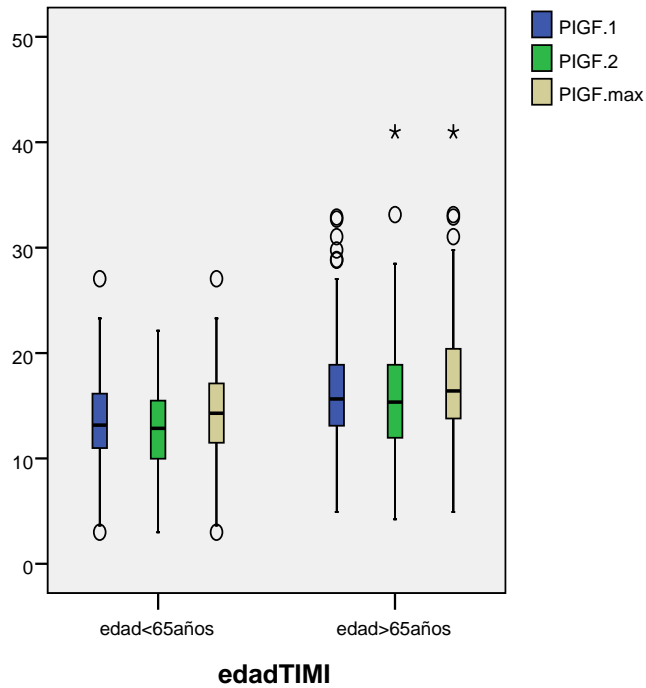


Figura 9. Concentraciones de PIGF.1, PIGF.2 y PIGF.máx en pacientes < de 65 años, frente a pacientes \geq 65 años ($p < 0,001$, $< 0,001$ y $< 0,001$ respectivamente). Valores de PIGF en ng/L.

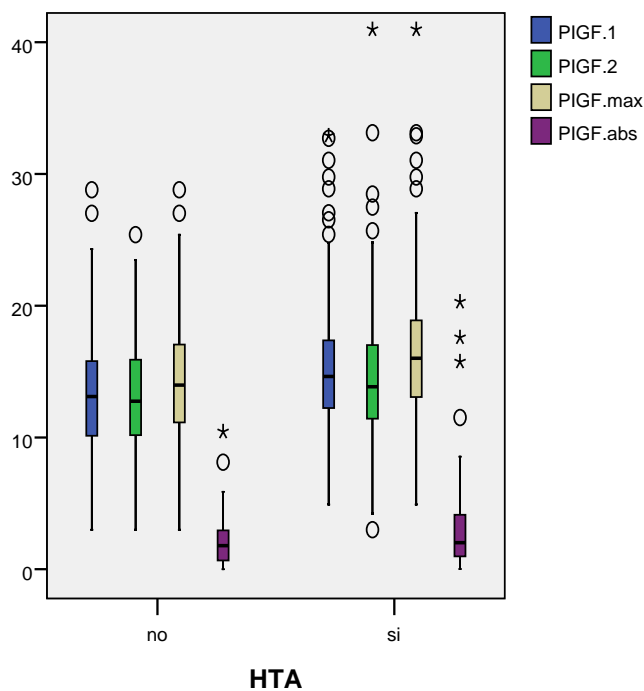


Figura 10. Concentraciones de PIGF.1, PIGF.2, PIGF.máx y PIGF.abs en pacientes que presentan hipertensión, frente a pacientes que no la presentan ($p = 0,001$, $0,042$, $0,002$ y $0,020$ respectivamente). Valores de PIGF en ng/L.

En las siguientes tablas (49-52), se muestran las correlaciones del PIGF con los datos demográficos, parámetros bioquímicos, hematológicos y con el resto de biomarcadores.

En la tabla 49 se observa una correlación positiva de los valores de PIGF con la edad y la escala TIMI, con significación estadística, $p < 0,05$ en todos ellos. En la tabla 50 se observa una correlación positiva del PIGF con la creatinina y una correlación negativa con el colesterol total, el LDL-colesterol y el HDL-colesterol.

La tabla 51 muestra una correlación negativa del PIGF con los leucocitos, la Hb, el Hto, las plaquetas y el VPM. En la tabla 52, se observa una correlación positiva del PIGF con la TnT-us, coceptina-us e IL-6.

	PIGF.1		PIGF .2		PIGF.máx		PIGF.abs		PIGF.porc	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Edad	0,35	<0,001	0,32	<0,001	0,33	<0,001	0,03	0,638	-0,08	0,238
IMC	0,06	0,370	0,01	0,872	0,05	0,412	0,07	0,264	-0,03	0,683
Escala TIMI	0,15	0,014	0,22	<0,001	0,18	0,002	- 0,08	0,219	0,05	0,392
Escala Grace	0,26	<0,001	0,19	<0,001	0,21	<0,001	- 0,00	0,967	-0,09	0,186

Tabla 49. Correlaciones del PIGF con los datos demográficos.

	PIGF.1		PIGF.2		PIGF.máx		PIGF.abs		PIGF.porc	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Creatinina	0,12	0,061	0,08	0,181	0,09	0,151	0,097	0,124	-0,05	0,443
Colesterol Total	-0,197	0,021	-0,24	0,004	-0,195	0,016	0,002	0,981	-0,14	0,114
LDL-colesterol	-0,18	0,05	-0,23	0,008	-0,197	0,022	0,002	0,980	-0,15	0,102
HDL-colesterol	-0,27	0,003	-0,19	0,024	-0,31	<0,001	-0,14	0,116	0,001	0,996

Tabla 50. Correlaciones del PIGF con los parámetros bioquímicos.

	PIGF.1		PIGF.2		PIGF.máx		PIGF.abs		PIGF.porc	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Leucocitos	-0,10	0,109	-0,15	0,016	-0,096	0,108	0,07	0,295	-0,04	0,569
Hb	-0,11	0,087	-0,199	0,001	-0,14	0,015	0,12	0,068	-0,12	0,064
Hto	-0,098	0,015	-0,22	<0,001	-0,16	0,007	0,096	0,130	-0,15	0,022
Plaquetas	-0,15	0,020	-0,19	0,022	-0,21	<0,001	-0,098	0,125	-0,04	0,543
VPM	-0,01	0,872	-0,05	0,389	-0,03	0,662	0,07	0,258	-0,004	0,949

Tabla 51. Correlaciones del PIGF con los parámetros hematológicos. Hb: hemoglobina. Hto: hematocrito. VPM: volumen plaquetario medio.

	PIGF.1		PIGF.2		PIGF.máx	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
TnT-us.1	0,24	<0,001	0,17	0,007	0,25	<0,001
TnT-us.2	0,22	<0,001	0,17	0,005	0,24	<0,001
TnT-us.máx	0,25	<0,001	0,17	0,005	0,25	<0,001
Copeptina-us.1	0,18	0,004	0,12	0,070	0,21	0,001
Copeptina-us.2	0,16	0,014	0,06	0,370	0,19	0,003
Copeptina-us.máx	0,18	0,004	0,10	0,096	0,21	<0,001
IL-6.1	0,23	<0,001	0,28	<0,001	0,24	<0,001
IL-6.2	0,18	0,004	0,28	<0,001	0,25	<0,001
IL-6.máx	0,23	<0,001	0,28	<0,001	0,25	<0,001

Tabla 52. Correlaciones del PIGF con el resto de biomarcadores.

5.2.3. ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DE LA FUNCIÓN RENAL EN LOS DIFERENTES BIOMARCADORES

5.2.3.1. Estudio de la función renal en los grupos de población.

En la siguiente tabla se detallan los valores obtenidos de las diferentes ecuaciones de función renal, para cada uno de los grupos de población. Se puede observar como el grupo de pacientes con angina inestable tiene una cierta tendencia a presentar una peor función renal que el grupo de pacientes con dolor torácico sin evidencia de isquemia, pero sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos.

	Grupo 1	Grupo 2	Valor de p	Población total
Cockroft-Gault (ml/min)	84,2 (67,3-121,1)	95,0 (73,6-120,7)	0,197	92,3 (71,7-120,7)
Cockroft-GSC (ml/min/1.73m²)	84,9 ±26,1	89,7 ±26,9	0,219	88,8 ±26,7
MDRD-4 (ml/min/1.73m²)	83,2 ±23,3	88,1 ±23,2	0,150	87,2 ±23,1
CKD-EPI (ml/min/1.73m²)	80,4 ±20,6	85,1 ±18,1	0,077	84,2 ±18,7

Tabla 53. Descripción de los resultados obtenidos de las ecuaciones de función renal en el grupo 1, grupo 2 y en la población total. Los datos se expresan como media ± desviación estándar o mediana (rango intercuartílico). GSC: Gault corregido por superficie corporal.

5.2.3.2. Resultados de las ecuaciones de función renal según los factores de riesgo cardiovascular.

En la tabla 54 se muestran los valores obtenidos de las ecuaciones de función renal en función de los factores de riesgo cardiovascular. Como se puede observar, la función renal es mejor en pacientes no hipertensos y en fumadores (todos $p < 0,05$).

	HIPERTENSIÓN			DISLIPEMIA			DIABETES			TABAQUISMO		
	No	Si	p	No	Si	p	No	Si	p	No	Si	p
Cockcroft-Gault (ml/min)	100,9 (81,9- 126,8)	87,1 (66,4- 112,0)	<0,001	90,8 (71,8- 114,4)	94,9 (73,7- 126,1)	0,177	94,74 (74,25- 120,66)	88,89 (65,40- 123,01)	0,347	87,11 (67,49- 111,60)	110,82 (88,54- 131,34)	<0,001
Cockcroft- GSC (ml/min/1.73m²)	96,7±23,9	85,1±27,4	<0,001	86,8±25,3	91,2±27,9	0,163	89,53±25,06	88,20±31,05	0,732	84,78±24,86	101,46±28,12	<0,001
MDRD-4 (ml/min/1.73m²)	91,9±20,9	84,9±23,4	0,008	87,2±20,8	87,6±24,4	0,877	87,45±21,41	87,28±26,19	0,956	84,43±20,94	95,57±25,52	<0,001
CKD-EPI (ml/min/1.73m²)	90,9±15,3	81,10 ±18,9	<0,001	84,5±18,4	84,7±18,3	0,896	85,66±17,29	81,81±20,59	0,122	82,03±17,66	91,73±18,21	<0,001

Tabla 54. Valores obtenidos de las ecuaciones de función renal según los factores de riesgo cardiovascular. GSC: Gault corregido por superficie corporal.

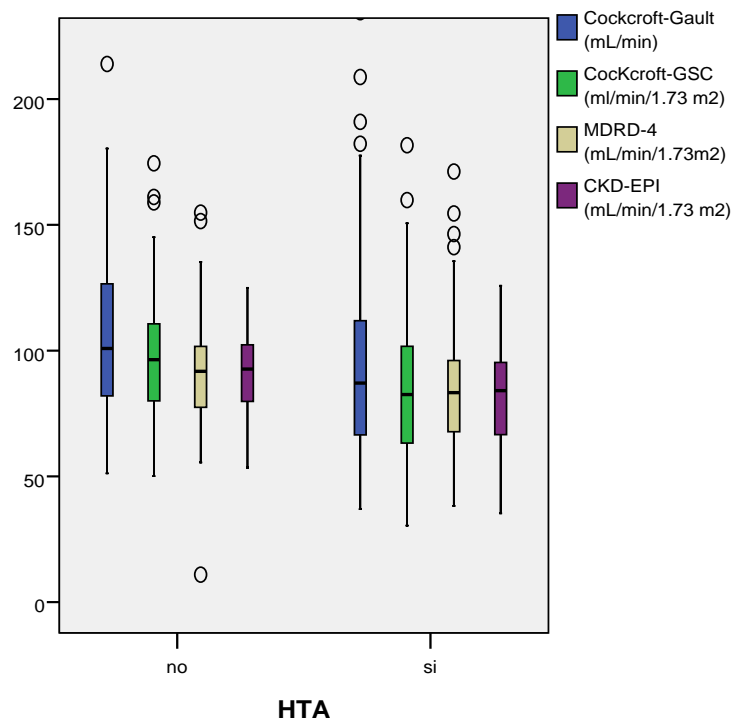


Figura 11. Valores obtenidos de las ecuaciones de Cockcroft-Gault, Cockcroft-GSC, MDRD-4 y CKD-EPI en pacientes que presentan Hipertensión, frente a pacientes que no la presentan ($p < 0,001$, $< 0,001$, $0,008$ y $< 0,001$ respectivamente). GSC: Gault corregido por superficie corporal.

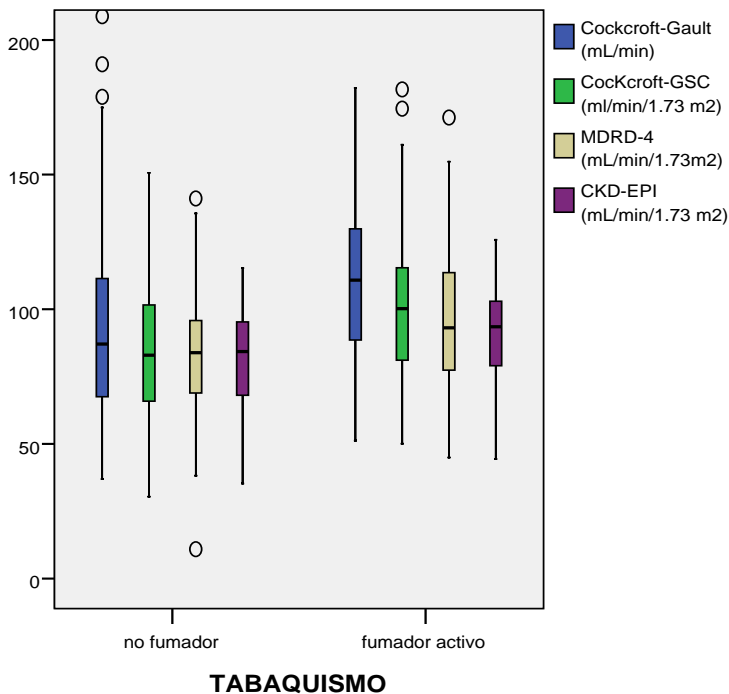


Figura 12. Valores obtenidos de las ecuaciones de Cockcroft-Gault, Cockcroft-GSC, MDRD-4 y CKD-EPI en pacientes que fumadores, frente a pacientes no fumadores ($p < 0,001$, $< 0,001$, $< 0,001$ y $< 0,001$ respectivamente). GSC: Gault corregido por superficie corporal.

5.2.3.3. Correlaciones de las ecuaciones de función renal con los biomarcadores.

En la siguiente tabla, se muestran las correlaciones entre los valores estimados de función glomerular con los biomarcadores. En todos los casos, se observa, que existe una correlación negativa de los valores obtenidos de las ecuaciones de función renal con los valores de los biomarcadores.

	Cockroft-Gault		Cockroft-Gault SC		MDRD-4		CKD-EPI	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
TnT-us.1	-0,37	<0,001	-0,41	<0,001	-0,33	<0,001	-0,43	<0,001
TnT-us.2	-0,37	<0,001	-0,41	<0,001	-0,33	<0,001	-0,41	<0,001
TnT-us.máx	-0,36	<0,001	-0,40	<0,001	-0,31	<0,001	-0,40	<0,001
PIGF.1	-0,24	<0,001	-0,24	<0,001	-0,19	0,002	-0,27	<0,001
PIGF.2	-0,21	0,001	-0,26	<0,001	-0,16	0,007	-0,25	<0,001
PIGF.máx	-0,19	0,002	-0,20	0,001	-0,14	0,023	-0,23	<0,001
IL-6.1	-0,19	0,002	-0,22	0,001	-0,21	0,001	-0,25	<0,001
IL-6.2	-0,10	0,102	-0,10	0,112	-0,11	0,072	-0,14	0,026
IL-6.máx	-0,16	0,011	-0,15	0,013	-0,14	0,016	-0,18	0,003
Copeptina-us.1	-0,13	0,044	-0,11	0,099	-0,06	0,335	-0,09	0,137
Copeptina-us.2	-0,14	0,026	-0,21	0,001	-0,24	<0,001	-0,26	<0,001
Copeptina-us.máx	-0,15	0,015	-0,13	0,042	-0,09	0,127	-0,13	0,034

Tabla 55. Correlaciones de las ecuaciones de función renal con los biomarcadores.

5.2.3. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.

A continuación, se ha realizado un análisis de regresión lineal múltiple de los principales factores de riesgo y la influencia que éstos ejercen sobre los marcadores propuestos como posibles predictores de angina inestable en la población de estudio.

5.2.3.1. Interleuquina-6

Para este análisis de regresión lineal múltiple se ha tomado como variable dependiente, los valores de Interleuquina-6.max, puesto que son los que han aportado mayores diferencias significativas entre el grupo 1 y grupo 2.

Las variables diabetes, tabaquismo y el resultado del test de isquemia, resultaron con un nivel de significación $<0,15$ en el análisis univariado, por lo que fueron incluidas en el análisis multivariado. Tras realizar el análisis multivariado, resultó significativo el resultado del test de isquemia.

Variables	INTERLEUQUINA-6.MAX			
	UNIVARIADO		MULTIVARIADO	
	β (IC 95%)	p	β (IC 95%)	p
Edad	0,26(-0,40 a 0,92)	0,443		
Sexo	-10,78 (-27,05 a 5,49)	0,193		
Hipertensión	-7,83(-24,56 a 8,89)	0,357		
Dislipemia	-7,05(-23,09 a 8,99)	0,388		
Diabetes	14,92 (-3,01 a 32,85)	0,102	13,25 (-8,93 a 35,43)	0,241
Tabaquismo	15,98 (-2,01 a 33,97)	0,081	16,01 (-4,93 a 36,95)	0,133
Enf. Coronaria previa	11,49(-5,29 a 28,26)	0,179		
Peso	-0,21(-0,79 a 0,37)	0,474		
Creatinina	-0,67 (-35,03 a 33,69)	0,969		
Resultado test de isquemia	-51,04 (-80,89 a -21,19)	0,001	-47,05 (-77,24 a -16,86)	0,002

Tabla 56. Regresión lineal múltiple de los principales factores de riesgo sobre la Interleuquina-6.máx.

El resultado del test de isquemia se asocia de forma independiente con la concentración de interleuquina-6.máx. Según el coeficiente de determinación obtenido, R^2 : 0,061, el resultado del test de isquemia nos predice la concentración de Interleuquina-6.máx. en un 6,1%.

5.2.3.2. COPEPTINA ULTRASENSIBLE

Para este análisis de regresión lineal múltiple se ha tomado como variable dependiente, los valores de copeptina-us a tiempo 2, puesto que son los únicos que mostraron diferencias significativas entre el grupo 1 y grupo 2.

Las variables sexo, enfermedad coronaria previa, creatinina, peso y el resultado del test de isquemia, resultaron con un nivel de significación $<0,15$ en el análisis univariado, por lo que fueron incluidas en el análisis multivariado. Tras realizar el análisis multivariado, la creatinina y el resultado del test de isquemia resultaron variables significativas.

Variables	COPEPTINA ULTRASENSIBLE.2			
	UNIVARIADO		MULTIVARIADO	
	β (IC 95%)	p	β (IC 95%)	p
Edad	0,06 (-0,04 a 0,17)	0,235		
Sexo	-3,79 (-6,34 a -1,24)	0,004	1,81 (-1,69 a 5,32)	0,310
Hipertensión	1,89 (-0,77 a 4,57)	0,163		
Dislipemia	-1,63 (-4,48 a 0,92)	0,209		
Diabetes	-0,91 (-1,96 a 3,77)	0,534		
Tabaquismo	-1,48 (-4,32 a 1,37)	0,308		
Enf. Coronaria previa	2,91 (0,26 a 2,93)	0,031	1,98 (-1,10 a 5,06)	0,207
Creatinina	16,66 (11,61 a 21,71)	<0,001	20,42 (13,16 a 27,68)	<0,001
Peso	0,10 (0,01 a 0,19)	0,024	0,07 (-0,03 a 0,17)	0,185
Resultado test de isquemia	-5,37 (-9,89 a -0,85)	0,020	-4,66 (-8,99 a -0,33)	0,035

Tabla 57. Regresión lineal múltiple de los principales factores de riesgo sobre la copeptina-us.2.

Los valores de creatinina y el resultado del test de isquemia se asocian de forma independiente con los valores de coceptina ultrasensible a tiempo 2. Según el coeficiente de determinación obtenido, R^2 : 0,205, los valores de creatinina y el resultado del test de isquemia nos predice la concentración de coceptina-us a tiempo 2 en un 20,5%.

5.2.3.3. PIGF

Para este análisis de regresión lineal múltiple se ha tomado como variable dependiente, los valores de PIGF.max, puesto que son los que mostraron mayores diferencias entre el grupo 1 y grupo 2, pero sin ser significativas.

Las variables edad, hipertensión, tabaquismo, enfermedad coronaria previa y creatinina, resultaron con un nivel de significación $<0,15$ en el análisis univariado, por lo que fueron incluidas al análisis multivariado. Tras realizar el análisis multivariado, la edad resultó variable significativa.

Variables	PIGF.MAX			
	UNIVARIADO		MULTIVARIADO	
	β (IC 95%)	p	β (IC 95%)	p
Edad	0,15 (0,10-0,19)	<0,001	0,13 (0,07 a 0,18)	<0,001
Sexo	0,38 (-0,85 a 1,61)	0,544		
Hipertensión	1,97 (0,72 a 3,22)	0,002	0,59 (-0,70 a 1,87)	0,371
Dislipemia	0,07 (-1,15 a 1,29)	0,908		
Diabetes	-0,56 (-1,92 a 0,81)	0,422		
Tabaquismo	-1,95 (-3,29 a -0,61)	0,005	-0,39 (-1,79 a 0,99)	0,577
Enf. coronaria previa	1,18 (-0,09 a 2,45)	0,068	0,90 (-0,32 a 2,12)	0,147
Peso	-0,03 (-0,07 a 0,01)	0,167		
Creatinina	2,04 (-0,55 a 4,63)	0,122	1,03 (-1,46 a 3,51)	0,416
Resultado test de isquemia	0,36 (-1,58 a 2,31)	0,713		

Tabla 58. Regresión lineal múltiple de los principales factores de riesgo sobre el PIGF.max

La edad de los pacientes se asocia de forma independiente con los valores de PIGF.máx. Según el coeficiente de determinación obtenido, R^2 : 0,136, la edad de los pacientes nos predice la concentración de PIGF.máx. en un 13,6 %.

5.3. OBJETIVO 3: EVALUAR SI LA MEDIDA DE LOS BIOMARCADORES MEJORAN EL DIAGNÓSTICO TEMPRANO Y LA EXACTITUD DIAGNÓSTICA DE LA ANGINA INESTABLE.

5.3.1. CONOCER LA UTILIDAD CLÍNICA DE LOS BIOMARCADORES EN EL DIAGNÓSTICO DE ANGINA INESTABLE.

Para evaluar la utilidad clínica de los biomarcadores de AI en el grupo 1 y grupo 2, se emplearon curvas ROC, estudiando la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo para cada marcador, así como el área bajo la curva.

5.3.1.1. Troponina T ultrasensible.

Se realizó el análisis de las curvas ROC para la TnT-us, obteniendo el área bajo la curva (AUC) del marcador a tiempo 1, a tiempo 2, del valor máximo de los dos anteriores, de la diferencia de valores entre tiempo 1 y tiempo 2 expresado en valor absoluto y en porcentajes.

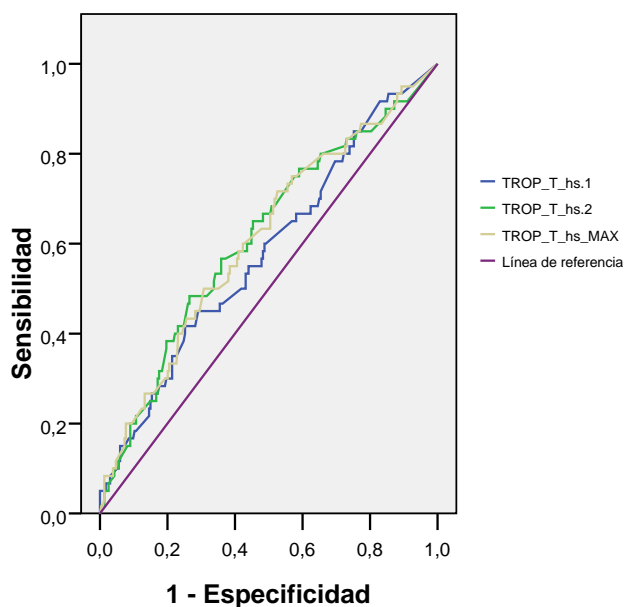


Figura 13. Curvas ROC de la TnT-us.1, TnT-us.2 y TnT-us.max.

	AUC	Valor de p	Intervalo de confianza	
			Límite inferior	Límite superior
TnT-us.1	0,574	0,091	0,488	0,660
TnT-us.2	0,595	0,031	0,509	0,680
TnT-us.máx	0,595	0,031	0,510	0,679
TnT-us.abs	0,515	0,726	0,427	0,604
TnT-us.porc	0,504	0,931	0,414	0,593

Tabla 59. Valores del área bajo la curva (AUC), valor de p e intervalos de confianza.

Tras el análisis de las curvas ROC, obtuvimos el punto de corte, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN), para la TnT-us a tiempo 2 y para la TnT-us.máx, puesto que obtuvieron un AUC con un valor de p significativo ($p < 0,05$).

	Cut-off (ng/L)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
TnT-us.2	7	56	62	27	84
TnT-us.máx	7	60	54	25	84

Tabla 60. Puntos de corte, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) para TnT-us.2.

5.3.1.2. Interleuquina-6.

Se realizó el análisis de las curvas ROC para la IL-6, obteniendo el área bajo la curva (AUC) del marcador a tiempo 1, a tiempo 2, del valor máximo de los dos anteriores, de la diferencia de valores entre tiempo 1 y tiempo 2 en valor absoluto y en porcentajes.

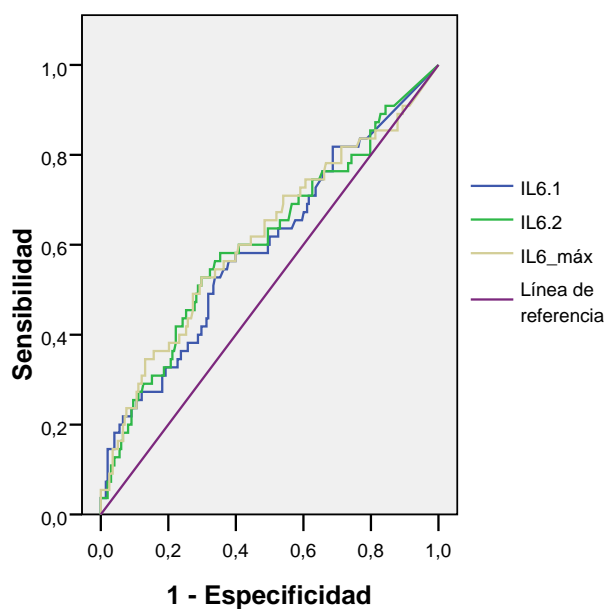


Figura 14. Curvas ROC de la IL-6.1, IL-6.2 e IL-6.max

	AUC	Valor de p	Intervalo de confianza	
			Límite inferior	Límite superior
IL-6.1	0,595	0,032	0,516	0,697
IL-6.2	0,616	0,008	0,537	0,717
IL-6.máx	0,620	0,005	0,545	0,723
IL-6.abs	0,578	0,077	0,483	0,665
IL-6.porc	0,505	0,910	0,416	0,594

Tabla 61. Valores del área bajo la curva (AUC), valor de p e intervalos de confianza.

Tras el análisis de las curvas ROC, se obtuvo el punto de corte, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN), para los biomarcadores que presentaron un AUC con un valor de p significativo ($p < 0,05$).

	Cut-off (ng/L)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
IL-6.1	3,16	63	47	24	82
IL-6.2	5	61	59	28	85
IL-6.máx	5	64	53	26	85

Tabla 62. Puntos de corte, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de la IL-6.1, IL-6.2 e IL-6.máx.

5.3.1.3. Copeptina ultrasensible

Se realizó el análisis de las curvas ROC para la copeptina ultrasensible, obteniendo el área bajo la curva (AUC) del marcador a tiempo 1, a tiempo 2, del valor máximo de los dos anteriores, de la diferencia de valores entre tiempo 1 y tiempo 2 en valor absoluto y en porcentajes.

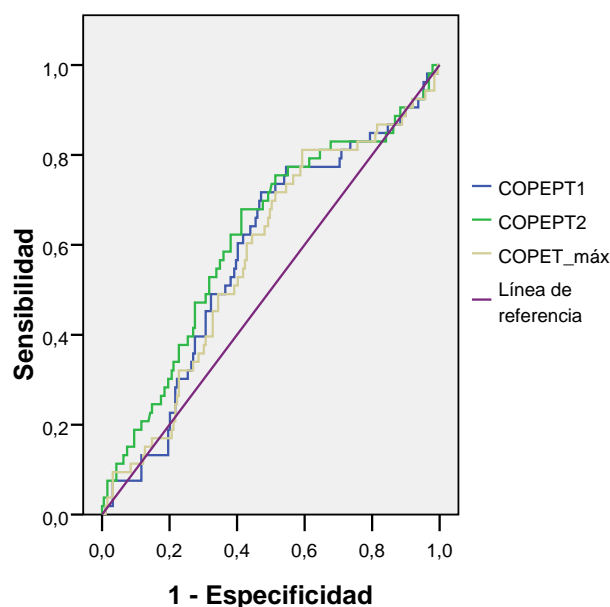


Figura 15. Curvas ROC de la coceptina-us.1, coceptina-us.2 y coceptina-us.max.

	AUC	Valor de p	Intervalo de confianza	
			Límite inferior	Límite superior
Copeptina-us.1	0,583	0,074	0,491	0,659
Copeptina-us.2	0,621	0,006	0,533	0,708
Copeptina-us.máx	0,579	0,078	0,496	0,662
Copeptina-us.abs	0,519	0,673	0,426	0,605
Copeptina-us.porc	0,454	0,308	0,368	0,540

Tabla 63. Valores del área bajo la curva (AUC), valor de p e intervalos de confianza.

Tras el análisis de las curvas ROC, se obtuvo el punto de corte, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN), para la coceptina-us a tiempo 2, que presentó un AUC con un valor de p significativo ($p < 0,05$). Además, calculamos la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para la concentración de coceptina-us de 14 pmol/L, puesto que es el punto de corte obtenido en diferentes estudios para el diagnóstico de SCA.

	Cut-off (pmol/L)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
Copeptina-us.2	7	69	60	31	88
Copeptina-us.2	14	23	86	30	82

Tabla 64. Punto de corte, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de la copeptina-us.2.

5.3.1.4. PIGF.

Se realizó el análisis de las curvas ROC para el PIGF, obteniendo el área bajo la curva (AUC) del marcador a tiempo 1, a tiempo 2, del valor máximo de los dos anteriores, de la diferencia de valores entre tiempo 1 y tiempo 2 en valor absoluto y en porcentajes.

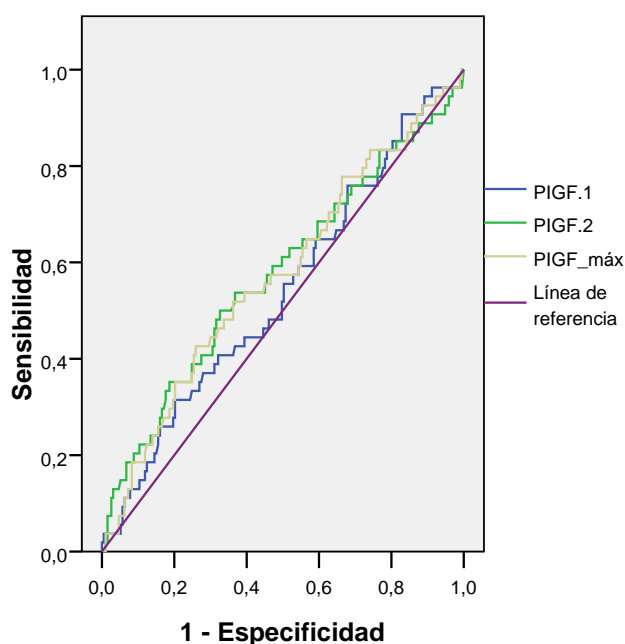


Figura 16. Curvas ROC de la PIGF.1, PIGF.2 y PIGF.max

	AUC	Valor de p	Intervalo de confianza	
			Límite inferior	Límite superior
PIGF.1	0,539	0,380	0,420	0,593
PIGF.2	0,576	0,087	0,456	0,635
PIGF.máx	0,573	0,104	0,459	0,628
PIGF.abs	0,484	0,713	0,392	0,571
PIGF.porc	0,473	0,548	0,387	0,560

Tabla 65. Valores del área bajo la curva (AUC), valor de p e intervalos de confianza.

Tras el análisis de curvas ROC del PIGF no se obtuvo ninguna AUC con valor de p significativo, por lo tanto, no se calculó ningún punto de corte para dicho biomarcador.

5.3.2. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA EL DIAGNÓSTICO DE ANGINA INESTABLE.

Para predecir la probabilidad o riesgo de presentar angina inestable, se ha realizado un análisis de regresión logística, tomando como referencia la *Odds Ratio* ajustada, con un intervalo de confianza del 95%.

5.3.2.1. MODELO CON TROPONINA T ULTRASENSIBLE

Para la realización del modelo de regresión logística, se han incluido las variables clínicas y la TnT-us a tiempo 2, ya que obtuvo un AUC significativo en el análisis de curvas ROC.

Se realizó un análisis multivariado de regresión logística, donde se incluyeron las variables con una $p < 0,15$ en el análisis univariado. Se confirmó que fueron factores predictores del diagnóstico de angina inestable de forma independiente, ser diabético, la FC máxima obtenida de la prueba de esfuerzo y la presencia de síntomas anginosos severos. Los detalles del análisis se señalan en la tabla 66.

	UNIVARIADO		MULTIVARIADO	
	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p
Edad	1,01 (0,99-1,04)	0,363		
Sexo	0,86 (0,48-1,56)	0,623		
Hipertensión	1,76 (0,92-3,35)	0,087	1,03 (0,36-2,92)	0,963
Dislipemia	2,18 (1,19-4,00)	0,012	1,24 (0,49-3,14)	0,649
Diabetes	1,89 (1,03-3,48)	0,041	4,23 (1,58-11,36)	0,004
Tabaquismo	1,55 (0,84-2,88)	0,163		
Enf. coronaria previa	2,23 (1,24-3,99)	0,007	2,00 (0,83-4,85)	0,123
FC max %	0,93 (0,89-0,96)	<0,001	0,89 (0,85-0,94)	<0,001
Angina severa	2,08 (1,13-3,84)	0,019	3,74 (1,46-9,54)	0,006
TnT-us.2	2,02(1,12-3,64)	0,020	1,04 (0,89-1,21)	0,622

Tabla 66. Modelo de regresión logística para el diagnóstico de angina inestable incluyendo la TnT ultrasensible.

5.3.2.2. MODELO CON INTERLEUQUINA-6

Para la realización del modelo de regresión logística, se han incluido las variables clínicas y los valores de IL-6.máx, ya que presentó la mejor AUC, en el análisis de curvas ROC.

Se realizó un análisis multivariado de regresión logística, donde se incluyeron las variables con una $p < 0,15$ en el análisis univariado. Se confirmó que fueron factores predictores del diagnóstico de angina inestable de forma independiente, ser diabético, la FC máxima obtenida de la prueba de esfuerzo, la presencia de síntomas anginosos severos y los valores elevados de Interleuquina-6.máx. Los detalles del análisis se señalan en la tabla 67.

	UNIVARIADO		MULTIVARIADO	
	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p
Edad	1,01 (0,99-1,04)	0,363		
Sexo	0,86 (0,48-1,56)	0,623		
Hipertensión	1,76 (0,92-3,35)	0,087	0,94 (0,33-2,73)	0,944
Dislipemia	2,18 (1,19-4,00)	0,012	1,67 (0,65-4,32)	0,289
Diabetes	1,89 (1,03-3,48)	0,041	3,93 (1,46-10,56)	0,007
Tabaquismo	1,55 (0,84-2,88)	0,163		
Enf. coronaria previa	2,23 (1,24-3,99)	0,007	1,88 (0,77-4,61)	0,166
FC max %	0,93 (0,89-0,96)	<0,001	0,92 (0,88-0,95)	<0,001
Angina severa	2,08 (1,13-3,84)	0,019	4,73 (1,85 - 12,07)	0,001
IL-6.máx	1,02(1,00-1,03)	0,034	1,03 (1,01- 1,05)	0,015

Tabla 67. Modelo de regresión logística para el diagnóstico de angina inestable incluyendo la Interleuquina-6.

5.3.2.3. MODELO CON COPEPTINA ULTRASENSIBLE

Para la realización del modelo de regresión logística, se han incluido las variables clínicas y los valores de copeptina-us.2, ya que fueron los únicos que presentaron AUC significativo en el análisis de curvas ROC.

Se realizó un análisis multivariado de regresión logística, donde se incluyeron las variables con una $p < 0,15$ en el análisis univariado. Se confirmó que fueron factores predictores del diagnóstico de angina inestable de forma independiente, ser diabético, la FC máxima obtenida de la prueba de esfuerzo, haber presentado síntomas anginosos severos y los valores elevados de copeptina-us.2. Los detalles del análisis se señalan en la tabla 68.

	UNIVARIADO		MULTIVARIADO	
	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p
Edad	1,01 (0,99-1,04)	0,363		
Sexo	0,86 (0,48-1,56)	0,623		
Hipertensión	1,76 (0,92-3,35)	0,087	0,99 (0,33-2,99)	0,996
Dislipemia	2,18 (1,19-4,00)	0,012	1,76 (0,66-4,72)	0,259
Diabetes	1,89 (1,03-3,48)	0,041	5,01 (1,74 -14,42)	0,003
Tabaquismo	1,55 (0,84-2,88)	0,163		
Enf. coronaria previa	2,23 (1,24-3,99)	0,007	1,61 (0,64-4,07)	0,312
FC max %	0,93 (0,89-0,96)	<0,001	0,90 (0,85- 0,94)	<0,001
Angina severa	2,08 (1,13-3,84)	0,019	3,64 (1,40-9,50)	0,008
Copeptina-us.2	1,03 (1,00-1,07)	0,031	1,05 (1,00- 1,09)	0,045

Tabla 68. Modelo de regresión logística binaria para el diagnóstico de angina inestable.

5.3.2.4. MODELO CON VARIOS BIOMARCADORES

Para la realización del modelo de regresión logística, se han incluido las variables clínicas y los biomarcadores que mostraron una p significativa en el análisis multivariado de regresión logística de cada uno de los modelos por separado.

Se realizó un análisis multivariado de regresión logística, donde se incluyeron las variables con una $p < 0,15$ en el análisis univariado: la dislipemia, la diabetes, antecedentes de enfermedad coronaria previa, FC máxima, la presencia de síntomas anginosos severos, los valores de IL-6.máx y los valores de copeptina-us.2. Se confirmó que fueron factores predictores del diagnóstico de angina inestable de forma independiente, ser diabético, la FC máxima obtenida de la prueba de esfuerzo, haber presentado síntomas anginosos severos, los valores de IL-6.máx y los valores elevados de copeptina-us.2. Los detalles del análisis se señalan en la tabla 69.

	UNIVARIADO		MULTIVARIADO	
	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p
Edad	1,01 (0,99-1,04)	0,363		
Sexo	0,86 (0,48-1,56)	0,623		
Hipertensión	1,76 (0,92-3,35)	0,087	1,01 (0,31-3,31)	0,989
Dislipemia	2,18 (1,19-4,00)	0,012	2,27 (0,79-6,53)	0,127
Diabetes	1,89 (1,03-3,48)	0,041	5,33(1,71-16,60)	0,004
Tabaquismo	1,55 (0,84-2,88)	0,163		
Enf. coronaria previa	2,23 (1,24-3,99)	0,007	1,50 (0,57-3,99)	0,413
FC máx. %	0,93 (0,89-0,96)	<0,001	0,89(0,84-0,93)	<0,001
Angina severa	2,08 (1,13-3,84)	0,019	4,91(1,76-13,72)	0,002
IL-6.máx	1,02(1,00-1,03)	0,034	1,03(1,00-1,05)	0,027
Copeptina-us.2	1,03 (1,00-1,07)	0,031	1,04(0,99-1,09)	0,045

Tabla 69. Modelo de regresión logística binaria para el diagnóstico de angina inestable.

5.3.3. EVALUACIÓN DE LOS MODELOS

Para saber cómo se ajustan los modelos a los datos, realizamos el test de bondad de ajuste, o test de Hosmer-Lemeshow.

Se evaluó la capacidad de discriminación de los modelos predictivos mediante el cálculo del área bajo la curva (AUC) obteniendo el estadístico c y el cálculo del IDI (índice de discriminación neta) para eventos de tipo binario.

	H-L	Estadístico c		Diferencias de áreas		IDI	
		Valor (IC95%)	p	Valor (IC95%)	p	Valor (IC95%)	p
Modelo sin biomarcador	0,136	0,836 (0,768-0,904)	<0,001	-	-	-	-
Modelo con IL-6	0,635	0,864 (0,811-0,917)	<0,001	0,027 (-0,031-0,084)	0,362	0,066 (0,012-0,144)	0,094
Modelo con coceptina-us	0,585	0,856 (0,793-0,920)	<0,001	0,010 (-0,018-0,038)	0,485	0,077 (0,020-0,135)	0,009
Modelo con IL-6 max y coceptina-us.2	0,284	0,882 (0,826-0,938)	<0,001	0,036 (-0,024-0,096)	0,241	0,149 (0,055-0,243)	0,003

Tabla 70. Test de Hosmer-Lemeshow (H-L), estadístico c, diferencias de áreas e IDI de cada modelo propuesto.

5.4. OBJETIVO 4: DETERMINAR LA INFLUENCIA PRONÓSTICA EN LA APARICIÓN DE EVENTOS ADVERSOS DE LOS BIOMARCADORES ANALIZADOS EN PACIENTES CON DOLOR TORÁCICO Y TROPONINA T ULTRASENSIBLE NEGATIVA.

5.4.1. ESTUDIO DE LOS VALORES DE IL-6, COPEPTINA ULTRASENSIBLE Y PIGF EN PACIENTES CON Y SIN EVENTOS EN EL SEGUIMIENTO.

Al analizar el comportamiento de la concentración de los biomarcadores, se observó que aquellos que experimentaron eventos adversos se asociaron con valores elevados de coceptina-us a tiempo 1 y coceptina-us a tiempo 2 (p:0,020 y p:0,047, respectivamente) comparados con aquellos sin eventos adversos.

Variables	Eventos	Sin eventos	Valor de p
TnT-us.1 (ng/L)	7,86(4,66-10,38)	6,47(4,19-9,25)	0,283
TnT-us.2 (ng/L)	9,51(4,93-11,60)	6,52(4,73-9,69)	0,132
TnT-us.máx (ng/L)	9,78(4,93-13,00)	6,93(5,00-10,00)	0,170
Copeptina-us.1 (pmol/L)	14,31 (10,88-18,76)	8,74 (5,68-16,02)	0,020
Copeptina-us.2 (pmol/L)	9,75(8,15-14,10)	6,43(4,37-10,76)	0,047
Copeptina-us.máx (pmol/L)	14,31(10,88-22,39)	9,12 (5,94-16,86)	0,080
IL-6.1 (ng/L)	5,00(2,87-6,54)	3,46(2,00-5,96)	0,120
IL-6.2 (ng/L)	5,29(3,85-18,19)	4,59(2,64-8,39)	0,107
IL-6.máx (ng/L)	5,46(4,50-18,19)	5,07(3,28-8,99)	0,111
PIGF.1 (ng/L)	15,71(12,63-17,36)	14,52(12,36-17,31)	0,784
PIGF.2 (ng/L)	14,48±3,25	14,79±4,88	0,783
PIGF.máx (ng/L)	16,54 (12,78-18,04)	15,65 (13,18-18,78)	0,859

Tabla 71. Concentración de los biomarcadores en función de la presencia de eventos adversos.

5.4.2. CONOCER LA UTILIDAD CLÍNICA DE LOS BIOMARCADORES EN EL PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES CON AI.

Para determinar la influencia pronóstica de los biomarcadores con una media de seguimiento de $1,4 \pm 0,5$ años, se emplearon curvas ROC, estudiando la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo para cada marcador, así como el área bajo la curva.

5.4.2.1. Implicación pronóstica de los valores de TnT ultrasensible.

Se realizó el análisis de las curvas ROC para la troponina ultrasensible, obteniendo el área bajo la curva (AUC) del marcador a tiempo 1, a tiempo 2, del valor máximo de los dos anteriores, de la diferencia de valores entre tiempo 1 y tiempo 2 en valor absoluto y en porcentajes.

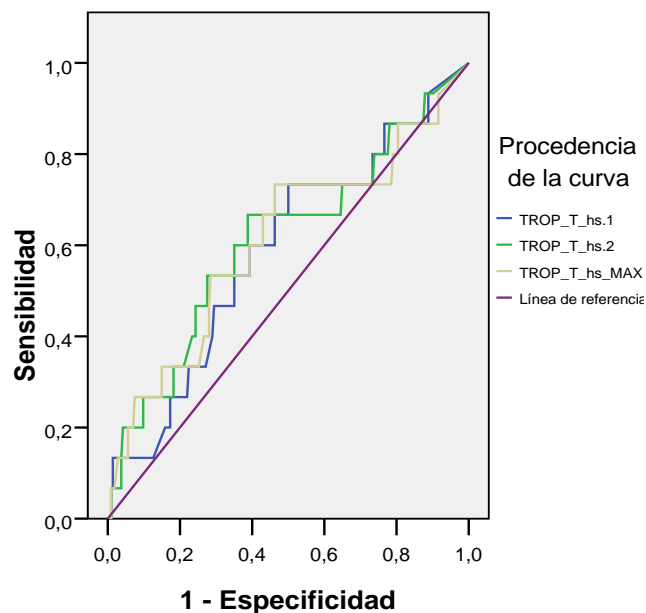


Figura 17. Curvas ROC para TnT-us.1, TnT-us.2 y TnT-us.max

	AUC	Valor de p	Intervalo de confianza	
			Límite inferior	Límite superior
TnT-us.1	0,589	0,251	0,436	0,741
TnT-us.2	0,611	0,151	0,449	0,773
TnT-us.máx	0,608	0,164	0,442	0,773
TnT-us.abs	0,550	0,515	0,399	0,702
TnT-us.porc	0,529	0,712	0,390	0,667

Tabla 72. Valores del área bajo la curva (AUC), valor de p e intervalos de confianza.

Tras el análisis de curvas ROC de la TnT-us no se obtuvo ninguna AUC con valor de p significativo, por lo tanto, no calculamos ningún punto de corte para dicho marcador.

5.4.2.2. Implicación pronóstica de los valores de IL-6.

Se realizó el análisis de las curvas ROC para la IL-6, obteniendo el área bajo la curva (AUC) del marcador a tiempo 1, a tiempo 2, del valor máximo de los dos anteriores, de la diferencia de valores entre tiempo 1 y tiempo 2 en valor absoluto y en porcentajes.

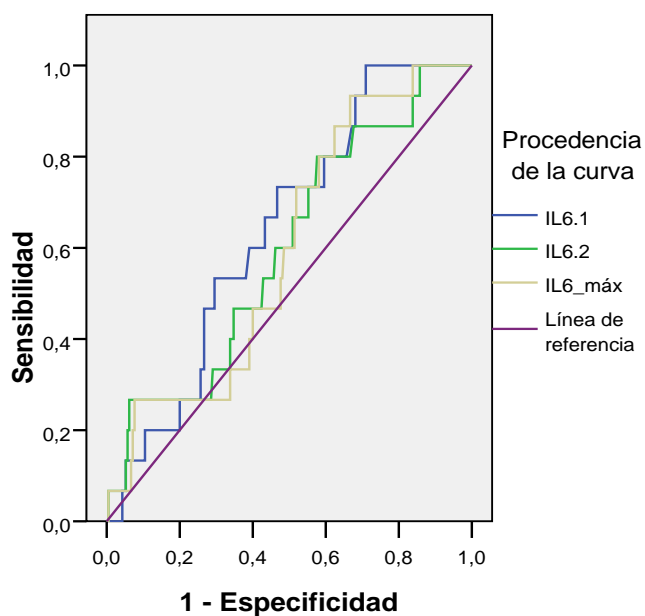


Figura 18. Curvas ROC para IL-6.1, IL-6.2 e IL-6.máx.

	AUC	Valor de p	Intervalo de confianza	
			Límite inferior	Límite superior
IL-6.1	0,639	0,073	0,520	0,758
IL-6.2	0,600	0,194	0,460	0,741
IL-6.máx	0,597	0,211	0,467	0,727
IL-6.abs	0,594	0,223	0,458	0,731
IL-6.porc	0,605	0,174	0,478	0,732

Tabla 73. Valores del área bajo la curva (AUC), valor de p e intervalos de confianza.

Tras el análisis de curvas ROC de la IL-6 no se obtuvo ningún AUC con valor de p significativo, por lo tanto, no se calculó ningún punto de corte para dicho marcador.

5.4.2.3. Implicación pronóstica de los valores de coceptina-ultrasensible.

Se realizó el análisis de las curvas ROC para la coceptina ultrasensible, obteniendo el área bajo la curva (AUC) del marcador a tiempo 1, a tiempo 2, del valor máximo de los dos anteriores, de la diferencia de valores entre tiempo 1 y tiempo 2 en valor absoluto y en porcentajes.

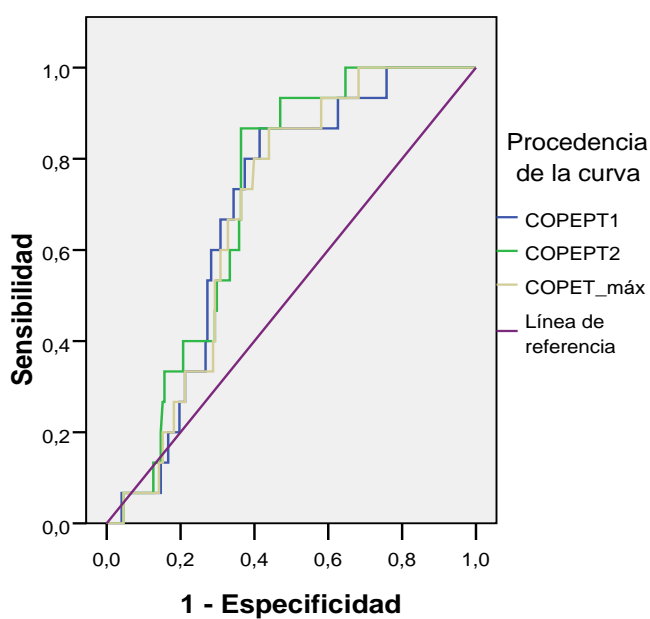


Figura 19. Curvas ROC para coceptina-us.1, coceptina-us.2 y coceptina-us.máx.

	AUC	Valor de p	Intervalo de confianza	
			Límite inferior	Límite superior
Copeptina-us.1	0,691	0,014	0,589	0,793
Copeptina-us.2	0,712	0,006	0,622	0,802
Copeptina-us.máx	0,689	0,015	0,593	0,785
Copeptina-us.abs	0,644	0,063	0,517	0,771
Copeptina-us.porc	0,533	0,670	0,412	0,654

Tabla 74. Valores del área bajo la curva (AUC), valor de p e intervalos de confianza.

Tras el análisis de las curvas ROC, se determinó el punto de corte, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN), para la coeptina a tiempo 1, a tiempo 2 y del valor máximo de ambas, ya que obtuvieron un AUC con un valor de p significativo ($p < 0,05$).

	Cut-off (pmol/L)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
Copeptina-us.1	10,85	80	63	13	98
Copeptina-us.2	8,00	71	64	13	97
Copeptina-us.máx	10,85	71	63	12	97

Tabla 75. Puntos de corte, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de la coeptina.1, coeptina.2 y coeptina.máx.

5.4.2.4. Implicación pronóstica de los valores de PIGF.

Se realizó el análisis de las curvas ROC para el PIGF, obteniendo el área bajo la curva (AUC) del marcador a tiempo 1, a tiempo 2, del valor máximo de los dos anteriores, de la diferencia de valores entre tiempo 1 y tiempo 2 en valor absoluto y en porcentajes.

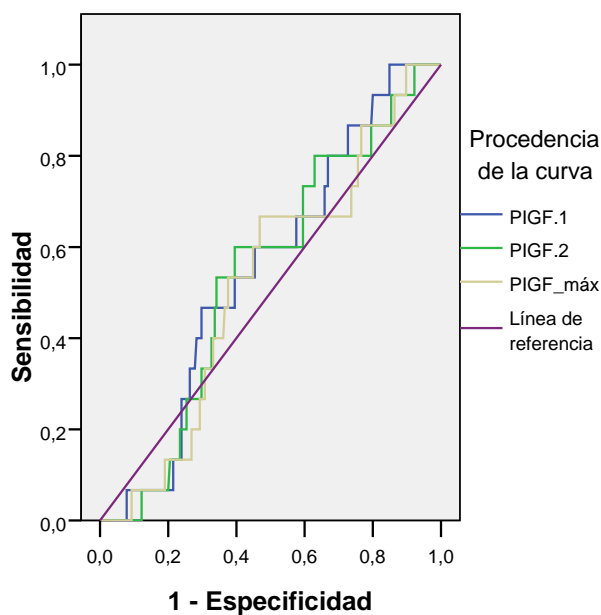


Figura 20. Curvas ROC para PIGF.1, PIGF.2 y PIGF.máx.

	AUC	Valor de p	Intervalo de confianza	
			Límite inferior	Límite superior
PIGF.1	0,557	0,465	0,430	0,683
PIGF.2	0,551	0,513	0,421	0,680
PIGF.máx	0,523	0,769	0,388	0,657
PIGF.abs	0,399	0,193	0,245	0,554
PIGF.porc	0,384	0,134	0,234	0,535

Tabla 76. Valores del área bajo la curva (AUC), valor de p e intervalos de confianza.

Tras el análisis de curvas ROC del PIGF no obtuvimos ningún AUC con valor de p significativo, por lo tanto, no calculamos ningún punto de corte para el PIGF.

5.4.3. REGRESIÓN DE COX

En el análisis de regresión de Cox, se incluyeron los valores séricos elevados de coceptina-us a tiempo 1, mayores de 10,85 pmol/L, ya que fueron los que nos aportaron mayor sensibilidad pronóstica, según hemos obtenido de las curvas ROC.

En el análisis univariado (detallado en la tabla 77), la concentración de coceptina-us.1 mayores a 10.85 pmol/L se asociaron con la aparición de eventos adversos [Razón de Riesgo (HR): 6,36 (IC 95%: 1,79-22,55); p: 0,004]. Las variables con $p < 0,15$ en el análisis univariado se incluyeron en el modelo de regresión de Cox multivariado.

En el análisis multivariado de la regresión de Cox se incluyeron las siguientes variables clínicas: ser dislipémico, presencia de enfermedad coronaria previa, diagnóstico de AI, resultado de la fórmula MDRD, toma de aspirina previo al ingreso, junto a la concentración de coceptina-us.1 $> 10,85$ pmol/L.

Se confirmó que fueron factores independientes para el riesgo de aparición de eventos tras el seguimiento ser dislipémico [HR: 4,16 (IC 95%: 1,08-16,03), $p: 0,038$], tener enfermedad coronaria previa [HR: 6,19 (IC 95%: 1,16-32,97), $p: 0,033$] y los valores de coceptina-us.1 $> 10,85$ pmol/L [HR: 5,88 (IC 95%: 1,61-21,52); $p: 0,007$].

Variables	Univariado		Multivariado	
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Edad	0,99(0,96-1,04)	0,968		
Sexo	0,99(0,38-2,61)	0,990		
Hipertensión	1,39(0,49-3,96)	0,534		
Dislipemia	2,96(0,96-9,09)	0,058	4,16(1,08-16,03)	0,038
Diabetes	0,79(0,26-2,43)	0,682		
Tabaquismo	1,18(0,42-3,36)	0,753		
Enfermedad coronaria previa	6,33(2,06-19,47)	0,001	6,19(1,16-32,97)	0,033
Diagnóstico AI	2,95(1,12-7,77)	0,029	2,05(0,66-6,34)	0,212
MDRD	0,98(0,96-1,00)	0,054	0,99(0,97-1,01)	0,419
Aspirina previo al ingreso	2,92(1,03-8,29)	0,045	0,39(0,08-1,92)	0,250
Copeptina-us.1 >10,85 pmol/L	6,36(1,79-22,55)	0,004	5,88(1,61-21,52)	0,007

Tabla 77. Análisis de regresión de Cox.

5.4.4. EVALUACIÓN DE LOS MODELOS

	Estadístico c		Diferencias de áreas		IDI	
	Valor (IC95%)	p	Valor (IC95%)	p	Valor (IC95%)	p
Modelo sin biomarcador	0,804 (0,693-0,916)	<0,001	-	-	-	-
Modelo con copeptina-us	0,856 (0,769-0,942)	<0,001	0,052 (-0,034-0,097)	0,005	0,737 (0,324-1,150)	0,002

Tabla 78. Estadístico c, diferencias de áreas e IDI de cada modelo propuesto.

5.4.5. CURVAS DE KAPLAN-MEIER

Se realizó el análisis de las curvas de Kaplan-Meier con el objetivo de estimar la probabilidad de supervivencia del grupo de pacientes en el período de seguimiento llevado a cabo. La media de seguimiento de los pacientes fue de $1,4 \pm 0,5$ años.

Como variable dicotomizada, se incluyó la concentración de coceptina ultrasensible a tiempo 1 $\geq 10,85$ pmol/L, obtenida del análisis de las curvas ROC.

Estas curvas muestran que aquellos pacientes con valores séricos elevados de coceptina ultrasensible a tiempo 1 ($\geq 10,85$ pmol/L) presentan un peor pronóstico con diferencias estadísticamente significativas (test de los rangos, $p: 0,001$) (Figura 21).

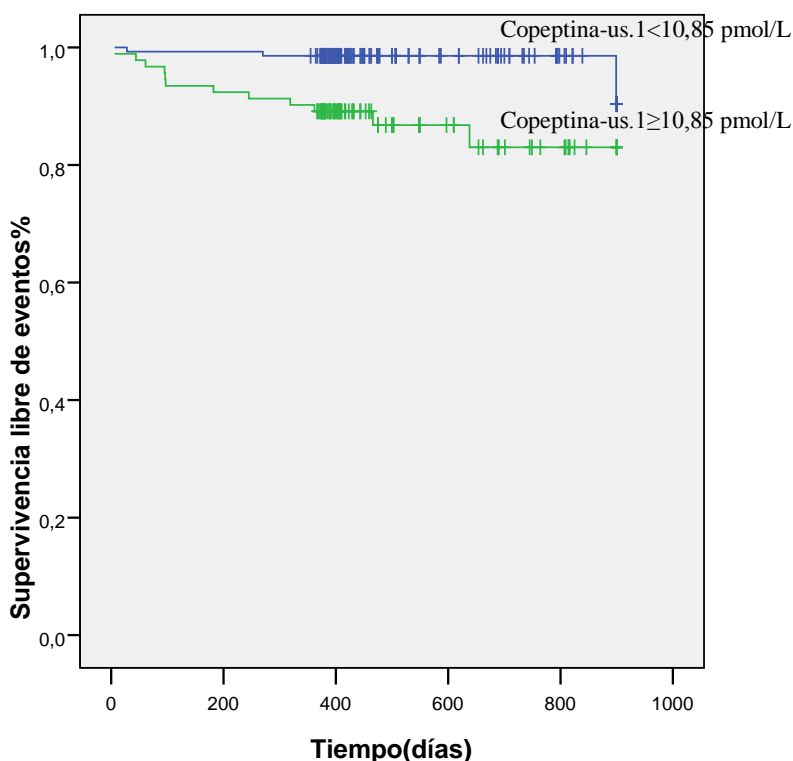


Figura 21. Curva de Kaplan-Meier representando el porcentaje de pacientes libres de eventos de acuerdo a la concentración de coceptina-us a tiempo 1 (test de los rangos, $p=0,001$).

6. DISCUSIÓN

6.1. OBJETIVO 1: ESTUDIO DESCRIPTIVO. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.

La población incluida en este estudio es representativa de la población que es atendida en la práctica clínica habitual en nuestro centro por acudir a urgencias con dolor torácico sugestivo de SCA y presentar valores negativos de troponina ultrasensible en la admisión y 4-6 horas después.

Las características de los pacientes son muy similares a las obtenidas en el estudio COPED-MIRRO (121), que incluyó a pacientes con dolor torácico no traumático sugestivo de SCA y que presentaron valores de troponina negativos en la primera y segunda determinación.

Los pacientes incluidos en el estudio COPED-MIRRO fueron de una media de edad de 66 años, con una proporción del sexo femenino del 38,0%. Estas cifras se asemejan a las registradas en nuestro estudio, con una media de edad de 60,4 años y un 40,8% de sujetos de sexo femenino. Como se observa en estos datos, nuestra población incluyó predominante a sujetos varones en torno a la sexta década de la vida.

En cuanto a los factores de riesgo cardiovascular, los porcentajes de pacientes fueron similares a los obtenidos en nuestro estudio, como se detalla a continuación: en el estudio COPED-MIRRO, se registraron un 65,1% de pacientes hipertensos, un 26,3% de pacientes diabéticos, un 50,4% de pacientes dislipémicos y un 28,2% de pacientes fumadores, mientras que en nuestro estudio, los porcentajes de hipertensos, diabéticos, dislipémicos y fumadores fueron 64,5%, 27,2%, 52,3% y 27,2% , respectivamente.

Con respecto a los antecedentes de enfermedad cardiovascular, al 34,3% de la población incluida en el COPED-MIRRO, se les había realizado previamente una coronariografía. En nuestro estudio, el 35,7% de la población tenía antecedentes de enfermedad coronaria previa y un 33,1% habían estado sometidos a un intervencionismo coronario percutáneo.

Los datos referentes a la medicación que estaban tomando en el momento previo al ingreso en el estudio COPED-MIRRO, mostraron que un 43,9% de los pacientes tomaban aspirina, mientras que en nuestro estudio, este porcentaje fue del 45,9%.

Las ligeras diferencias observadas con respecto a nuestra población, pueden ser debidas a que, a diferencia de nuestro estudio, que incluyó a pacientes con TnT-us negativa, en el estudio COPED-MIRRO participaron 28 hospitales españoles, de los cuales, en 23 se determinó la Tn convencional, en 2 la TnT-us y en 3 hospitales la Tn I.

De todos los pacientes incluidos en nuestra población, 60,3% presentaron un ECG normal, 36,6% un ECG no valorable y el 3,1% un ECG sugestivo de isquemia.

Con la finalidad de estratificar el riesgo presentado por nuestra población, utilizamos la escala TIMI, la escala GRACE y una variante del índice de riesgo UDT-65. De las puntuaciones obtenidas se deduce, que se trata de una población de riesgo muy bajo.

Aunque hemos observado que los pacientes que acuden a urgencias por dolor torácico y TnT-us negativa son de bajo riesgo, éstos no están exentos de riesgo de eventos, ya que del 89,2% de los pacientes en los que se completó el seguimiento, 5,9% presentaron eventos adversos en el seguimiento. Aunque son pacientes con perfil de riesgo muy bajo, podrían beneficiarse de una evaluación en la UDT.

Por lo tanto, incluso en pacientes con puntuaciones muy bajas para la escala TIMI, GRACE e índice UDT-65, se requiere una estratificación adicional de riesgo, ya que la tasa de eventos en este grupo no es despreciable (122).

La angina inestable (AI) es una causa frecuente de ingreso hospitalario. Según los criterios clínicos del cardiólogo, en nuestra población se diagnosticaron de angina inestable a 58 pacientes (20,2%).

6.1.1. UTILIDAD DE LAS VARIABLES CLÍNICAS EN EL DIAGNÓSTICO DE ANGINA INESTABLE

En las últimas décadas se han aportado evidencias consistentes sobre la relación causal de algunos factores de riesgo cardiovascular en la presentación de la cardiopatía isquémica (123). En nuestro estudio, la prevalencia de diabetes y dislipemia fue mayor en el grupo de pacientes con diagnóstico de angina inestable, frente al grupo de pacientes con diagnóstico de dolor torácico no coronario, mostrando diferencias significativas entre ambos grupos.

Respecto a las constantes vitales recogidas de los pacientes en el momento del ingreso, cabe destacar la menor frecuencia cardíaca observada en los pacientes con diagnóstico de angina inestable frente al grupo de pacientes con dolor torácico no coronario. Esta menor frecuencia cardíaca puede ser debida a la mayor toma de B-bloqueantes en el grupo de pacientes con angina inestable, con una prevalencia de 60,7%. Se sabe, que estos medicamentos reducen la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la contractilidad favoreciendo la diástole cardíaca y con esto mejorando la función del corazón y el flujo de sangre a las arterias coronarias.

En la mayoría de los estudios de SCA, una historia previa de IAM ha estado asociada con un alto riesgo de enfermedad coronaria (124). En nuestro estudio, el 57,4% de los pacientes con diagnóstico de angina inestable tenían antecedentes de enfermedad coronaria previa.

A pesar del innegable valor del ECG, no siempre es una ayuda para el diagnóstico de cardiopatía isquémica. Hay una serie de circunstancias, en las que el ECG puede ser engañoso ya sea porque mimetice un SCA o porque por sus alteraciones en el QRS y en la repolarización secundaria (BRIHH, ritmo de marcapasos) puede esconder los cambios isquémicos (115). En nuestro estudio, un 47% de los pacientes con angina inestable mostraron un ECG no valorable o no diagnóstico.

Un ECG normal no excluye la posibilidad de un SCA; entre un 5% a 20% de pacientes con IAM en evolución pueden cursar sin manifestaciones electrocardiográficas (125). En nuestro estudio, el porcentaje es mayor, ya que un 41% de los pacientes con angina inestable presentaron un ECG normal en el ingreso.

Por tanto, aunque las pruebas complementarias pueden ser de ayuda para definir el perfil de riesgo, la valoración clínica sigue siendo fundamental; los casos con un diagnóstico de angina inestable deben ser ingresados o remitidos a una unidad de dolor torácico aunque la Tn o el ECG sean negativos; una prueba complementaria de estrés precoz nos ayudará probablemente a estratificar a estos pacientes (126;127).

La ecocardiografía de esfuerzo es la recomendada, siempre que sea posible, de ahí que en nuestra población objeto de estudio, esta técnica se llevara a cabo en el 81% de los pacientes a los que se les realizó el test de isquemia.

Otro aspecto a destacar de nuestros resultados sería el porcentaje de resultados no concluyentes obtenidos tras la realización del test de isquemia. Dentro del grupo de anginas inestables, 5 pacientes (83,3%) tuvieron un resultado negativo no concluyente y en el grupo de dolor torácico no coronario, 45 (22,7%) mostraron un resultado negativo no concluyente. Estos resultados conllevan a la realización de técnicas invasivas para la obtención de un diagnóstico correcto.

Al obtener el modelo de regresión logística que incluía las variables clínicas, la diabetes, la frecuencia cardíaca máxima obtenida de la prueba de esfuerzo y la presencia de 2 o más síntomas anginosos severos las 24 horas previas al ingreso, mostraron ser predictores del diagnóstico de angina inestable.

En este escenario, hay un renovado interés por encontrar marcadores que aporten información adicional a la valoración clínica para un diagnóstico correcto de pacientes con dolor torácico que presentan Tn y ECG negativos.

6.1.2. UTILIDAD DE LAS VARIABLES CLÍNICAS EN EL PRONÓSTICO

Con respecto a la utilidad de las variables clínicas en el pronóstico de los pacientes con dolor torácico compatible con isquemia miocárdica y TnT-us negativa, los pacientes que presentaron eventos en el seguimiento, tenían una mayor prevalencia de diabetes, de enfermedad coronaria previa, tomaban en mayor porcentaje aspirina previamente al ingreso y tuvieron una mayor puntuación en la escala TIMI.

De todas las variables analizadas, únicamente la presencia de enfermedad coronaria previa, demostró ser predictor de eventos adversos en el seguimiento.

Aunque algunos datos sugieren que un resultado normal de Tn implica excelente pronóstico (128), otros estudios informan de una tasa no despreciable del 3% de infarto de miocardio o muerte a los 30 días (129), que se incrementó hasta el 4,8% a los seis meses de seguimiento (130).

En nuestro estudio de pacientes con dolor torácico y TnT-us negativa (<14 ng/L) presentaron un 5,7% de eventos adversos, entre los que se incluyeron 3 muertes, 3 infartos y 11 anginas inestables. En el estudio que realizó Sanchis (131) para el desarrollo de una escala de riesgo en pacientes con dolor torácico de posible origen coronario y concentraciones de Tn negativas, el porcentaje de eventos fue de 6,7% de muertes o infartos al año de seguimiento, y de 5,4% para mortalidad, infarto de miocardio o revascularización urgente a los 14 días de seguimiento. De manera similar a otros estudios (132;133), observamos que estos pacientes tienen un riesgo menor pero no nulo de sufrir acontecimientos.

Por lo tanto, estos pacientes con dolor torácico y TnT-us negativa no están exentos de riesgo de presentar un evento cardiovascular mayor, poniendo de manifiesto la necesidad de una estrategia de estratificación de riesgo para este grupo de pacientes.

Con respecto a la utilidad de las escalas de riesgo en nuestra población, la escala TIMI mostró cierta utilidad en el pronóstico de estos pacientes. La

puntuación de riesgo TIMI es la más ampliamente utilizada, pero ha dado resultados mixtos cuando se aplica a pacientes de bajo riesgo (134).

El TIMI fue desarrollado a partir de un ensayo clínico para predecir el riesgo relativamente alto de pacientes con SCASEST, por lo que puede no ser apropiado para utilizarlo en el cribado de la población que acude a urgencias por dolor torácico sugestivo de isquemia, en el que se espera que el riesgo cardíaco sea significativamente menor.

Asimismo, componentes individuales de la puntuación TIMI, como son los valores de los biomarcadores y los cambios del segmento ST tienen fuertes implicaciones pronósticos por si solas (135-137).

Mientras que los datos obtenidos del estudio de Polack et al. (134), muestran que la puntuación de riesgo TIMI también se puede utilizar para estratificar el riesgo en la población de pacientes con dolor torácico.

A pesar de que el sistema de puntuación GRACE ha demostrado predecir con precisión el riesgo en una población con dolor en el pecho no diferenciado (138), en nuestro estudio no nos ha sido útil.

Uno de los motivos por el que la escala GRACE no nos ha aportado información al pronóstico, podría ser debido a que la escala GRACE predice sobre todo mortalidad, lo que limita su utilidad en nuestro escenario, que los eventos recogidos en el seguimiento fueron la aparición de infarto, muerte o angina inestable.

Debido a que una situación mal resuelta por las escalas de riesgo es el paciente que acude a urgencias por dolor torácico de origen incierto (ECG y Tn normales), se han descrito escalas de riesgo específicas para este tipo de pacientes. Una de estas escalas incluye las variables edad ≥ 67 años, características típicas del dolor, 2 o más episodios en 24 horas, diabetes insulino-dependiente y antecedentes de angioplastia coronaria (131). La principal aportación es la identificación de un subgrupo de pacientes de alto riesgo (3 o más puntos de la escala) que muestran un pronóstico similar a los pacientes con Tn elevada, a pesar

de tener una Tn normal. Su limitación es la falta de suficiente valor predictivo negativo para descartar un síndrome coronario agudo.

Igualmente, en ausencia de cambios isquémicos en el ECG ni elevación de Tn, variables tan simples como la presencia de angina de esfuerzo previa al proceso actual y la presencia de ≥ 2 episodios en las 24 h precedentes muestran una excelente correlación con la incidencia de acontecimientos isquémicos a los 30 días tanto en mujeres, en pacientes mayores de 70 años, como en diabéticos (29). Asimismo, en otro trabajo de Sanchis et al. (139) se ha observado que variables clínicas como la edad ≥ 55 años, sexo masculino, diabetes mellitus, enfermedad arterial periférica, presencia de dolor típico o de dos o más episodios de angina en las últimas 24 h se asocian con el desarrollo de acontecimientos isquémicos a los 30 días, mientras que no se estableció relación entre los eventos isquémicos y tabaquismo, hipertensión, dislipemia, insuficiencia renal o accidente vascular cerebral previo. La suma de las variables de riesgo significativas observadas en el análisis univariado aumenta de forma exponencial la incidencia de eventos isquémicos (del 2,9% en presencia de una única variable al 47% cuando se suman 4 variables).

La estratificación actual del riesgo en pacientes que se presentan con SCASEST está basada en la identificación de aquellos pacientes con mayor riesgo de sufrir eventos adversos (muerte, IM recurrente o urgente revascularización), que se estima en un 15-30%. Sin embargo, hasta el 10% de los pacientes que clasifica como bajo riesgo muestran un evento cardiovascular a los 3 meses de seguimiento (17). En nuestro estudio, la determinación del índice de riesgo UDT-65, no aportó información pronóstica a la población estudiada.

En este sentido, la estratificación actual necesita mejorarse. Se ha propuesto para identificar nuevos biomarcadores o incluso utilizar un enfoque multimarcador (140).

La Tn se libera durante la necrosis miocárdica y es un biomarcador establecido en SCA, que se utiliza actualmente como único biomarcador para la

estratificación de riesgo y decisión de gestión invasiva en pacientes con SCASEST. En los pacientes que no muestran elevación de la Tn, la estratificación es más complicada y la elección del tratamiento es por lo general bajo el criterio del cardiólogo, aunque hay recomendaciones establecidas (45).

Aunque se han investigado muchos biomarcadores en los últimos años que se utilizarán para la estratificación del riesgo en el SCA, la Tn cardiaca todavía permanece como el biomarcador preferido y únicamente utilizado para el diagnóstico diferencial cardiovascular de rutina (141).

6.2. OBJETIVO 2: ESTUDIO DE LOS VALORES DE IL-6, COPEPTINA ULTRASENSIBLE Y PIGF EN PACIENTES CON DOLOR TORÁCICO COMPATIBLE CON ISQUEMIA MIOCÁRDICA Y TROPONINA T ULTRASENSIBLE NEGATIVA.

A pesar de que todos los pacientes incluidos en nuestro estudio presentaron concentraciones de TnT-us < 14 ng/L, tanto en el momento del ingreso como en la segunda determinación, se observaron valores de TnT-us ligeramente superiores en los pacientes con diagnóstico final de angina inestable, en comparación con los pacientes con dolor torácico sin evidencia de isquemia, encontrando diferencias significativas en la concentración de Tn a tiempo 2.

Un dato interesante al estudiar la cinética de liberación del marcador de necrosis, es el incremento de los valores con el paso del tiempo, lo cual está de acuerdo con los estudios existentes que confirman la cinética de liberación de Tn (94).

Las variaciones absolutas y relativas en los valores de Tn en nuestra población, 0,90 ng/L y 11,11% respectivamente, fueron distintas a las observadas en el estudio que Mueller (142) llevó a cabo para determinar el papel diagnóstico de las variaciones de Tn en pacientes con angina inestable (2,8 ng/L y 14,2% respectivamente).

Con respecto al análisis de la IL-6 en nuestra población, se obtuvieron valores más elevados de IL-6 en pacientes mayores de 65 años, hipertensos y en aquellos pacientes con más de tres factores de riesgo cardiovascular.

Estudios como el FRISC II (74) en pacientes con SCASEST también demostraron que aquellos con valores elevados de IL-6 tenían más edad, aunque también determinaron que estos mostraban cambios ECG al ingreso, eran diabéticos y presentaron síntomas anginosos.

La correlación positiva entre IL-6 e hipertensión parece estar bien establecida (143). El aumento del tono nervioso simpático y de la IL-6 podría aumentar de acuerdo con la modificación del estado redox de la pared vascular en la hipertensión crónica, como ocurre en algunos modelos animales hipertensos.

Algunos biomarcadores cardíacos no requieren de la muerte celular del miocardio para su liberación, y por lo tanto se conocen como biomarcadores de isquemia. Estos incluyen los biomarcadores de inflamación. En este sentido, la Interleuquina-6 (IL-6) ha sido el foco de las investigaciones para el diagnóstico de SCA.

Yamashita et al. (144), en un trabajo realizado entre pacientes con cardiopatía y controles sanos, analizan los valores de IL-6 y PCR-us en pacientes diagnosticados de AI, cardiopatía isquémica estable y controles sanos. En dicho trabajo, se observa como la concentración de IL-6 y PCR-us es significativamente mayor en AI respecto los pacientes con cardiopatía isquémica estable y controles sanos.

Ikedá et al. (145), observaron que los valores de IL-6 en pacientes con AI eran significativamente más altos que en pacientes con cardiopatía isquémica estable o controles sanos.

Biasucci et al. (146), comunicaron el hallazgo de niveles elevados de interleuquina-6 en pacientes con angina inestable y enzimas miocárdicas normales. Basándose en estos datos los autores concluyen que la existencia de un mecanismo inflamatorio en la angina inestable no se debe a la presencia de

necrosis miocárdica. El daño por reperfusión consecutivo a la isquemia prolongada y severa, y a la activación de la coagulación, puede generar un aumento de las citoquinas y de los niveles de los reactantes de fase aguda (147).

Coincidiendo con estos trabajos, nuestros datos obtenidos de IL-6, muestran que la inflamación juega un papel importante en la aterosclerosis coronaria y en el desarrollo de pacientes con AI, ya que observamos diferencias significativas de concentración entre el grupo patológico a estudio y el grupo de pacientes con dolor torácico no coronario a tiempo 1 y a tiempo 2.

En cuanto a los valores de copeptina, nuestro análisis muestra que éstos fueron más altos en los pacientes de sexo masculino. Estos datos no coinciden con trabajos anteriores, como los presentados por Von y Narayan, donde no encontraron diferencias con el sexo (186,187). Sin embargo en el grupo de pacientes con angina inestable del estudio de Keller et al. (95), los varones mostraron valores significativamente mayores de copeptina, esto se podría explicar por el intervalo de tiempo más largo entre el inicio de los síntomas y la llegada de las mujeres al hospital. Otra posible hipótesis, puede ser debida a que existe una fuerte relación entre los hombres y la disminución de la tasa de filtración glomerular, por lo que disminuye el aclaramiento de la copeptina (148).

Se sabe que los pacientes con angina inestable tienen una menor concentración de copeptina que aquellos con IAMSEST o incluso tienen valores que son similares a los de los pacientes con dolor en el pecho de causa no isquémica. El posible papel de la copeptina en la detección de angina inestable puede ser limitado según Reichlin et al. (93), ya que observaron una concentración similar de copeptina en pacientes con angina inestable y con dolor en el pecho de causa no cardíaca.

Estos datos sugieren que los episodios coronarios isquémicos sin necrosis miocárdica no provocan el suficiente estrés endógeno para producir valores elevados de copeptina (149). Este hallazgo está de acuerdo con un reciente estudio que muestra aumentos comparables en valores de copeptina durante el ejercicio

en pacientes con o sin la isquemia inducida por el ejercicio (150). Por lo tanto, la mayoría de los autores definen a la coceptina como un biomarcador para descartar infarto de miocardio y no otros tipos de SCA. Sin embargo, estos datos están en desacuerdo con los obtenidos en nuestro estudio. Ya que en éste se observan valores más elevados de coceptina en los pacientes con angina inestable en comparación con los pacientes con dolor torácico sin evidencia de isquemia.

La adición de la determinación de coceptina a la llegada a la puerta de urgencias proporciona información diagnóstica limitada para descartar SCASEST en los pacientes que asisten a los servicios de urgencias con dolor torácico sugestivo de SCA de menos de 12 h de evolución, que tiene ECG y Tn normal.

En el estudio de Folli (151) la mediana para los pacientes con angina inestable fue de 8,2 pmol/L, sin encontrar diferencias significativas con los pacientes con dolor torácico de causa no cardiaca. El AUC para el diagnóstico de angina inestable fue de 0,65. En el estudio de Lotze et al. (149), determinaron los valores de coceptina en pacientes con angina inestable en el momento del ingreso, y los valores fueron ligeramente diferentes a los obtenidos en nuestro estudio (9,7 pmol/L frente a los valores obtenidos en nuestro estudio que fueron 10,8 pmol/L). Y los valores en los pacientes con dolor torácico sin evidencia de isquemia fueron 8,9 pmol/L frente a 7,8 pmol/L obtenido en nuestra población.

En nuestro estudio, se encontraron valores elevados de PIGF en pacientes mayores de 65 años. Otros factores angiogénicos como la angiogenina han mostrado esta correlación entre los valores y la edad en sujetos sanos (152). Los pacientes de edad avanzada presentan un tipo de placa de ateroma más difuso, y con una situación paulatina de isquemia intraplaca debido al crecimiento de ésta a lo largo de la vida del individuo. Por lo tanto, esto probablemente determina que aumente la neovascularización en la placa, observando este aumento en los marcadores de la angiogénesis en estos sujetos.

A pesar del creciente reconocimiento de la implicación del proceso angiogénico en la fisiopatología de la aterotrombosis, son pocos los trabajos

realizados en cardiopatía isquémica. El estudio de Nakamura et al. (153) analiza los valores de PIGF en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva y controles sanos. En este estudio se observa que no hay diferencias significativas en los valores de PIGF entre los pacientes con cardiopatía isquémica y los sujetos control. Ellos si constataron que los valores aumentaban significativamente de acuerdo a la severidad de la insuficiencia cardiaca.

En un trabajo presentado por Lu et al. (111) en pacientes con SCASEST analizando los valores de PIGF y sFlt-1, se demuestra que no existen diferencias significativas en los valores de PIGF y sFlt-1 entre los pacientes con AI e infarto miocárdico sin elevación del segmento ST (IAMSEST) (p:0,41 y p:0,35, respectivamente).

El análisis de los valores de PIGF en nuestra población a estudio, demuestra como los pacientes con angina inestable y Tn negativa no presentan diferencias significativas con respecto a los pacientes con dolor torácico no coronario.

6.3. OBJETIVO 3: EVALUAR SI LA MEDIDA DE LOS BIOMARCADORES MEJORA EL DIAGNÓSTICO TEMPRANO Y LA EXACTITUD DIAGNÓSTICA DE LA ANGINA INESTABLE

Papel diagnóstico de la troponina T ultrasensible.

El estudio de la variación de los valores de TnT-us con el tiempo no aportó información diagnóstica en nuestra población, quizás porque la redefinición de IAM (154) recomienda que el diagnóstico de IAM se realice sólo en presencia de un aumento y/o disminución de la Tn cardíaca, siempre que al menos 1 valor de TnT-us este por encima del valor de referencia del percentil 99 (44), y en nuestra población ninguna determinación estaba por encima del percentil 99.

En un estudio de características similares al nuestro, el punto de corte de 9 ng/L reportó una sensibilidad de 75%, especificidad de 74%, VPP de 27% y VPN de 96% para el diagnóstico de AI (155), en nuestro caso el punto de corte de

7 ng/L en la determinación de TnT-us a tiempo 2 mostró una sensibilidad de 56%, especificidad de 62%, VPP de 27% y VPN de 84% para el diagnóstico de AI.

Aunque nuestra población incluye a un grupo de pacientes de bajo riesgo, (por la ausencia de la elevación de los marcadores de necrosis, por el gran porcentaje de pacientes sin hallazgos electrocardiográficos y por la obtención de una puntuación baja para las escalas de riesgo TIMI y GRACE), 27 (9,4%) de los que se les realizó test de isquemia resultaron positivo, y 46 pacientes (67%) de los que se les realizó coronariografía resultó ser positiva.

A pesar de la reconocida utilidad de los marcadores biológicos de necrosis miocárdica para excluir el diagnóstico de IAM, es importante enfatizar que valores negativos de Tn no descartan la existencia de una coronariopatía grave. En un análisis de pacientes consecutivos realizado en una unidad de dolor torácico, se constató una frecuencia de enfermedad angiográfica significativa (estenosis coronaria superior al 75%) en los pacientes con concentración de TnT $\geq 0,1 \mu\text{g/l}$ que fue (89%) significativamente mayor ($p < 0,002$) respecto a la de los pacientes con TnT $\leq 0,1 \mu\text{g/l}$ (49%) (127).

De Filippi et al. (156) ha comunicado resultados similares. En ambos estudios, llama la atención la elevada frecuencia de coronariopatía grave en pacientes con TnT definida como negativa. Sin embargo, en estos estudios, la clasificación como «positiva» o «negativa» de la concentración de TnT fue realizada antes de la publicación de las nuevas guías diagnósticas del IAM; de acuerdo con las mismas, un número significativo de los pacientes considerados como TnT negativos en estos estudios serían actualmente considerados como positivos.

Estos datos sugieren la necesidad de encontrar un biomarcador en esta población de bajo riesgo, que este presente aun cuando la necrosis miocárdica no ha tenido lugar, aportando información al diagnóstico y evitando el manejo invasivo de los pacientes cuando fuera posible.

Aunque la Tn-us es capaz de detectar necrosis miocárdica antes que el ensayo de Tn convencional (157), la liberación retardada de los marcadores de

necrosis después de la desintegración de células podría explicar la debilidad de la capacidad diagnóstica de estos ensayos en las primeras horas del comienzo del dolor en el pecho.

Papel diagnóstico de la Interleuquina-6

Además de encontrar diferencias significativas entre el grupo de pacientes con angina inestable y el grupo de pacientes con dolor torácico no coronario, en nuestro estudio, la IL-6 mostró un área bajo la curva significativa para el diagnóstico de AI (AUC: 0,595 y 0,616 para tiempo 1 y tiempo 2 respectivamente).

Por tanto, pensamos que la IL-6 en los pacientes con dolor torácico sugestivo de isquemia y TnT-us negativa, como marcador del sistema inflamatorio sería útil para el diagnóstico de angina inestable.

Es posible que la elevación de los marcadores circulantes de inflamación durante la AI sea una manifestación de la intensificación de los procesos inflamatorios focales que contribuyen a desestabilizar las placas vulnerables, inclusive en aquellos pacientes sin evidencia de necrosis del miocito.

Nuestro datos, están de acuerdo con el estudio de Biasucci (146), que demostraron valores elevados de IL-6 en pacientes con angina inestable, apoyando la importancia de la IL-6 en la fisiopatología de la angina inestable.

Papel diagnóstico de la copeptina ultrasensible

En nuestro estudio, el AUC para el diagnóstico de AI fue de 0,621, que, si bien fue estadísticamente significativa, tiene una relevancia clínica moderada y por lo tanto, la adición de la determinación de la copeptina en este subgrupo de pacientes es de un valor limitado.

En el estudio de Karakas et al. (92), en el que se incluyeron a pacientes con dolor torácico agudo, de riesgo bajo-intermedio para SCA y con una concentración inicial de TnT convencional negativa ($<0,035 \mu\text{g/L}$), la copeptina obtuvo un AUC de 0,588 para el diagnóstico de SCA.

En esta población del grupo de Karakas el punto de corte de 7,38 pmol/L para excluir SCA mostró un VPN de 94%, una sensibilidad de 51%, una especificidad de 74% y un VPP de 18%. En nuestra población el punto de corte de 7 pmol/L obtenido de la curva ROC, mostró un VPN de 88%, sensibilidad de 69%, especificidad de 60% y VPP de 31%. Estas ligeras diferencias respecto a nuestra población se pueden deber a que en el grupo de pacientes con SCA del estudio de Karakas, se incluyeron a pacientes con IAM y con AI.

Para la coceptina, un valor de corte de 14 pmol/L fue especificado para la rápida exclusión de IAM, según lo recomendado por el fabricante y utilizado por Reichlin (93) en un reciente estudio.

En nuestra población con este valor de corte recomendado de 14 pmol/L, obtuvimos un VPN de 82%, con una sensibilidad del 23%, especificidad de 86% y VPP de 30%. Los resultados de coceptina obtenidos en nuestro estudio son más altos en momento del ingreso que en la segunda determinación (8,7 pmol/L frente a 6,4 pmol/L). Estos datos estarían en línea con la cinética de liberación de la coceptina que tiene su pico el día 1 y le sigue una disminución en el día 2 desde la aparición del dolor, aunque en nuestro caso entre una determinación y la otra hay una diferencia de 4-6 horas.

Los resultados del presente estudio demuestran como con el paso del tiempo después de la aparición de los síntomas sugestivos de isquemia, se observa una disminución de los valores de coceptina, en contraste con el incremento de los valores de TnT-us, de PIGF y de IL-6.

En el estudio de Gu et al. (94), los valores de coceptina alcanzaron su punto máximo en las primeras horas después del inicio de los síntomas y cayeron a valores normales después de 10 h. En contraste, los valores de CK-MB, TnT y TnT-us alcanzaron su punto máximo después de más de 14 h desde la aparición de los síntomas.

Dado que ya hay un estrés endógeno al inicio del IAM, la coceptina parece capaz de identificar el IAM en una fase muy temprana tras el inicio de los síntomas,

aun cuando la Tn sea todavía negativa (116), por lo tanto la fisiopatología de la secreción de la coceptina es independiente de la necrosis de las células cardíacas y se libera en respuesta al estrés endocrino.

El riesgo de muerte y el efecto beneficioso aportado por una revascularización temprana son máximos en las primeras horas, por lo que la determinación de la coceptina en la evaluación inicial de los pacientes que acuden a la puerta de urgencias con dolor en el pecho podría permitir descartar rápidamente a los pacientes con isquemia miocárdica. De ahí, que la coceptina haya surgido como un prometedor marcador diagnóstico para la detección de SCA, además de los biomarcadores cardíacos de necrosis miocárdica en pacientes que se presentan poco después de la aparición de los síntomas.

Además, permite la estimación del intervalo de tiempo transcurrido entre el inicio del dolor torácico y la presentación con infarto agudo de miocardio en el servicio de urgencias. Este algoritmo tiene el potencial de contribuir a la asignación racional los recursos disponibles para los pacientes con dolor torácico a los servicios de urgencias.

Hay varias hipótesis para explicar la rápida liberación de la coceptina después del evento isquémico. Una explicación probable es que el sistema arginina-vasopresina responde rápidamente como parte del eje de estrés endocrino, resultando en la liberación de la hormona adrenocorticotropa y del cortisol. Otro motivo alternativo de la secreción de arginina-vasopresina-coceptina de la hipófisis posterior podría ser la estimulación barorreceptora por la amenaza de la hipotensión como resultado del IAM o del daño directo a los barorreceptores cardíacos. La última posibilidad es apoyada por el hecho de que los valores más altos de coceptina después de un IAM se observan en pacientes con STEMI (93). Debido a que la coceptina se eleva en muchos estados clínicos en los que las señales de estrés endocrinológicas están presentes, tendría una baja especificidad para una enfermedad individual tal como el infarto de miocardio, sin embargo, debido a que el infarto se presenta con la activación del eje de estrés del

hipotálamo, la coceptina como biomarcador demuestra una buena sensibilidad para el estado de la enfermedad (158).

Desde el punto de vista fisiopatológico, la caída de los valores de coceptina después del evento isquémico podría reflejar un mecanismo de adaptación por parte del sistema de estrés endógeno frente a un estrés continuo, como un evento isquémico o puede ser la consecuencia de la resolución o, al menos, la reducción de dolor en el pecho después de la aparición de síntomas de isquemia, o ambos.

Debido al retraso en la liberación de las Tn y a los hallazgos electrocardiográficos normales o no específicos, 10 millones de pacientes en todo el mundo requerirán un seguimiento prolongado para poder excluir con seguridad un SCA (95). Por lo tanto, existe una necesidad de un biomarcador que se libere inmediatamente en la caso de estrés endógeno, tales como la aparición de dolor en el pecho debido a la isquemia miocárdica aguda.

Como ya hemos comentado, debido a que las evoluciones temporales del estrés endógeno y del daño miocárdico detectable son recíprocas, la coceptina parece ser el marcador ideal para compensar el déficit de sensibilidad de los análisis de cTn convencionales en los pacientes que acuden precozmente.

El uso de la coceptina con mayor atractivo para los clínicos es como estrategia de doble marcador para descartar el SCA muy precozmente: los pacientes con dolor torácico agudo que acuden al servicio de urgencias con valores iniciales negativos (< percentil 99) de la TnT-us y valores de coceptina también bajos (p. ej., < 10 pmol/l) tienen un valor predictivo negativo de SCA muy alto (de alrededor del 99%) y parecen ser candidatos ideales para descartar muy tempranamente el IAM y un alta rápida del servicio de urgencias sin necesidad de determinaciones seriadas de la Tn. Evidentemente, el posible ahorro económico de un enfoque de este tipo es enorme.

La mayoría de los trabajos concluyen que la coceptina, en combinación con la determinación de la Tn mejora la precisión diagnóstica de una medición al ingreso en pacientes con dolor torácico a un servicio de urgencias (93;95).

Con nuestro estudio, no podemos obtener el área bajo la curva ni el VPN para la combinación de coceptina y la Tn, ya que todos los pacientes incluidos tenían la Tn negativa en el primer y segundo análisis y, como tal, no podemos comparar nuestros resultados con los de los estudios anteriores.

Papel diagnóstico de PIGF

Según la bibliografía revisada, nuestro estudio sería el primero que analiza la utilidad diagnóstica de factor de crecimiento angiogénico, PIGF, en pacientes con dolor torácico sospechoso de SCA y TnT-us negativa.

A pesar de que el PIGF parece representar un candidato importante para ser considerado como biomarcador de la inestabilidad de la placa de ateroma, nuestros datos demuestran una nula utilidad de dicho biomarcador en esta población.

En un gran estudio prospectivo de pacientes con dolor torácico pero sin hallazgos diagnósticos en el ECG, los pacientes con SCA mostraron aumentados los valores de PIGF en comparación con los pacientes con angina estable o con diagnóstico de dolor torácico de causa no cardíaca. Sin embargo, no había diferencia en los niveles de PIGF entre pacientes con angina inestable y aquellos con IAMSEST (112).

6.4. OBJETIVO 4: DETERMINAR LA INFLUENCIA PRONÓSTICA EN LA APARICIÓN DE EVENTOS ADVERSOS DE LOS BIOMARCADORES ANALIZADOS EN PACIENTES CON DOLOR TORÁCICO Y TROPONINA T ULTRASENSIBLE NEGATIVA

Papel pronóstico de la troponina T ultrasensible

Varios estudios han demostrado el valor pronóstico de los mínimos aumentos en los valores de Tn y los beneficios potenciales de una estrategia invasiva precoz en pacientes con AI (159). Estos datos muestran la necesidad de revisar el concepto de que la isquemia cardiaca pueda existir sin que exista liberación detectable de Tn.

En pacientes con dolor torácico y bajo riesgo, como la población incluida en este estudio, la TnT-us carece de valor adicional para estimar la aparición de un episodio adverso en el seguimiento. Es muy importante destacar que los pacientes con Tn negativa no son siempre enfermos de bajo riesgo. Lindhal describió una incidencia del 5% de muerte o IAM no fatal a los 5 meses en este tipo de pacientes (133), y Galvani de un 5% de muertes o IAM no fatal a los 30 días en pacientes con angina inestable de clase III de Braunwald (160). Los pacientes con Tn cardíaca negativa pueden presentar una enfermedad coronaria grave con un alto riesgo de isquemia recurrente que precise revascularización coronaria.

Papel pronóstico de la Interleuquina-6

Diversos estudios clínicos y epidemiológicos han investigado el valor predictivo de las concentraciones plasmáticas de la IL-6 para futuros eventos CV. En los pacientes con angina inestable, valores elevados de IL-6, 48 horas después de la admisión, se asociaron con un aumento de la morbilidad hospitalaria y mortalidad (161).

Más importante aún, es el trabajo de Lindmark et al. en pacientes pertenecientes al estudio FRISC II (The Fragmin and Fast Revascularisation During Instability in Coronary Artery Disease II) (74) que no sólo confirmó que los valores

elevados de IL-6 eran predictores independientes de mortalidad a los 6 y 12 meses tras ajustar con factores de riesgo clínicos e incluso marcadores como la Tn y PCR, sino también demostró que los pacientes con un alto valor de IL-6 podrían beneficiarse de una estrategia invasiva precoz.

En el trabajo de Beygui et al. (162) en pacientes con SCASEST de riesgo bajo-moderado, los valores de IL-6 mostraron tener implicación pronóstica [RR: 1,69 (IC 95%: 1,23-2,31)] independientemente del riesgo evaluado por la escala GRACE, presentando los pacientes con eventos isquémicos (muerte, infartos no fatales, anginas inestables, accidente cerebrovascular y revascularización no electiva) valores elevados de IL-6 a los 2 meses de seguimiento.

A pesar de los estudios comentados que apoyan el papel de la IL-6 como predictor independiente tanto a corto como largo plazo, otros estudios, como el estudio SIESTA (Systemic Inflammation Evaluation in non-ST-elevation Acute coronary Syndrome) (163), el estudio RISCA (Recurrence and Inflammation in the Acute Coronary Syndrome) (164), el estudio CAPTURE (c7E3 Fa Anti-Platelet Therapy in Unstable Refractory Angina) (48), o trabajos como el firmado por Eggers et al. (210), determinaron que los valores de IL-6 y PCR-us no son predictores independientes tanto a corto como a largo plazo.

Estos últimos estudios son concordantes con nuestra población, ya que en nuestros resultados no se observan diferencias significativas en los valores de IL-6 entre los pacientes con o sin eventos, ni tampoco obtuvimos un AUC significativa para la predicción de eventos adversos. Por lo tanto, sostenemos que en pacientes con dolor torácico y TnT-us negativa, la IL-6 no es un marcador útil para predecir la aparición de eventos cardiacos tales como anginas inestable, infartos y muerte de cualquier causa en el seguimiento.

Papel pronóstico de la copeptina

En el servicio de urgencias, la copeptina está en competencia con otros novedosos biomarcadores que también son investigados para su uso potencial como marcadores de pronóstico. Además de los marcadores cardíacos establecidos, tales como BNP y NT-proBNP, otros péptidos (por ejemplo, ST2 y GDF-15) son actualmente el foco de varios grupos de investigación.

La copeptina puede ser un marcador útil, no específico clínicamente que refleja la gravedad de pronóstico de la enfermedad en los pacientes con una amplia gama de enfermedades, tales como las infecciones de las vías respiratorias inferiores, la insuficiencia cardíaca y los accidentes cerebrovasculares.

En el estudio de Potocki, sólo los pacientes con valores de Tn y copeptina elevados tenían aumentado el riesgo, mientras que los pacientes con valores elevados de TnT-us y valores normales de copeptina tenían un pronóstico similar a los que tenían valores normales de TnT-us. Este punto merece atención especial. El uso clínico de los ensayos de la cTn de alta sensibilidad, conduce a un marcado incremento en pacientes con aumento de las concentraciones de cTn en condiciones que no son IAM (50;51), lo que ha causado cierta confusión entre los clínicos y hace que la interpretación de los valores de Tn este cambiando (165;166). Tener un segundo marcador que identifique a los pacientes con un buen pronóstico a pesar de una elevación en los valores de Tn ultrasensible es de gran valor clínico.

En nuestro estudio, los valores aumentados de copeptina en plasma están fuertemente asociados con la aparición de eventos adversos. Nuestro estudio demuestra que la copeptina puede ser usada como marcador pronóstico en pacientes con dolor torácico y TnT-us negativa. Se muestra que una determinación de copeptina en plasma elevada después de la admisión con SCASEST está fuertemente asociada con resultados adversos y tiene valor pronóstico independiente cuando se incluyen en un modelo de riesgo multivariado. Nuestros

resultados apoyan a estudios previos en una población predominantemente SCACEST (90) y en una población de SCASEST (91).

La ventaja potencial de la arginina-vasopresina y de la coceptina sobre estos marcadores en competencia en el servicio de urgencias se encuentra en su papel más central como una de las hormonas clave en el cuerpo. No se limita a un sistema de un solo órgano, sino que se desencadena por muchos procesos de la enfermedad también fuera del sistema cardiovascular. Esta falta de especificidad, con respecto a un papel de diagnóstico preciso, es su fuerza como un marcador más generalizado para perturbaciones graves en la fisiología del paciente. En futuras comparaciones directas de los biomarcadores o estrategias de panel de biomarcadores es probable que la coceptina sea uno de los candidatos más fuertes. Sin embargo, se necesitan futuros estudios para evaluar los valores de corte ideales en estos escenarios clínicos.

Además se muestra como los pacientes que tienen valores de coceptina ultrasensible a tiempo 1 mayor de 10,85 pmol/L presentan un peor pronóstico comparado con los pacientes que muestran valores más bajos de coceptina ultrasensible. La coceptina ultrasensible mantiene su valor pronóstico, incluso al ajustar por la edad, la enfermedad coronaria previa, el diagnóstico de AI al alta, el MDRD y el tratamiento previo con aspirina.

En el estudio de Narayan (91), valores mayores de 7,9 pmol/L mostraron tener un peor pronóstico. En este artículo el AUC para todas las causas de muerte fue de 0,79. En el estudio de Potocki et al. (100), la coceptina fue un marcador independiente de pronóstico en pacientes con enfermedad coronaria previa, la curva de Kaplan-Meier para la coceptina con el punto de corte de 9 pmol/L demostró tener menor riesgo.

Una gran variedad de biomarcadores han mostrado tener valor independiente para predecir eventos isquémicos posteriores, particularmente mortalidad, en pacientes con SCA (56;167); sin embargo, ninguno de estos nuevos biomarcadores están disponibles comercialmente, ni se han validado en una

población constituida por pacientes que acuden al servicio de urgencias con dolor en el pecho.

Papel pronóstico del PIGF

Los estudios existentes han demostrado que varios marcadores de desestabilización y ruptura de la placa pueden ser utilizados para predecir futuros eventos cardiovasculares en pacientes con SCA (75;168).

Las funciones del PIGF todavía no están completamente claras. En uno de sus estudios, Wu explicó el papel del PIGF como un biomarcador de la inestabilidad de la placa, que estimula la angiogénesis, lo que podría ser útil en la comprensión de su papel como biomarcador independiente del resultado adverso en pacientes con SCA (169).

Durante un periodo de seguimiento de 30 días, observaron que el aumento de PIGF fue seguido por una disminución en la tasa de filtración glomerular (TFG) en pacientes con SCA (114). Esto es debido a que los pacientes con mayor riesgo de SCA generalmente se presentan con menor función renal, y estos pacientes tienen más riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular. PIGF es un candidato atractivo como nuevo biomarcador cardiaco porque está regulado positivamente en el miocardio isquémico y desempeña un papel clave en la expansión del ateroma (170).

En un estudio realizado por Lenderink et al. (171) con 544 pacientes, se evaluó el valor predictivo de este biomarcador durante un período de hasta 4 años y se concluyó que el PIGF es un marcador de estratificación de riesgo más que de inflamación. Además, los pacientes con valores más altos de PIGF tres días después de un ataque al corazón tenían fracciones de eyección del ventrículo izquierdo inferiores, lo que indica un daño al músculo del corazón (110). Se ha demostrado que PIGF es un biomarcador independiente de corto plazo de resultados adversos en pacientes con dolor de pecho sospechoso de SCA, y los valores plasmáticos elevados de PIGF se asocian con resultados adverso cardíacos durante el seguimiento a largo plazo (112).

De Apple et al. (172) investigaron el potencial papel de PIGF como predictor de mal pronóstico en SCA. Sus resultados mostraron que las concentraciones elevadas de PIGF se asociaron significativamente con un aumento del riesgo de eventos adversos (muerte o infarto no fatal) a los 30 días, y su asociación fue independiente de otros marcadores biológicos como la Tn, sCD40L y la proteína C-reactiva, que también se incluyeron en este estudio.

En consecuencia, este biomarcador juega un papel en la vulnerabilidad de la placa, la rotura, y los eventos cardiovasculares agudos, y puede ser útil en la estratificación del riesgo de pacientes con SCACEST (112). Entre los pacientes que acuden a la sala de urgencias con sospecha de SCA, una combinación de BNP y PIGF en un estudio fue el predictor más exacto de eventos cardíacos adversos en 1 año; juntos, ofrecieron un VPN de 97% para eventos a los 30 días (173). La ausencia de elevaciones de los valores de serie de BNP y PIGF condujo a una incidencia de 1% de eventos adversos en 1 año. PIGF puede, por lo tanto, ser útil en la estratificación del riesgo de los pacientes en categorías de bajo a moderado riesgo.

El estudio PROVE IT-TIMI 22 (205) describe como los valores de PIGF también tenían un significado pronóstico, mostrando un riesgo aumentado de presentar eventos adversos aquellos pacientes con valores elevados de PIGF a los 24 meses de seguimiento [RR: 1,45 (IC 95%: 1,16-1,83), p=0,001]. En el estudio de Heeschen (112) cuyo objetivo era determinar el valor pronóstico del PIGF, demostraron que en pacientes sin elevación de TnT cardíaca y con bajas concentraciones de PIGF y de sCD40L, el riesgo de presentar eventos cardíacos a los 30 días de seguimiento era significativamente menor en comparación con los pacientes con elevación de uno o dos de estos marcadores.

Debido a que el PIGF podría ser un marcador biológico de la estrategia de múltiples en pacientes con SCA, en el presente estudio hemos querido investigar el papel pronóstico que PIGF puede tener en la llegada al hospital de los pacientes

con dolor torácico sugestivo de isquemia. Aunque hay datos que sugieren que los valores de PIGF podrían representar una herramienta pronóstica en pacientes con dolor torácico y TnT-us negativa, sin embargo, el hallazgo de que los valores de PIGF sean similares en el grupo de pacientes con eventos y sin eventos, e incluso no exista AUC significativa para la predicción de eventos adversos, representa una limitación a su uso como marcador pronóstico.

En nuestro estudio, el PIGF no ha mostrado un papel en el pronóstico de los pacientes con SCA. Dentro de los pacientes con dolor torácico sugestivo de isquemia y con valores de Tn ultrasensible negativa, ni los marcadores inflamatorios ni los factores angiogénicos han mostrado implicación en el pronóstico de los pacientes.

La investigación básica en las últimas dos décadas ha identificado un gran número de moléculas implicadas en el proceso aterosclerótico, que han mejorado claramente nuestra comprensión de la patología subyacente y han demostrado estar asociados con eventos cardiovasculares futuros. La determinación de varias de estas moléculas puede llegar a ser útil para mejorar la estratificación del riesgo. Sin embargo, para la mayoría de estos biomarcadores la utilidad clínica aún no se ha establecido.

Por lo tanto, todavía tenemos un largo camino por recorrer hasta que la mayoría de las moléculas candidatas prometedoras hayan sido identificadas que pueden ayudar a los clínicos en la mejora de la predicción de las complicaciones clínicas relacionadas con la aterosclerosis.

Limitaciones

Este estudio se realizó a partir de una cohorte prospectiva de pacientes con dolor en el pecho reclutados de un solo centro. Al no disponer de una coronariografía de todos los pacientes es posible que algunos de los incluidos en el grupo de enfermedad coronaria no la tuvieran, y viceversa.

Debido a que la coceptina alcanza sus valores más elevados en las primeras horas tras el inicio del dolor torácico, con el fin de evitar confusiones con los resultados por esta cinética particular, sólo los pacientes que presentaron dolor torácico en los últimas 8 horas deberían de haberse incluido en el estudio.

Por último, el limitado número de pacientes en cada subgrupo hace que las estimaciones no sean tan precisas como nos hubiera gustado, particularmente en los que tienen un índice de riesgo bajo.

7. CONCLUSIONES

Conclusión 1:

- Los pacientes que acuden a urgencias por dolor torácico sugestivo de isquemia y con valores normales de troponina T ultrasensible no están exentos de riesgo de eventos en el seguimiento, poniendo de manifiesto la necesidad de una estrategia de estratificación de riesgo para este grupo de pacientes.
- En esta población, la diabetes, la frecuencia cardíaca máxima obtenida de la prueba de esfuerzo y la presencia de dos o más episodios de angina en las 24 horas previas al ingreso, han mostrado ser predictores del diagnóstico de angina inestable.
- La presencia de enfermedad coronaria previa en pacientes con dolor torácico y troponina T ultrasensible normal se asocia de forma independiente con la aparición de eventos adversos en el seguimiento.

Conclusión 2:

- En pacientes con angina inestable, la IL-6 y la copeptina ultrasensible presentan concentraciones séricas más elevadas respecto a los pacientes con dolor torácico sin evidencia de isquemia.
- La copeptina ultrasensible tiene un patrón de liberación distinto al resto de biomarcadores estudiados, mostrando un pico en las primeras horas tras la aparición de los síntomas sugestivos de isquemia aun cuando la troponina no ha elevado.
- Los valores de IL-6 fueron más elevados en pacientes mayores de 65 años, hipertensos y con tres o más factores de riesgo cardiovascular. Los valores de copeptina ultrasensible fueron más elevados en hombres. Para el PIGF, valores más elevados se presentaron en pacientes mayores de 65 años, hipertensos y no fumadores.

- La función renal es mejor en pacientes no hipertensos y en fumadores. Se observa una correlación negativa de los valores obtenidos de las ecuaciones de función renal con los valores de los biomarcadores.

Conclusión 3:

- Una estrategia multimarcador, definida por IL-6 y copeptina ultrasensible, mostró ser predictor independiente de diagnóstico de AI en nuestra población.

Conclusión 4:

- En pacientes con sospecha de SCA, únicamente la determinación de copeptina ultrasensible se asocia de forma independiente con la aparición de eventos adversos definidos como angina inestable, infarto ó muerte de cualquier causa.

8. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction--summary article: 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* 2002 Oct 2;40(7):1366-74.
- (2) Lindahl B. Multimarker approach for diagnosis of acute myocardial infarction: better answers need better questions. *Clin Chem* 2009 Jan;55(1):9-11.
- (3) Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010 Jun 10;362(23):2155-65.
- (4) Lee TH, Goldman L. Evaluation of the patient with acute chest pain. *N Engl J Med* 2000 Apr 20;342(16):1187-95.
- (5) McCarthy BD, Beshansky JR, D'Agostino RB, Selker HP. Missed diagnoses of acute myocardial infarction in the emergency department: results from a multicenter study. *Ann Emerg Med* 1993 Mar;22(3):579-82.
- (6) Graff LG, Dallara J, Ross MA, Joseph AJ, Itzcovitz J, Andelman RP, et al. Impact on the care of the emergency department chest pain patient from the chest pain evaluation registry (CHEPER) study. *Am J Cardiol* 1997 Sep 1;80(5):563-8.
- (7) Conti A, Paladini B, Toccafondi S, Magazzini S, Olivotto I, Galassi F, et al. Effectiveness of a multidisciplinary chest pain unit for the assessment of coronary syndromes and risk stratification in the Florence area. *Am Heart J* 2002 Oct;144(4):630-5.
- (8) Goodacre SW, Morris FM, Campbell S, Arnold J, Angelini K. A prospective, observational study of a chest pain observation unit in a British hospital. *Emerg Med J* 2002 Mar;19(2):117-21.
- (9) Roberts RR, Zalenski RJ, Mensah EK, Rydman RJ, Ciavarella G, Gussow L, et al. Costs of an emergency department-based accelerated diagnostic protocol vs hospitalization in patients with chest pain: a randomized controlled trial. *JAMA* 1997 Nov 26;278(20):1670-6.
- (10) Diamond GA. A clinically relevant classification of chest discomfort. *J Am Coll Cardiol* 1983 Feb;1(2 Pt 1):574-5.
- (11) Geleijnse ML, Elhendy A, Kasprzak JD, Rambaldi R, van Domburg RT, Cornel JH, et al. Safety and prognostic value of early dobutamine-atropine stress echocardiography in patients with spontaneous chest pain and a non-diagnostic electrocardiogram. *Eur Heart J* 2000 Mar;21(5):397-406.

- (12) Amsterdam EA, Kirk JD, Bluemke DA, Diercks D, Farkouh ME, Garvey JL, et al. Testing of low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010 Oct 26;122(17):1756-76.
- (13) Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation* 2000 Jun 6;101(22):2557-67.
- (14) Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de WF, 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 Nov 25;333(7578):1091.
- (15) Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, Rogers WJ, Schactman M, Thompson BW, et al. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. *Thrombolysis in Myocardial Ischemia. J Am Coll Cardiol* 1997 Jul;30(1):133-40.
- (16) Stone PH, Thompson B, Anderson HV, Kronenberg MW, Gibson RS, Rogers WJ, et al. Influence of race, sex, and age on management of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: The TIMI III registry. *JAMA* 1996 Apr 10;275(14):1104-12.
- (17) Castillo Moreno JA, Ramos Martin JL, Molina LE, Egea BS, Ortega BJ. [Usefulness of clinical profiling and exercise testing in the prognostic assessment of patients admitted with chest pain but without high-risk criteria]. *Rev Esp Cardiol* 2006 Jan;59(1):12-9.
- (18) Batter A. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (EHS-ACS) Presented at: European Society of Cardiology Scientific Sessions. Stockholm, Sweden. 2001.
- (19) Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000 Aug 16;284(7):835-42.
- (20) 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 Feb;23(3):223-9.
- (21) Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de WF, 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 Nov 25;333(7578):1091.
- (22) bu-Assi E, Garcia-Acuna JM, Pena-Gil C, Gonzalez-Juanatey JR. Validation of the GRACE risk score for predicting death within 6 months of follow-up in a contemporary cohort of patients with acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol* 2010 Jun;63(6):640-8.
- (23) bu-Assi E, Ferreira-Gonzalez I, Ribera A, Marsal JR, Cascant P, Heras M, et al. "Do GRACE (Global Registry of Acute Coronary events) risk scores still maintain their performance for predicting mortality in the era of contemporary management of acute coronary syndromes?". *Am Heart J* 2010 Nov;160(5):826-34.
- (24) Tang EW, Wong CK, Herbison P. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) hospital discharge risk score accurately predicts long-term mortality post acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2007 Jan;153(1):29-35.
- (25) Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E, Li J, Fox KA, Goodman SG, et al. Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. *PLoS One* 2009;4(11):e7947.
- (26) 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 necessarily better. *Eur Heart J* 2007 May;28(9):1072-8.
- (27) Zarauza J, Rodriguez-Lera MJ, Ceballos B, Piedra L, Dierssen T, Perez J. [Follow-up findings one year after discharge from a chest pain unit]. *Rev Esp Cardiol* 2003 Nov;56(11):1137-40.
- (28) Martinez-Selles M, Ortiz J, Estevez A, Andueza J, de MJ, Bueno H. A New Risk Score for Patients With a Normal or Non-Diagnostic ECG Admitted to a Chest Pain Unit. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2005 Jul;58(7):782-8.
- (29) Sanchis J, Bodi V, Nunez J, Bosch X, Heras M, Bonanad C, et al. Usefulness of pain presentation characteristics for predicting outcome in patients presenting to the hospital with chest pain of uncertain origin. *Emerg Med J* 2011 Oct;28(10):847-50.
- (30) Sanchis J, Bodi V, Nunez J, Nunez E, Bosch X, Pellicer M, et al. Identification of very low risk chest pain using clinical data in the emergency department. *Int J Cardiol* 2011 Aug 4;150(3):260-3.
- (31) Hess EP, Brison RJ, Perry JJ, Calder LA, Thiruganasambandamoorthy V, Agarwal D, et al. Development of a clinical prediction rule for 30-day cardiac events in emergency department patients with chest pain and possible acute coronary syndrome. *Ann Emerg Med* 2012 Feb;59(2):115-25.

- (32) Martinez-Selles M, Bueno H, Sacristan A, Estevez A, Ortiz J, Gallego L, et al. Chest pain in the emergency department: incidence, clinical characteristics, and risk stratification. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2008;61(9):953-9.
- (33) Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med* 1992 Jan 23;326(4):242-50.
- (34) Esper RJ, Nordaby RA, Vilarino JO, Paragano A, Cacharron JL, Machado RA. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovasc Diabetol* 2006;5:4.
- (35) Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation* 1994 Aug;90(2):775-8.
- (36) Griending KK, Alexander RW. Oxidative stress and cardiovascular disease. *Circulation* 1997 Nov 18;96(10):3264-5.
- (37) Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, Folco E. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. *Circ J* 2010 Feb;74(2):213-20.
- (38) Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001 Jul 17;104(3):365-72.
- (39) Galan A, Curoso A, Corominas A. [Value of troponins in acute coronary syndrome in patients with renal failure]. *Med Clin (Barc)* 2004 Oct 23;123(14):551-6.
- (40) Galan A, Curoso A, Corominas A. [Value of troponins in acute coronary syndrome in patients with renal failure]. *Med Clin (Barc)* 2004 Oct 23;123(14):551-6.
- (41) Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994 Jul;90(1):583-612.
- (42) 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 Sep;21(18):1502-13.
- (43) Apple FS, Wu AH, Jaffe AS. European Society of Cardiology and American College of Cardiology guidelines for redefinition of myocardial infarction: how to use existing assays clinically and for clinical trials. *Am Heart J* 2002 Dec;144(6):981-6.

-
- (44) Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, et al. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007 Nov 27;116(22):2634-53.
- (45) Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2010 Sep;31(18):2197-204.
- (46) Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, Jr., et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol* 2007 Aug 14;50(7):e1-e157.
- (47) Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, Jarausch J, Jaffe AS, Katus HA. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem* 2010 Feb;56(2):254-61.
- (48) Saenger AK, Beyrau R, Braun S, Cooray R, Dolci A, Freidank H, et al. Multicenter analytical evaluation of a high-sensitivity troponin T assay. *Clin Chim Acta* 2011 Apr 11;412(9-10):748-54.
- (49) Vasile VC, Saenger AK, Kroning JM, Jaffe AS. Biological and analytical variability of a novel high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem* 2010 Jul;56(7):1086-90.
- (50) Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009 Aug 27;361(9):858-67.
- (51) Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009 Aug 27;361(9):868-77.
- (52) Venge P, Johnston N, Lindahl B, James S. Normal plasma levels of cardiac troponin I measured by the high-sensitivity cardiac troponin I access prototype assay and the impact on the diagnosis of myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2009 Sep 22;54(13):1165-72.
- (53) Kavsak PA, Wang X, Ko DT, MacRae AR, Jaffe AS. Short- and long-term risk stratification using a next-generation, high-sensitivity research cardiac

troponin I (hs-cTnI) assay in an emergency department chest pain population. *Clin Chem* 2009 Oct;55(10):1809-15.

- (54) Melanson SE, Morrow DA, Jarolim P. Earlier detection of myocardial injury in a preliminary evaluation using a new troponin I assay with improved sensitivity. *Am J Clin Pathol* 2007 Aug;128(2):282-6.
- (55) Januzzi JL, Jr., Bamberg F, Lee H, Truong QA, Nichols JH, Karakas M, et al. High-sensitivity troponin T concentrations in acute chest pain patients evaluated with cardiac computed tomography. *Circulation* 2010 Mar 16;121(10):1227-34.
- (56) Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Clin Chem* 2007 Apr;53(4):552-74.
- (57) White HD. Higher sensitivity troponin levels in the community: what do they mean and how will the diagnosis of myocardial infarction be made? *Am Heart J* 2010 Jun;159(6):933-6.
- (58) Giannitsis E, Becker M, Kurz K, Hess G, Zdunek D, Katus HA. High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission. *Clin Chem* 2010 Apr;56(4):642-50.
- (59) Apple FS, Pearce LA, Smith SW, Kaczmarek JM, Murakami MM. Role of monitoring changes in sensitive cardiac troponin I assay results for early diagnosis of myocardial infarction and prediction of risk of adverse events. *Clin Chem* 2009 May;55(5):930-7.
- (60) Mueller M, Biener M, Vafaie M, Doerr S, Keller T, Blankenberg S, et al. Absolute and relative kinetic changes of high-sensitivity cardiac troponin T in acute coronary syndrome and in patients with increased troponin in the absence of acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2012 Jan;58(1):209-18.
- (61) Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N, et al. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA* 2001 Nov 21;286(19):2405-12.
- (62) Venge P, Lagerqvist B, Diderholm E, Lindahl B, Wallentin L. Clinical performance of three cardiac troponin assays in patients with unstable coronary artery disease (a FRISC II substudy). *Am J Cardiol* 2002 May 1;89(9):1035-41.

-
- (63) Bonaca M, Scirica B, Sabatine M, Dalby A, Spinar J, Murphy SA, et al. Prospective evaluation of the prognostic implications of improved assay performance with a sensitive assay for cardiac troponin I. *J Am Coll Cardiol* 2010 May 11;55(19):2118-24.
- (64) Lindahl B, Venge P, James S. The new high-sensitivity cardiac troponin T assay improves risk assessment in acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2010 Aug;160(2):224-9.
- (65) Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, et al. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009 Dec 24;361(26):2538-47.
- (66) James S, Armstrong P, Califf R, Simoons ML, Venge P, Wallentin L, et al. Troponin T levels and risk of 30-day outcomes in patients with the acute coronary syndrome: prospective verification in the GUSTO-IV trial. *Am J Med* 2003 Aug 15;115(3):178-84.
- (67) Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *Eur Heart J* 2011 Feb;32(4):404-11.
- (68) Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2000 Oct 19;343(16):1139-47.
- (69) Schieffer B, Schieffer E, Hilfiker-Kleiner D, Hilfiker A, Kovanen PT, Kaartinen M, et al. Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: potential implications for inflammation and plaque instability. *Circulation* 2000 Mar 28;101(12):1372-8.
- (70) Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation* 1994 Aug;90(2):775-8.
- (71) van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994 Jan;89(1):36-44.
- (72) Maier W, Altwegg LA, Corti R, Gay S, Hersberger M, Maly FE, et al. Inflammatory markers at the site of ruptured plaque in acute myocardial infarction: locally increased interleukin-6 and serum amyloid A but decreased C-reactive protein. *Circulation* 2005 Mar 22;111(11):1355-61.
- (73) Oudi ME, Aouni Z, Mazigh C, Khochkar R, Gazoueni E, Haouela H, et al. Homocysteine and markers of inflammation in acute coronary syndrome. *Exp Clin Cardiol* 2010;15(2):e25-e28.

- (74) 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 Nov 7;286(17):2107-13.
- (75) Armstrong EJ, Morrow DA, Sabatine MS. Inflammatory biomarkers in acute coronary syndromes: part I: introduction and cytokines. *Circulation* 2006 Feb 14;113(6):e72-e75.
- (76) Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, III, Criqui M, 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 Jan 28;107(3):499-511.
- (77) Fisman EZ, Benderly M, Esper RJ, Behar S, Boyko V, Adler Y, et al. Interleukin-6 and the risk of future cardiovascular events in patients with angina pectoris and/or healed myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2006 Jul 1;98(1):14-8.
- (78) Kilic T, Ural D, Ural E, Yumuk Z, Agacdiken A, Sahin T, et al. Relation between proinflammatory to anti-inflammatory cytokine ratios and long-term prognosis in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Heart* 2006 Aug;92(8):1041-6.
- (79) Kavsak PA, Ko DT, Newman AM, Palomaki GE, Lustig V, MacRae AR, et al. Risk stratification for heart failure and death in an acute coronary syndrome population using inflammatory cytokines and N-terminal pro-brain natriuretic peptide. *Clin Chem* 2007 Dec;53(12):2112-8.
- (80) 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 Nov 7;286(17):2107-13.
- (81) Beygui F, Silvain J, Pena A, Bellemain-Appaix A, Collet JP, Drexler H, et al. Usefulness of biomarker strategy to improve GRACE score's prediction performance in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome and low event rates. *Am J Cardiol* 2010 Sep 1;106(5):650-8.
- (82) Nickel CH, Bingisser R, Morgenthaler NG. The role of copeptin as a diagnostic and prognostic biomarker for risk stratification in the emergency department. *BMC Med* 2012;10:7.
- (83) Donald RA, Crozier IG, Foy SG, Richards AM, Livesey JH, Ellis MJ, et al. Plasma corticotrophin releasing hormone, vasopressin, ACTH and cortisol responses to acute myocardial infarction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994 Apr;40(4):499-504.

-
- (84) McAlpine HM, Morton JJ, Leckie B, Rumley A, Gillen G, Dargie HJ. Neuroendocrine activation after acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1988 Aug;60(2):117-24.
- (85) Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem* 2006 Jan;52(1):112-9.
- (86) Morgenthaler NG, Struck J, Jochberger S, Dunser MW. Copeptin: clinical use of a new biomarker. *Trends Endocrinol Metab* 2008 Mar;19(2):43-9.
- (87) Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998 Jul 30;339(5):321-8.
- (88) Itoi K, Jiang YQ, Iwasaki Y, Watson SJ. Regulatory mechanisms of corticotropin-releasing hormone and vasopressin gene expression in the hypothalamus. *J Neuroendocrinol* 2004 Apr;16(4):348-55.
- (89) Katan M, Christ-Crain M. The stress hormone copeptin: a new prognostic biomarker in acute illness. *Swiss Med Wkly* 2010;140:w13101.
- (90) Khan SQ, Dhillon OS, O'Brien RJ, Struck J, Quinn PA, Morgenthaler NG, et al. C-terminal provasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) study. *Circulation* 2007 Apr 24;115(16):2103-10.
- (91) Narayan H, Dhillon OS, Quinn PA, Struck J, Squire IB, Davies JE, et al. C-terminal provasopressin (copeptin) as a prognostic marker after acute non-ST elevation myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide II (LAMP II) study. *Clin Sci (Lond)* 2011 Jul;121(2):79-89.
- (92) Karakas M, Januzzi JL, Jr., Meyer J, Lee H, Schlett CL, Truong QA, et al. Copeptin does not add diagnostic information to high-sensitivity troponin T in low- to intermediate-risk patients with acute chest pain: results from the rule out myocardial infarction by computed tomography (ROMICAT) study. *Clin Chem* 2011 Aug;57(8):1137-45.
- (93) Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, Laule K, Freidank H, Morgenthaler NG, et al. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009 Jun 30;54(1):60-8.
- (94) Gu YL, Voors AA, Zijlstra F, Hillege HL, Struck J, Masson S, et al. Comparison of the temporal release pattern of copeptin with conventional biomarkers in acute myocardial infarction. *Clin Res Cardiol* 2011 Dec;100(12):1069-76.

- (95) Keller T, Tzikas S, Zeller T, Czyz E, Lillpopp L, Ojeda FM, et al. Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010 May 11;55(19):2096-106.
- (96) Eggers KM, Oldgren J, Nordenskjold A, Lindahl B. Diagnostic value of serial measurement of cardiac markers in patients with chest pain: limited value of adding myoglobin to troponin I for exclusion of myocardial infarction. *Am Heart J* 2004 Oct;148(4):574-81.
- (97) Chenevier-Gobeaux C, Freund Y, Claessens YE, Guerin S, Bonnet P, Doumenc B, et al. Copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction in emergency department. *Int J Cardiol* 2011 Nov 18.
- (98) Chenevier-Gobeaux C, Freund Y, Claessens YE, Guerin S, Bonnet P, Doumenc B, et al. Copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction in emergency department. *Int J Cardiol* 2011 Nov 18.
- (99) Meune C, Zuily S, Wahbi K, Claessens YE, Weber S, Chenevier-Gobeaux C. Combination of copeptin and high-sensitivity cardiac troponin T assay in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a pilot study. *Arch Cardiovasc Dis* 2011 Jan;104(1):4-10.
- (100) Potocki M, Reichlin T, Thalmann S, Zellweger C, Twerenbold R, Reiter M, et al. Diagnostic and prognostic impact of copeptin and high-sensitivity cardiac troponin T in patients with pre-existing coronary artery disease and suspected acute myocardial infarction. *Heart* 2012 Apr;98(7):558-65.
- (101) Giannitsis E, Kehayova T, Vafaie M, Katus HA. Combined testing of high-sensitivity troponin T and copeptin on presentation at prespecified cutoffs improves rapid rule-out of non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Chem* 2011 Oct;57(10):1452-5.
- (102) Voors AA, von HS, Anker SD, Hillege HL, Struck J, Hartmann O, et al. C-terminal provasopressin (copeptin) is a strong prognostic marker in patients with heart failure after an acute myocardial infarction: results from the OPTIMAAL study. *Eur Heart J* 2009 May;30(10):1187-94.
- (103) Kelly D, Squire IB, Khan SQ, Quinn P, Struck J, Morgenthaler NG, et al. C-terminal provasopressin (copeptin) is associated with left ventricular dysfunction, remodeling, and clinical heart failure in survivors of myocardial infarction. *J Card Fail* 2008 Nov;14(9):739-45.
- (104) Tentzeris I, Jarai R, Farhan S, Perkmann T, Schwarz MA, Jakl G, et al. Complementary role of copeptin and high-sensitivity troponin in predicting outcome in patients with stable chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011 Jul;13(7):726-33.

-
- (105) Hernandez-Romero D, Garcia-Salas JM, Lopez-Cuenca A, Perez-Berbel P, Puche C, Casas T, et al. High-sensitivity troponin T and copeptin in non-ST acute coronary syndromes: implications for prognosis and role of hsTnT and copeptin in non-STEACS. *ScientificWorldJournal* 2012;2012:578616.
- (106) Neuhold S, Huelsmann M, Strunk G, Stoiser B, Struck J, Morgenthaler NG, et al. Comparison of copeptin, B-type natriuretic peptide, and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure: prediction of death at different stages of the disease. *J Am Coll Cardiol* 2008 Jul 22;52(4):266-72.
- (107) Stoiser B, Mortl D, Hulsmann M, Berger R, Struck J, Morgenthaler NG, et al. Copeptin, a fragment of the vasopressin precursor, as a novel predictor of outcome in heart failure. *Eur J Clin Invest* 2006 Nov;36(11):771-8.
- (108) Tjwa M, Luttun A, Autiero M, Carmeliet P. VEGF and PlGF: two pleiotropic growth factors with distinct roles in development and homeostasis. *Cell Tissue Res* 2003 Oct;314(1):5-14.
- (109) Maglione D, Guerriero V, Viglietto G, li-Bovi P, Persico MG. Isolation of a human placenta cDNA coding for a protein related to the vascular permeability factor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991 Oct 15;88(20):9267-71.
- (110) Luttun A, Tjwa M, Moons L, Wu Y, ngelillo-Scherrer A, Liao F, et al. Revascularization of ischemic tissues by PlGF treatment, and inhibition of tumor angiogenesis, arthritis and atherosclerosis by anti-Flt1. *Nat Med* 2002 Aug;8(8):831-40.
- (111) Lu YF, Lu SZ, Chen YD. Relationship between serum vasoactive factors and plaque morphology in patients with non-ST-segment elevated acute coronary syndrome. *Chin Med J (Engl)* 2010 Jan 20;123(2):193-7.
- (112) Heeschen C, Dimmeler S, Fichtlscherer S, Hamm CW, Berger J, Simoons ML, et al. Prognostic value of placental growth factor in patients with acute chest pain. *JAMA* 2004 Jan 28;291(4):435-41.
- (113) Oemrawsingh RM, Lenderink T, Akkerhuis KM, Heeschen C, Baldus S, Fichtlscherer S, et al. Multimarker risk model containing troponin-T, interleukin 10, myeloperoxidase and placental growth factor predicts long-term cardiovascular risk after non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Heart* 2011 Jul;97(13):1061-6.
- (114) Markovic M, Ignjatovic S, Dajak M, Majkic-Singh N. Placental growth factor as short-term predicting biomarker in acute coronary syndrome patients with non-ST elevation myocardial infarction. *South Med J* 2010 Oct;103(10):982-7.

- (115) Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012 Oct;33(20):2551-67.
- (116) Giannitsis E, Kehayova T, Vafaie M, Katus HA. Combined testing of high-sensitivity troponin T and copeptin on presentation at prespecified cutoffs improves rapid rule-out of non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Chem* 2011 Oct;57(10):1452-5.
- (117) Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16(1):31-41.
- (118) Killip T, III, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967 Oct;20(4):457-64.
- (119) DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988 Sep;44(3):837-45.
- (120) Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., D'Agostino RB, Jr., Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 2008 Jan 30;27(2):157-72.
- (121) Llorens P, Sanchez M, Herrero P, Martin-Sanchez FJ, Pinera P, Miro O. The utility of copeptin in the emergency department for non-ST-elevation myocardial infarction rapid rule out: COPED-MIRRO study. *Eur J Emerg Med* 2014 Jun;21(3):220-9.
- (122) Chase M, Robey JL, Zogby KE, Sease KL, Shofer FS, Hollander JE. Prospective validation of the Thrombolysis in Myocardial Infarction Risk Score in the emergency department chest pain population. *Ann Emerg Med* 2006 Sep;48(3):252-9.
- (123) Greenland P, Knoll MD, Stamler J, Neaton JD, Dyer AR, Garside DB, et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA* 2003 Aug 20;290(7):891-7.
- (124) Brieger DB, Mak KH, White HD, Kleiman NS, Miller DP, Vahanian A, et al. Benefit of early sustained reperfusion in patients with prior myocardial infarction (the GUSTO-I trial). Global Utilization of Streptokinase and TPA for occluded arteries. *Am J Cardiol* 1998 Feb 1;81(3):282-7.
- (125) Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, Woolard RH, Feldman JA, Beshansky JR, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med* 2000 Apr 20;342(16):1163-70.

-
- (126) Diercks DB, Gibler WB, Liu T, Sayre MR, Storrow AB. Identification of patients at risk by graded exercise testing in an emergency department chest pain center. *Am J Cardiol* 2000 Aug 1;86(3):289-92.
- (127) Newby LK, Kaplan AL, Granger BB, Sedor F, Califf RM, Ohman EM. Comparison of cardiac troponin T versus creatine kinase-MB for risk stratification in a chest pain evaluation unit. *Am J Cardiol* 2000 Apr 1;85(7):801-5.
- (128) Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreyman G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 1997 Dec 4;337(23):1648-53.
- (129) Newby LK, Storrow AB, Gibler WB, Garvey JL, Tucker JF, Kaplan AL, et al. Bedside multimarker testing for risk stratification in chest pain units: The chest pain evaluation by creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I (CHECKMATE) study. *Circulation* 2001 Apr 10;103(14):1832-7.
- (130) Sanchis J, Bodi V, Llacer A, Nunez J, Consuegra L, Bosch MJ, et al. Risk stratification of patients with acute chest pain and normal troponin concentrations. *Heart* 2005 Aug;91(8):1013-8.
- (131) Sanchis J, Bodi V, Nunez J, Bertomeu-Gonzalez V, Gomez C, Bosch MJ, et al. New risk score for patients with acute chest pain, non-ST-segment deviation, and normal troponin concentrations: a comparison with the TIMI risk score. *J Am Coll Cardiol* 2005 Aug 2;46(3):443-9.
- (132) de Winter RJ. Risk stratification with cardiac troponin I in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2000 Nov 15;36(6):1824-6.
- (133) Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. The FRISC study group. *Circulation* 1996 May 1;93(9):1651-7.
- (134) Pollack CV, Jr., Sites FD, Shofer FS, Sease KL, Hollander JE. Application of the TIMI risk score for unstable angina and non-ST elevation acute coronary syndrome to an unselected emergency department chest pain population. *Acad Emerg Med* 2006 Jan;13(1):13-8.
- (135) Cohen M, Hawkins L, Greenberg S, Fuster V. Usefulness of ST-segment changes in greater than or equal to 2 leads on the emergency room electrocardiogram in either unstable angina pectoris or non-Q-wave myocardial infarction in predicting outcome. *Am J Cardiol* 1991 Jun 15;67(16):1368-73.
- (136) Nyman I, Areskog M, Areskog NH, Swahn E, Wallentin L. Very early risk stratification by electrocardiogram at rest in men with suspected unstable

- coronary heart disease. The RISC Study Group. *J Intern Med* 1993 Sep;234(3):293-301.
- (137) Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, Granger CB, Katus HA, Hamm CW, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators. *N Engl J Med* 1996 Oct 31;335(18):1333-41.
- (138) Lyon R, Morris AC, Caesar D, Gray S, Gray A. Chest pain presenting to the Emergency Department--to stratify risk with GRACE or TIMI? *Resuscitation* 2007 Jul;74(1):90-3.
- (139) Sanchis J, Bodi V, Nunez J, Nunez E, Bosch X, Pellicer M, et al. Identification of very low risk chest pain using clinical data in the emergency department. *Int J Cardiol* 2011 Aug 4;150(3):260-3.
- (140) Tello-Montoliu A, Marin F, Roldan V, Mainar L, Lopez MT, Sogorb F, et al. A multimarker risk stratification approach to non-ST elevation acute coronary syndrome: implications of troponin T, CRP, NT pro-BNP and fibrin D-dimer levels. *J Intern Med* 2007 Dec;262(6):651-8.
- (141) Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007 Nov 27;50(22):2173-95.
- (142) Mueller M, Biener M, Vafaie M, Doerr S, Keller T, Blankenberg S, et al. Absolute and relative kinetic changes of high-sensitivity cardiac troponin T in acute coronary syndrome and in patients with increased troponin in the absence of acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2012 Jan;58(1):209-18.
- (143) Fernandez-Real JM, Vayreda M, Richart C, Gutierrez C, Broch M, Vendrell J, et al. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Mar;86(3):1154-9.
- (144) Yamashita H, Shimada K, Seki E, Mokuno H, Daida H. Concentrations of interleukins, interferon, and C-reactive protein in stable and unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2003 Jan 15;91(2):133-6.
- (145) Ikeda U, Ito T, Shimada K. Interleukin-6 and acute coronary syndrome. *Clin Cardiol* 2001 Nov;24(11):701-4.
- (146) Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G, Altamura S, Caligiuri G, Monaco C, et al. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation* 1996 Sep 1;94(5):874-7.
- (147) Dosquet C, Weill D, Wautier JL. Cytokines and thrombosis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;25 Suppl 2:S13-S19.

-
- (148) Bhandari SS, Loke I, Davies JE, Squire IB, Struck J, Ng LL. Gender and renal function influence plasma levels of copeptin in healthy individuals. *Clin Sci (Lond)* 2009 Feb;116(3):257-63.
- (149) Lotze U, Lemm H, Heyer A, Muller K. Combined determination of highly sensitive troponin T and copeptin for early exclusion of acute myocardial infarction: first experience in an emergency department of a general hospital. *Vasc Health Risk Manag* 2011;7:509-15.
- (150) Staub D, Morgenthaler NG, Buser C, Breidhardt T, Potocki M, Noveanu M, et al. Use of copeptin in the detection of myocardial ischemia. *Clin Chim Acta* 2009 Jan;399(1-2):69-73.
- (151) Folli C, Consonni D, Spessot M, Salvini L, Velati M, Ranzani G, et al. Diagnostic role of copeptin in patients presenting with chest pain in the emergency room. *Eur J Intern Med* 2013 Mar;24(2):189-93.
- (152) Tello-Montoliu A, Patel JV, Lip GY. Angiogenin: a review of the pathophysiology and potential clinical applications. *J Thromb Haemost* 2006 Sep;4(9):1864-74.
- (153) Nakamura T, Funayama H, Kubo N, Yasu T, Kawakami M, Momomura S, et al. Elevation of plasma placental growth factor in the patients with ischemic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2009 Jan 9;131(2):186-91.
- (154) Javed U, Aftab W, Ambrose JA, Wessel RJ, Mouanoutoua M, Huang G, et al. Frequency of elevated troponin I and diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2009 Jul 1;104(1):9-13.
- (155) Giner-Caro JA, Caballero L, Casas-Pina T, Pastor-Perez F, Garrido-Bravo IP, Sanchez-Mas J, et al. High sensitive cardiac troponin T in the management of uncertain chest pain. *Int J Cardiol* 2013 Oct 9;168(4):4422-3.
- (156) deFilippi CR, Parmar RJ, Potter MA, Tocchi M. Diagnostic accuracy, angiographic correlates and long-term risk stratification with the troponin T ultra sensitive Rapid Assay in chest pain patients at low risk for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1998 Nov;19 Suppl N:N42-N47.
- (157) Daubert MA, Jeremias A. The utility of troponin measurement to detect myocardial infarction: review of the current findings. *Vasc Health Risk Manag* 2010;6:691-9.
- (158) Maisel A, Mueller C, Neath SX, Christenson RH, Morgenthaler NG, McCord J, et al. Copeptin helps in the early detection of patients with acute myocardial infarction: primary results of the CHOPIN trial (Copeptin Helps in the early detection Of Patients with acute myocardial INfarction). *J Am Coll Cardiol* 2013 Jul 9;62(2):150-60.

- (159) Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N, et al. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA* 2001 Nov 21;286(19):2405-12.
- (160) Galvani M, Ottani F, Ferrini D, Ladenson JH, Destro A, Baccos D, et al. Prognostic influence of elevated values of cardiac troponin I in patients with unstable angina. *Circulation* 1997 Apr 15;95(8):2053-9.
- (161) Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G, Caligiuri G, Rebuffi AG, Ginnetti F, et al. Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. *Circulation* 1999 Apr 27;99(16):2079-84.
- (162) Beygui F, Silvain J, Pena A, Bellemain-Appaix A, Collet JP, Drexler H, et al. Usefulness of biomarker strategy to improve GRACE score's prediction performance in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome and low event rates. *Am J Cardiol* 2010 Sep 1;106(5):650-8.
- (163) Kaski JC, Fernandez-Berges DJ, Consuegra-Sanchez L, Fernandez JM, Garcia-Moll X, Mostaza JM, et al. A comparative study of biomarkers for risk prediction in acute coronary syndrome-Results of the SIESTA (Systemic Inflammation Evaluation in non-ST-elevation Acute coronary syndrome) study. *Atherosclerosis* 2010 Oct;212(2):636-43.
- (164) Bogaty P, Boyer L, Simard S, Dauwe F, Dupuis R, Verret B, et al. Clinical utility of C-reactive protein measured at admission, hospital discharge, and 1 month later to predict outcome in patients with acute coronary disease. The RISCA (recurrence and inflammation in the acute coronary syndromes) study. *J Am Coll Cardiol* 2008 Jun 17;51(24):2339-46.
- (165) Lippi G, Montagnana M, Guidi GC. The clinical dilemma of positive results of high-sensitive troponin assays. *Am J Cardiol* 2009 May 1;103(9):1332.
- (166) Twerenbold R, Reichlin T, Reiter M, Muller C. High-sensitive cardiac troponin: friend or foe? *Swiss Med Wkly* 2011;141:w13202.
- (167) Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future. *J Am Coll Cardiol* 2006 Jul 4;48(1):1-11.
- (168) Koenig W, Khuseynova N. Biomarkers of atherosclerotic plaque instability and rupture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007 Jan;27(1):15-26.
- (169) Wu AH. Markers for early detection of cardiac diseases. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2005;240:112-21.

- (170) Apple FS, Pearce LA, Chung A, Ler R, Murakami MM. Multiple biomarker use for detection of adverse events in patients presenting with symptoms suggestive of acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2007 May;53(5):874-81.
- (171) Lenderink T, Heeschen C, Fichtlscherer S, Dimmeler S, Hamm CW, Zeiher AM, et al. Elevated placental growth factor levels are associated with adverse outcomes at four-year follow-up in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2006 Jan 17;47(2):307-11.
- (172) Apple FS, Pearce LA, Chung A, Ler R, Murakami MM. Multiple biomarker use for detection of adverse events in patients presenting with symptoms suggestive of acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2007 May;53(5):874-81.
- (173) Glaser R, Peacock WF, Wu AH, Muller R, Mockel M, Apple FS. Placental growth factor and B-type natriuretic peptide as independent predictors of risk from a multibiomarker panel in suspected acute coronary syndrome (Acute Risk and Related Outcomes Assessed With Cardiac Biomarkers [ARROW]) study. *Am J Cardiol* 2011 Mar 15;107(6):821-6.