

## Artículo original

## EpCAM y obstrucción microvascular en pacientes con un IAMCEST: estudio con resonancia magnética cardiaca



César Ríos-Navarro<sup>a</sup>, José Gavara<sup>a</sup>, Julio Núñez<sup>a,b,c,d</sup>, Elena Revuelta-López<sup>e</sup>, José V. Monmeneu<sup>f</sup>, María P. López-Lereu<sup>f</sup>, Elena de Dios<sup>c,d</sup>, Nerea Pérez-Solé<sup>a</sup>, José M. Vila<sup>a,g</sup>, Ricardo Oltra<sup>h</sup>, Francisco J. Chorro<sup>a,b,c,d</sup>, Antoni Bayés-Genís<sup>c,e</sup> y Vicente Bodi<sup>a,b,c,d,\*</sup>

<sup>a</sup>Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA, Valencia, España

<sup>b</sup>Departamento de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España

<sup>c</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

<sup>d</sup>Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España

<sup>e</sup>Instituto del Corazón, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

<sup>f</sup>Unidad de Resonancia Magnética Cardiovascular, Exploraciones Radiológicas Especiales (ERESA), Valencia, España

<sup>g</sup>Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España

<sup>h</sup>Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España

## Historia del artículo:

Recibido el 4 de diciembre de 2020

Aceptado el 15 de abril de 2021

On-line el 29 de junio de 2021

## Palabras clave:

Epithelial cell adhesion molecule

Obstrucción microvascular

Resonancia magnética cardiaca

Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** La obstrucción microvascular (OMV) se asocia negativamente con la estructura cardiaca y el pronóstico de los pacientes tras un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST). El factor *epithelial cell adhesion molecule* (EpCAM), implicado en la cohesión de las células epiteliales, está poco estudiado en el contexto de la OMV. Por ello, el objetivo de este estudio es evaluar en una cohorte de pacientes con IAMCEST la asociación entre la concentración de EpCAM circulante con la extensión de la OMV, determinada por resonancia magnética cardiaca (RMC), y la función sistólica en fases crónicas.

**Métodos:** Se incluyó prospectivamente a 106 pacientes con un primer IAMCEST tratados con angioplastia primaria percutánea. La concentración sérica de EpCAM se determinó 24 h tras la reperfusión coronaria. Se estudió a todos los pacientes mediante RMC a la semana y a los 6 meses del IAMCEST. Se evaluó la correlación entre los valores de EpCAM circulante con la OMV, los índices de función sistólica y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

**Resultados:** La media de edad de la cohorte era  $59 \pm 13$  años y el 76% eran varones. Se dicotomizó a los pacientes según la mediana de EpCAM (4,48 pg/ml). Se observó que los pacientes que tenían valores más bajos de EpCAM presentaban una mayor extensión de la OMV ( $p = 0,021$ ) y un mayor tamaño de infarto ( $p = 0,019$ ) en los estudios de RMC realizados 1 semana después del evento cardiovascular. Respecto a las variables de presentación, la concentración de EpCAM se asoció significativamente con la presencia de OMV en análisis de regresión logística binaria univariable (OR = 0,58; IC95%, 0,38-0,88;  $p = 0,011$ ) y multivariable (OR = 0,55; IC95%, 0,35-0,87;  $p = 0,010$ ). A pesar de que la OMV tiende a resolverse espontáneamente en fases crónicas, unos valores más bajos de EpCAM se correlacionaron con una peor función sistólica: fracción de eyección del ventrículo izquierdo deprimida ( $p = 0,009$ ) y mayor volumen telesistólico del ventrículo izquierdo ( $p = 0,043$ ).

**Conclusiones:** Tras un IAMCEST, la concentración de EpCAM circulante en fase aguda se asocia con la extensión de la OMV evaluada mediante RMC y con un peor remodelado ventricular en fase crónica.

© 2021 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Cardiología.

## EpCAM and microvascular obstruction in patients with STEMI: a cardiac magnetic resonance study

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** Microvascular obstruction (MVO) is negatively associated with cardiac structure and worse prognosis after ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). Epithelial cell adhesion molecule (EpCAM), involved in epithelium adhesion, is an understudied area in the MVO setting. We aimed to determine whether EpCAM is associated with the appearance of cardiac magnetic resonance (CMR)-derived MVO and long-term systolic function in reperfused STEMI.

**Methods:** We prospectively included 106 patients with a first STEMI treated with percutaneous coronary intervention, quantifying serum levels of EpCAM 24 hours postreperfusion. All patients underwent CMR imaging 1 week and 6 months post-STEMI. The independent correlation of EpCAM with MVO, systolic volume indices, and left ventricular ejection fraction was evaluated.

## Keywords:

Epithelial cell adhesion molecule

Microvascular obstruction

Cardiac magnetic resonance

ST-segment elevation myocardial infarction

\* Autor para correspondencia: Departamento de Cardiología, Hospital Clínico Universitario, Avda. Blasco Ibáñez 17, 46010 Valencia, España. Correo electrónico: [vicente.bodi@uv.es](mailto:vicente.bodi@uv.es) (V. Bodi).

**Results:** The mean age of the sample was  $59 \pm 13$  years and 76% were male. Patients were dichotomized according to median EpCAM (4.48 pg/mL). At 1-week CMR, lower EpCAM was related to extensive MVO ( $P = .021$ ) and larger infarct size ( $P = .019$ ). At presentation, EpCAM values were significantly associated with the presence of MVO in univariate (OR, 0.58; 95%CI, 0.38–0.88;  $P = .011$ ) and multivariate logistic regression models (OR, 0.55; 95%CI, 0.35–0.87;  $P = .010$ ). Although MVO tends to resolve at chronic phases, decreased EpCAM was associated with worse systolic function: reduced left ventricular ejection fraction ( $P = .009$ ) and higher left ventricular end-systolic volume ( $P = .043$ ).

**Conclusions:** EpCAM is associated with the occurrence of CMR-derived MVO at acute phases and long-term adverse ventricular remodeling post-STEMI.

© 2021 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Cardiología.

## Abreviaturas

EpCAM: *epithelial cell adhesion molecule*

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

OMV: obstrucción microvascular

RMC: resonancia magnética cardiaca

VI: ventrículo izquierdo

## INTRODUCCIÓN

La reperfusión coronaria, principalmente mediante técnicas percutáneas, disminuye notablemente la mortalidad tras un infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) reperfundido. A pesar de una completa reperfusión epicárdica, un número considerable de pacientes (30–50%) presenta una perfusión miocárdica anómala<sup>1,2</sup>. Este fenómeno se conoce como obstrucción microvascular (OMV) y se relaciona con afección de la estructura y la función cardíacas, así como con un peor pronóstico<sup>3,4</sup>.

Algunas de las variables de presentación del paciente son útiles para predecir la extensión de la OMV. De hecho, se ha elaborado una puntuación que incluye 4 factores predisponentes (retraso en la reperfusión, diabetes mellitus, clase Killip y elevación considerable del segmento ST en el electrocardiograma basal) para predecir una OMV<sup>5</sup>. No obstante, los biomarcadores solubles para predecir la extensión de la OMV son escasos, lo que resalta la necesidad crucial de nuevas moléculas para adquirir más conocimientos sobre la fisiopatología de la OMV y ofrecer nuevas alternativas terapéuticas.

Aunque son varios los mecanismos que actúan simultánea y secuencialmente en la fisiopatología de la OMV, las anomalías endoteliales, la menor densidad capilar y el aumento de la permeabilidad endotelial son particularmente importantes<sup>2,6,7</sup>. En este contexto, la *epithelial cell adhesion molecule* (EpCAM) se encuentra en la membrana basolateral de numerosas células epiteliales normales para mantener la cohesión entre las células y conservar la integridad epitelial<sup>8</sup>. A pesar de su prometedor papel en oncología<sup>9</sup>, no se ha demostrado la participación de esta molécula en el ámbito cardiovascular.

El objetivo de este estudio es explorar la relación entre la EpCAM circulante determinada 24 h después de la angioplastia percutánea y la OMV determinada mediante resonancia magnética cardiaca (RMC), así como con la estructura y la función cardíacas en los primeros 6 meses después del IAMCEST.

## MÉTODOS

### Población de estudio

Este estudio se llevó a cabo conforme a los principios relativos a la utilización de personas descritos en la Declaración de Helsinki, el

protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética local y todos los participantes firmaron el consentimiento informado.

Se incluyó prospectivamente a pacientes dados de alta entre julio de 2013 y diciembre de 2017, con los siguientes criterios de inclusión: pacientes con un primer IAMCEST, tal como se explica en las definiciones actuales<sup>10</sup>, tratados con angioplastia percutánea durante las 12 h posteriores al inicio del dolor torácico y estudiados mediante una RMC a la semana y a los 6 meses después del IAMCEST. Los criterios de exclusión fueron: muerte, reinfarcto o inestabilidad clínica durante los primeros 6 meses después del alta o cualquier contraindicación a la RMC.

### Pruebas con biomarcadores

Las muestras de sangre se aislaron 24 h después de la revascularización coronaria, se centrifugaron a 2.300 rpm durante 15 min y de inmediato se guardó el suero a  $-80^{\circ}\text{C}$  hasta la realización de nuevos análisis. La concentración sérica de EpCAM se determinó mediante las pruebas analíticas Olink CARDIOVASCULAR III (Olink Proteomics, Suecia). La tecnología de detección de anticuerpos PEA (*Proximity Extension Assay*) utilizada para el protocolo de Proseek Multiplex ya se ha descrito previamente<sup>11</sup> y en el [material adicional](#).

Se determinó la troponina T ultrasensible (ensayo Elecsys TnT, Roche Diagnostics, Suiza; umbral diagnóstico del infarto de miocardio  $> 14$  ng/ml) en el momento del ingreso, al cabo de 3 h y a intervalos de 6–8 h durante las primeras 24 h.

### Recuento leucocitario

Se determinó el número de linfocitos y eosinófilos ( $\times 1.000$  cél./ml) a la llegada del paciente y a las 12, 24, 48, 72 y 96 h tras la revascularización con una prueba comercial basada en las medidas citoquímicas de dispersión y absorción de la luz (sistema de hematología ADVIA 120, Siemens Diagnostics, Alemania).

### Estudios de resonancia magnética cardiaca

Se realizaron 2 estudios de RMC (unidad 1,5 T, Magnetom Sonata; Siemens, Alemania) a los 7 [5–8] días (RMC a la semana) y a los 196 [167–242] días (RMC a los 6 meses) del IAMCEST, conforme al protocolo del laboratorio<sup>12</sup> y las recomendaciones actuales. La realización y el análisis de todos los estudios estuvo a cargo de 2 cardiólogos especializados en RMC, con 15 años de experiencia, que utilizaron un *software* personalizado (QMASS MR 6.1.5, Medis, Países Bajos). Los datos de la RMC se registraron de manera prospectiva y se incluyeron de inmediato a la base de datos.

Puede consultarse más información sobre la obtención de la RMC, secuencias y cuantificación, en otros estudios<sup>12,13</sup> o en el [material adicional](#).

Ya se ha informado previamente de la variabilidad entre observadores a la hora de calcular los índices tradicionales de la RMC utilizada en el presente estudio, y esta es  $< 5\%$ <sup>12,13</sup>.

## Objetivos y seguimiento

Como objetivo primario de este estudio se eligió la OMV determinada mediante RMC al cabo de 1 semana.

Los objetivos secundarios fueron la relación entre la EpCAM determinada 24 h después de la angioplastia percutánea y la remodelación ventricular a largo plazo, como demuestran la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y el índice de volumen telesistólico del VI a los 6 meses.

## Análisis estadístico

Se comprobó la distribución normal de los datos con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Los valores continuos con distribución normal se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar de la media y se compararon con la prueba de la t de Student para datos emparejados y para datos independientes. Los datos no paramétricos se expresaron como la mediana [intervalo intercuartílico] y se compararon con la prueba de la U de Mann-Whitney. Los porcentajes de grupo se compararon con la prueba de la  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher, según correspondiera.

Se realizó un análisis de regresión logística multivariante aplicando el método de pasos hacia adelante para comprobar la relación entre las características basales y la presencia de OMV

**Tabla 1**  
Características basales, índices angiográficos y biomarcadores de toda la cohorte y de los pacientes con EpCAM por encima o por debajo de la mediana

	Todos los pacientes	EpCAM por debajo de la mediana (< 4,48 pg/ml)	EpCAM por encima de la mediana (> 4,48 pg/ml)	p
<b>Pacientes, n</b>	106	53	53	
<b>Características basales</b>				
Edad (años)	59 $\pm$ 13	58 $\pm$ 14	60 $\pm$ 12	0,303
Varones	81 (76)	46 (87)	35 (66)	0,012
Diabetes mellitus	22 (21)	13 (25)	9 (17)	0,338
Hipertensión	55 (52)	28 (53)	27 (51)	0,846
Dislipemia	48 (45)	20 (38)	28 (53)	0,119
Fumadores	66 (62)	31 (59)	35 (66)	0,423
Clase Killip				0,549
1	86 (81)	44 (83)	42 (79)	
2	15 (14)	8 (15)	7 (13)	
3	1 (1)	0 (0)	1 (2)	
4	4 (4)	1 (2)	3 (6)	
Tiempo hasta la reperusión (min)	200 [145-390]	188 [124-413]	210 [150-329]	0,827
Escala de riesgo GRACE	133 $\pm$ 35	130 $\pm$ 34	137 $\pm$ 37	0,286
Puntuación de riesgo de TIMI	2 [1-4]	2 [1-3]	3 [1-4]	0,433
<b>Índices angiográficos</b>				
Infarto anterior	54 (51)	28 (53)	26 (49)	0,698
Enfermedad multivascular	32 (60)	15 (28)	17 (32)	0,609
Grado de flujo TIMI antes de la ICP				0,248
0	66 (62)	38 (72)	28 (53)	
1	6 (6)	2 (4)	4 (8)	
2	7 (7)	2 (4)	5 (9)	
3	27 (25)	11 (21)	16 (30)	
Grado de flujo TIMI tras la ICP				0,574
0	0	0	0	
1	1 (1)	0	1 (2)	
2	9 (8)	5 (10)	4 (8)	
3	96 (91)	48 (90)	48 (90)	
<b>Biomarcadores</b>				
TnT-us	2.807 [1.433-5.140]	2.898 [1.706-5.429]	2.769 [624-3.979]	0,184
Número máximo de eosinófilos ( $\times 10^3$ cél./ml)	200 [157-300]	200 [140-300]	220 (165-305)	0,286
Número mínimo de eosinófilos ( $\times 10^3$ cél./ml)	30 [10-80]	30 [15-75]	30 [10-80]	0,954
Número máximo de linfocitos ( $\times 10^3$ cél./ml)	2.400 [1.905-3.495]	2.320 [1.920-3.410]	2.510 [1.900-3.515]	0,315
Número mínimo de linfocitos ( $\times 10^3$ cél./ml)	1.260 [970-1.612]	1.290 (990-1.635)	1.210 [940-1.590]	0,501
EpCAM (pg/ml)	4,5 $\pm$ 1,0	3,7 $\pm$ 0,5	5,3 $\pm$ 0,6	< 0,001

EpCAM: epithelial cell adhesion molecule; GRACE: Registro global de eventos coronarios agudos (Global Registry of Acute Coronary Events); ICP: intervención coronaria percutánea; TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction; TnT-us: troponina T ultrasensible. Los valores expresan n (%), media  $\pm$  desviación estándar o mediana [intervalo].

a la semana en todo el grupo de estudio. Todas las variables de entrada se introdujeron a la vez para obtener la *odds ratio* (OR) y su intervalo de confianza del 95% (IC95%) para las variables no asociadas de manera independiente con la OMV. Para el análisis de regresión multivariante, se eligieron todas las características basales. La EpCAM fue el único índice con relación independiente con la presencia de OMV a la semana.

La relación entre la EpCAM y los índices de RMC se estableció con las pruebas de correlación de Pearson o de Spearman según conviniese.

Se calculó la precisión de discriminación (estadístico c) de la EpCAM para predecir la OMV.

Se analizó la relación entre la EpCAM (pg/ml) y la OMV a la semana (porcentaje de masa del VI), entre la EpCAM (pg/ml) y el tamaño del infarto a la semana (porcentaje de masa del VI) y entre la EpCAM (pg/ml) y la presencia de hemorragia intramiocárdica a la semana (número de segmentos) con modelos de regresión lineal multivariantes aplicados a todo el grupo de estudio. Para los análisis de regresión multivariante, se eligieron todas las características basales como covariables para el ajuste. A continuación, se obtuvo un modelo reducido y simple con selección por pasos hacia atrás.

Las covariables incluidas en el modelo final para el tamaño del infarto a la semana fueron: infarto anterior, clasificación del flujo *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI) previo a la angioplastia percutánea, troponina T ultrasensible y número mínimo de linfocitos. En el caso de la OMV a la semana, en el modelo final se seleccionaron la clasificación del flujo TIMI antes de la angioplastia percutánea y la troponina T ultrasensible. En el caso de la hemorragia intramiocárdica a la semana, se incluyeron en el modelo final la diabetes mellitus, la clasificación del flujo TIMI tras la angioplastia percutánea, el infarto anterior y el tiempo transcurrido hasta la reperfusión.

A los 6 meses, se analizó la relación entre la EpCAM (pg/ml) y la FEVI (%) y entre la EpCAM (pg/ml) y el índice de volumen telesistólico del VI ( $\text{ml/m}^2$ ) con modelos de regresión lineal multivariantes. Todas las características basales se eligieron como

covariables para el ajuste. A continuación, se obtuvo un modelo reducido y simple con selección por pasos hacia atrás.

Las covariables incluidas en el modelo final para la FEVI a los 6 meses fueron: infarto anterior, clasificación del flujo TIMI antes de la angioplastia percutánea, número mínimo de linfocitos y troponina T ultrasensible. En el caso del índice de volumen telesistólico del VI a los 6 meses, se incluyeron en el modelo final el número mínimo de linfocitos y la troponina T ultrasensible.

Se consideró que había significación estadística con valores bilaterales de  $p < 0,05$ . En todo momento se utilizó el paquete estadístico SPSS (versión 15.0, SPSS Inc., Estados Unidos) y STATA (versión 9.0, StataCorp, Estados Unidos).

## RESULTADOS

Con los criterios de inclusión, se incluyó prospectivamente a 127 pacientes consecutivos dados de alta entre julio de 2013 y diciembre de 2017. Los criterios de exclusión fueron: muerte ( $n = 2$ ), reinfarto ( $n = 4$ ) o inestabilidad clínica ( $n = 4$ ) durante los primeros 6 meses después del alta o cualquier contraindicación a la RMC ( $n = 11$ ). El grupo final del estudio constó de 106 pacientes con IAMCEST. El diagrama de flujo de los pacientes del estudio se presenta en la [figura 1 del material adicional](#).

La media de edad de la muestra era  $59 \pm 13$  años y 81 pacientes (76%) eran varones. La localización anatómica del infarto fue anterior en 54 pacientes (51%) y la clase de Killip fue  $\geq$  II en 20 (19%). En la RMC realizada a la semana, la OMV media fue del 0% (0-2,3) de la masa del VI y la FEVI media fue del  $53\% \pm 11\%$ .

### Relación entre la EpCAM y la extensión de la OMV a la semana

Se cuantificó la concentración sérica de EpCAM al cabo de 24 h de la reperfusión y la mediana fue de 4,48 pg/ml. En la [tabla 1](#) se presentan las características basales de los pacientes con valores de EpCAM por debajo y por encima de la mediana, y se constata un

**Tabla 2**

Características de las RMC de toda la cohorte y de los pacientes con EpCAM por encima o por debajo de la mediana

	Todos los pacientes	EpCAM por debajo de la mediana (< 4,48 pg/ml)	EpCAM por encima de la mediana (> 4,48 pg/ml)	p
<b>Pacientes, n</b>	106	53	53	
<b>RMC a la semana</b>				
FEVI (%)	$53 \pm 11$	$51 \pm 12$	$55 \pm 11$	0,087
Índice de volumen telediastólico del VI ( $\text{ml/m}^2$ )	$77 \pm 17$	$77 \pm 18$	$76 \pm 17$	0,810
Índice de volumen telesistólico del VI ( $\text{ml/m}^2$ )	$37 \pm 14$	$38 \pm 14$	$36 \pm 15$	0,399
Masa del VI ( $\text{g/m}^2$ )	$78 \pm 15$	$79 \pm 16$	$76 \pm 13$	0,195
Edema (% de masa del VI)	$30 \pm 16$	$33 \pm 15$	$28 \pm 16$	0,088
OMV (% de masa del VI)	0 [0-2,3]	0,7 [0-4,2]	0 [0-1,5]	0,021
Tamaño de infarto (% de masa del VI)	$20 \pm 14$	$24 \pm 15$	$17 \pm 12$	0,019
Índice de recuperación miocárdica (%)	$31 \pm 28$	$30 \pm 27$	$33 \pm 29$	0,649
Hemorragia intramiocárdica (número de segmentos)	0 [0-2]	0 [0-2]	0 [0-0,8]	0,010
<b>RMC a los 6 meses</b>				
FEVI (%)	$58 \pm 12$	$55 \pm 13$	$61 \pm 10$	0,009
Índice de volumen telediastólico del VI ( $\text{ml/m}^2$ )	$76 \pm 20$	$77 \pm 23$	$74 \pm 17$	0,414
Índice de volumen telesistólico del VI ( $\text{ml/m}^2$ )	$33 \pm 17$	$36 \pm 20$	$30 \pm 13$	0,043
Masa del VI ( $\text{g/m}^2$ )	$71 \pm 17$	$71 \pm 16$	$71 \pm 17$	0,957
OMV (% de masa del VI)	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0,658
Tamaño de infarto (% de masa del VI)	$17 \pm 11$	$17 \pm 12$	$17 \pm 10$	0,885

EpCAM: *epithelial cell adhesion molecule*; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; OMV: obstrucción microvascular; RMC: resonancia magnética cardiaca; VI: ventrículo izquierdo.

Los valores expresan número absoluto, media  $\pm$  desviación estándar o mediana [intervalo].

**Tabla 3**

Predictores de OMV a la semana: análisis univariante y multivariante

	Análisis univariante		Análisis multivariante	
	Odds ratio (IC95%)	p	Odds ratio (IC95%)	p
Edad	0,99 (0,96-1,02)	0,404	0,95 (0,88-1,03)	0,678
Sexo masculino	0,78 (0,31-1,96)	0,605	0,42 (0,10-1,81)	0,181
Diabetes mellitus	2,07 (0,79-5,47)	0,141	3,18 (0,56-18,03)	0,263
Hipertensión	1,65 (0,76-3,56)	0,205	1,09 (0,31-3,85)	0,481
Dislipemia	0,76 (0,35-1,65)	0,488	1,13 (0,33-3,85)	0,892
Fumador	0,83 (0,38-1,82)	0,632	0,50 (0,14-1,80)	0,477
Clase Killip	0,74 (0,41-1,36)	0,335	0,71 (0,17-2,93)	0,956
Tempo hasta la reperfusión	1,0 (0,99-1,00)	0,311	1 (0,99-1,002)	0,646
Escala de riesgo GRACE	1,0 (0,99-1,01)	0,970	1,02 (0,99-1,05)	0,501
Puntuación de riesgo TIMI	0,96 (0,80-1,14)	0,609	0,74 (0,45-1,21)	0,991
Infarto anterior	1,52 (0,71-3,29)	0,283	1,29 (0,37-4,55)	0,566
Enfermedad multivascular	0,68 (0,29-1,60)	0,380	0,47 (0,13-1,68)	0,344
Grado de flujo TIMI antes de la ICP	0,73 (0,52-1,00)	0,049	0,66 (0,42-1,04)	0,057
Grado de flujo TIMI tras la ICP	0,80 (0,25-2,52)	0,702	0,64 (0,14-2,91)	0,879
TnT-us	1,00 (1,00-1,00)	0,215	1 (0,99-1,01)	0,339
Número máximo de eosinófilos	1,00 (0,99-1,00)	0,788	1,003 (0,99-1,007)	0,340
Número mínimo de eosinófilos	0,99 (0,98-1,00)	0,040	0,99 (0,98-1,005)	0,055
Número máximo de linfocitos	1,00 (1,00-1,00)	0,397	1 (0,99-1,001)	0,743
Número mínimo de linfocitos	0,99 (0,99-1,00)	0,116	1 (0,99-1,001)	0,170
EpCAM (pg/ml)	0,58 (0,38-0,88)	0,011	0,56 (0,35-0,87)	0,010

EpCAM: *epithelial cell adhesion molecule*; GRACE: Registro global de eventos coronarios agudos (*Global Registry of Acute Coronary Events*); IC95%: intervalo de confianza del 95%; ICP: intervención coronaria percutánea; OMV: obstrucción microvascular; TIMI: *Thrombolysis in Myocardial Infarction*; TnT-us: troponina T ultrasensible.

mayor número de varones que de mujeres con cifras de EpCAM circulante por debajo de la mediana.

Con respecto a las variables de las imágenes obtenidas mediante RMC a la semana, los pacientes con una concentración de EpCAM por debajo de la mediana presentaron mayores valores de OMV (0,7 [0-4,2] frente a 0 [0-1,5];  $p = 0,021$ ), tamaño del infarto ( $24 \pm 15$  frente a  $17 \pm 12$ ;  $p = 0,019$ ) y hemorragia intramiocárdica (0 [0-2] frente a 0 [0-0,8];  $p = 0,01$ ) (tabla 2).

En un análisis univariante, la EpCAM (OR = 0,58; IC95%, 0,38-0,88;  $p = 0,011$ ), la clasificación del flujo TIMI antes de la angioplastia percutánea (OR = 0,73; IC95%, 0,52-1,00;  $p = 0,049$ ) y el número mínimo de eosinófilos (OR = 0,99; IC95%, 0,98-1,00;  $p = 0,040$ ) se relacionaron significativamente con la presencia de OMV. No obstante, cuando se incluyeron todas las variables clínicas basales en un modelo de regresión logística multivariante, solo la concentración de EpCAM se relacionó de manera independiente con la OMV (OR = 0,55; IC95%, 0,35-0,87;  $p = 0,010$ ) (tabla 3). Además, se constató una precisión de discriminación significativa de la EpCAM para predecir la OMV (estadístico  $c = 0,65$ ; IC95%, 0,54-0,75;  $p = 0,01$ ) (figura 1A). En la tabla 1 del material adicional y tabla 2 del material adicional, respectivamente, se muestran las características basales y de la RMC según la presencia de OMV en la RMC realizada 1 semana después.

### Remodelación del ventrículo izquierdo a los 6 meses

En la fase crónica (6 meses), se detectó un aumento de la FEVI ( $58 \pm 12\%$  frente a  $53 \pm 11\%$ ;  $p < 0,001$ ) y una disminución del índice de volumen telesistólico del VI ( $33 \pm 17$  frente a  $37 \pm 14$  ml/m<sup>2</sup>;  $p = 0,007$ ) y el tamaño del infarto ( $17 \pm 11\%$  frente a  $20 \pm 14\%$ ;  $p = 0,001$ ) respecto a las características basales. En cambio, no se observaron diferencias en el índice de volumen telediastólico medio del VI ( $76 \pm 20$  frente a  $77 \pm 17$  ml/m<sup>2</sup>;  $p = 0,932$ ). La OMV y la hemorragia intramiocárdica prácticamente habían desaparecido en todos los pacientes a los 6 meses.

En cuanto a las variables de las imágenes de RMC obtenidas a los 6 meses, los pacientes con una concentración de EpCAM por debajo de la mediana presentaban valores de FEVI inferiores ( $55 \pm 13\%$  frente a  $61 \pm 10\%$ ;  $p = 0,009$ ) y valores más altos del índice de volumen telesistólico del VI ( $36 \pm 20$  frente a  $30 \pm 13$  ml/m<sup>2</sup>;  $p = 0,043$ ) (tabla 2). La FEVI a los 6 meses (OR = 1,05; IC95%, 1,01-1,09;  $p = 0,012$ ) y el índice de volumen telesistólico del VI a los 6 meses (OR = 0,97; IC95%, 0,95-0,99;  $p = 0,048$ ) se relacionaron de manera significativa con una concentración baja de EpCAM.

### Efecto ajustado de EpCAM a corto y largo plazo en la estructura y la función cardíacas

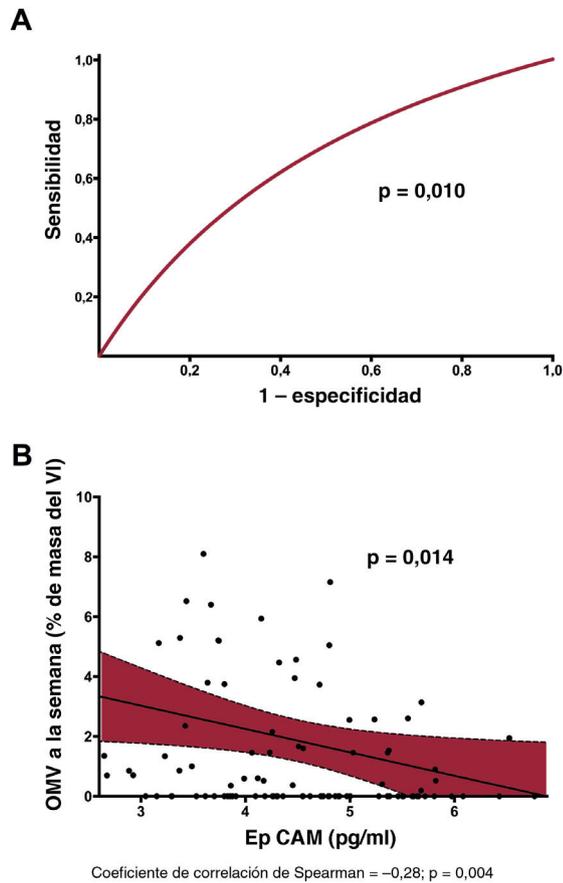
Tras el ajuste multivariante con todas las características basales, la concentración sérica de EpCAM siguió relacionándose de manera inversa y significativa con la OMV ( $p = 0,014$ ) (figura 1B), el tamaño del infarto ( $p = 0,113$ ) (figura 2A) y la hemorragia intramiocárdica ( $p = 0,004$ ) (figura 2B) observados 1 semana después. También se observó significativa una relación positiva entre la concentración sérica de EpCAM y la FEVI a los 6 meses ( $p = 0,017$ ) (figura 2C) y una relación negativa con el índice de volumen telesistólico del VI a los 6 meses ( $p = 0,033$ ) (figura 2D).

### DISCUSIÓN

El resultado principal de este estudio es la relación de los valores de EpCAM circulante con la OMV determinada mediante RMC a la semana y los índices de remodelación del VI a largo plazo en una cohorte de pacientes con un primer IAMCEST.

### Obstrucción microvascular

En el IAMCEST reperfundido, pueden tener lugar alteraciones de la microcirculación en más del 50% de los pacientes<sup>1,2</sup>. Este



**Figura 1.** Valor predictivo y relación de la EpCAM con respecto a la OMV al cabo de 1 semana. A: se constató una precisión significativa en la discriminación de la EpCAM (estadístico c) para predecir la OMV. B: tras ajustar las características basales, se observó una relación negativa entre la EpCAM y la OMV a la semana en el grupo de estudio. EpCAM: *epithelial cell adhesion molecule*; OMV: obstrucción microvascular; VI: ventrículo izquierdo.

fenómeno se conoce como OMV y tiene efectos dañinos en la estructura y el pronóstico, tales como un mayor tamaño del infarto, una función sistólica más reducida, menos recuperación contráctil y una remodelación más adversa<sup>3,4</sup>. En cuanto al pronóstico, según un metanálisis reciente, la presencia de OMV aumenta el riesgo de muerte a 2 años, el reinfarcto y la insuficiencia cardíaca<sup>14</sup>. En conjunto, la OMV tiene consecuencias adversas en la estructura y el pronóstico.

En las últimas 2 décadas se han visto avances importantes en la detección de la OMV, que van desde predictores puramente clínicos (clase Killip, retraso en la reperfusión, presencia de diabetes mellitus y elevación considerable del segmento ST en el electrocardiograma inicial)<sup>5</sup>, pasando por marcadores fáciles de conseguir (número de leucocitos)<sup>15,16</sup> y parámetros invasivos, a la aparición de las modernas técnicas de imagen no invasivas<sup>1,17,18</sup>. No obstante, la RMC con realce tardío de gadolinio es actualmente la técnica más fiable para determinar la presencia y la extensión de la OMV, que se define como las regiones dentro del núcleo de un área infartada hiperrealzada sin fijación de contraste<sup>1,5</sup>.

Según los datos del presente estudio, el número mínimo de eosinófilos, pero no la clase Killip, la presencia de diabetes y el número de linfocitos se relacionaron con la extensión de la OMV determinada mediante RMC al cabo de 1 semana (tabla 1 del material adicional). Aunque se han descrito otras variables iniciales para establecer correlación con la aparición de OMV, esto no pudo confirmarse en la cohorte del presente estudio debido al pequeño tamaño muestral.

## Biomarcadores circulantes asociados con obstrucción microvascular

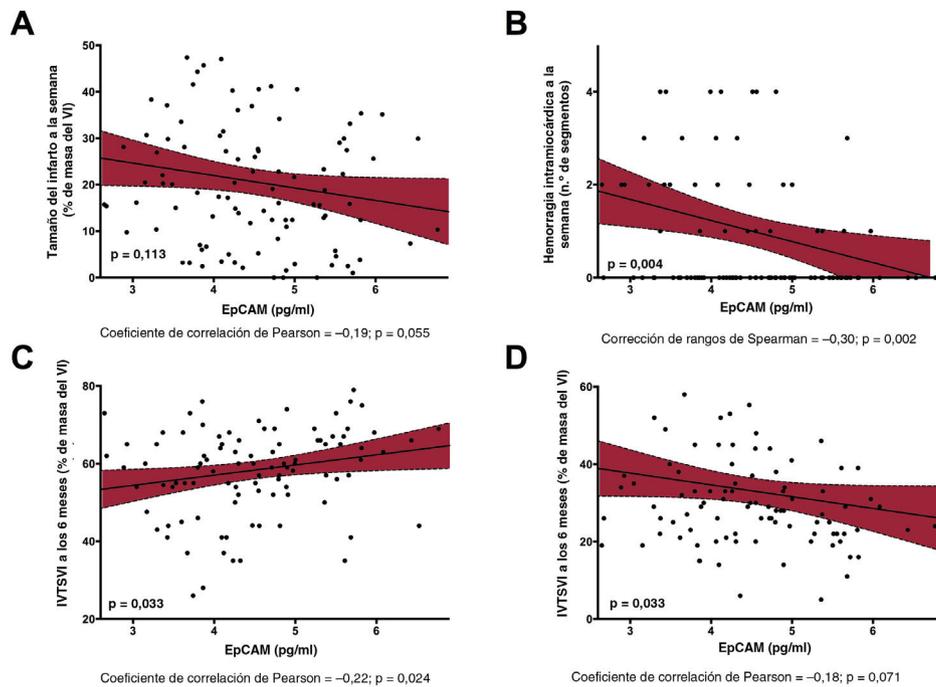
En los últimos años, se han hecho avances importantes en el ámbito de la fisiopatología y el diagnóstico de la OMV, aunque no hay estudios suficientes sobre el valor predictivo de los biomarcadores séricos en la detección y la cuantificación de la OMV. En algunos estudios se ha determinado correlación entre biomarcadores inespecíficos (troponina T ultrasensible, lactato deshidrogenasa y péptidos natriuréticos, entre otros) y la OMV determinada mediante RMC<sup>19,20</sup>. Aunque en la cohorte del presente estudio se detectó una correlación positiva entre la troponina T ultrasensible y la extensión de la OMV a la semana (tabla 1 del material adicional), este biomarcador universal no se relacionó de manera significativa con la OMV en los modelos de regresión logística univariante o multivariante. Sin embargo, ninguno de estos marcadores está involucrado exclusivamente en la fisiopatología de la OMV. Así pues, es preciso investigar los biomarcadores relacionados específicamente con la fisiopatología de esta complicación.

Aunque la OMV es un fenómeno multifactorial, con varios mecanismos que actúan a la vez y en secuencia en la patogénesis de la OMV<sup>2</sup>, las células endoteliales desempeñan un papel decisivo. En el contexto del IAMCEST reperfundido, se ha constatado que las alteraciones endoteliales, en concreto la disminución de la densidad capilar miocárdica inmediatamente después de iniciarse la isquemia, el aumento de la permeabilidad endotelial debido a la inflamación repentina y la pérdida de las uniones entre celulares endoteliales causantes del edema intersticial son factores importantes en la escasa microvascularización cardíaca posterior al IAMCEST<sup>6,7,21</sup>. Puesto que el endotelio participaría de manera activa en la fisiopatología de la OMV, el objetivo es determinar si los biomarcadores involucrados específicamente en la integridad endotelial se relacionan con la presencia de OMV determinada mediante RMC y la estructura cardíaca resultante en el IAMCEST reperfundido.

## Relación independiente de la EpCAM con la OMV tras un IAMCEST reperfundido

En condiciones fisiológicas, las células endoteliales controlan la difusión de los nutrientes y el oxígeno, la coagulación, la migración de los leucocitos y la activación de las plaquetas. No obstante, su disociación podría tener efectos dañinos, como edema, extravasación eritrocitaria y leucocitaria y alteración de la hemostasia vascular<sup>22</sup>. En la estructura endotelial y la comunicación intervienen las uniones intercelulares comunicantes y las uniones de anclaje o adherentes estrechas. La EpCAM, una glucoproteína superficial transmembrana de tipo I, se encuentra en la membrana basolateral de muchas células epiteliales normales<sup>8,23</sup>. Esta proteína está muy relacionada con la aparición de cáncer por su sobreexpresión en las células neoplásicas. En varios estudios se ha indicado la asociación de la expresión aumentada de EpCAM con metástasis en los tumores epiteliales y la corta supervivencia de los pacientes<sup>9</sup>. En efecto, actualmente existen algunos ensayos clínicos que trabajan con una amplia variedad de carcinomas para evaluar la eficacia de los anticuerpos bloqueadores dirigidos contra EpCAM (adecatumumab o edrecolomab) en monoterapia o tratamiento de combinación.

Que se sepa, este es el primer estudio que evalúa la función de la EpCAM en el ámbito cardiovascular. Según los datos del presente estudio, la menor expresión de EpCAM se relaciona de manera significativa con mayor OMV a la semana, así como con función sistólica reducida a largo plazo.



**Figura 2.** Asociación entre la EpCAM y el tamaño del infarto y entre la EpCAM y la hemorragia intramiocárdica a la semana y entre la EpCAM y la FEVI y la EpCAM y la IVTSVI a los 6 meses. En un análisis de regresión lineal multivariante, se observó una relación negativa entre la EpCAM y el tamaño del infarto (A) y entre la EpCAM y la hemorragia intramiocárdica a la semana (B) y una relación positiva entre la EpCAM y la FEVI (C) y entre la EpCAM y el IVTSVI a los 6 meses (D) del IAMCEST. EpCAM: *epithelial cell adhesion molecule*; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IAMCEST: infarto de miocardio con elevación del segmento ST; IVTSVI: índice de volumen telesistólico del ventrículo izquierdo; VI: ventrículo izquierdo.

### Possible interferencia de la EpCAM en la OMV por el estímulo de la angiogénesis

Se ha observado que la angiogénesis participa en la reparación de la OMV. Varios estudios realizados con modelos clínicos y experimentales han destacado la rápida sobreexpresión, tanto en suero como en el miocardio infartado, de los marcadores proangiogénicos<sup>7,24–26</sup>. De hecho, los estudios experimentales dirigidos a estimular la angiogénesis han dado como resultado una mayor densidad microvascular, un tamaño del infarto reducido y una función sistólica conservada<sup>7,27,28</sup>.

Se ha demostrado que la EpCAM participa en la estimulación de la angiogénesis en distintos contextos. Primero, en una cohorte de 98 muestras de glioma, la sobreexpresión de la EpCAM se relacionó con la malignidad del tumor y la angiogénesis, como demuestra la densidad de microvasos aumentada<sup>29</sup>. Segundo, en el cáncer de mama parece que la EpCAM estimula la invasión cancerígena, ya que la eliminación concreta de esta molécula lleva a una menor formación de vasos, probablemente por su interferencia con la interleucina 8<sup>30</sup>. Por último, en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, se ha observado una relación positiva entre 2 moléculas proangiogénicas (factor de crecimiento endotelial vascular y angiopoyetina-2) y la EpCAM<sup>31</sup>. Conforme a estos resultados previos, podría hipotetizarse que la EpCAM estimula la angiogénesis en el miocardio infartado, lo que daría como resultado una disminución de la OMV y una mejor remodelación ventricular. No obstante, se requiere seguir investigando tanto en el laboratorio como a pie de cama para corroborar esta cuestión.

Aunque este nuevo biomarcador podría incorporarse al arsenal terapéutico para detectar pronto la OMV en los pacientes con IAMCEST, no era este el objetivo del estudio. Son precisos otros estudios con una cohorte más grande de pacientes con IAMCEST para confirmar la importancia de la concentración de EpCAM en la presencia de OMV, así como su función específica en la disfunción microvascular.

### Limitaciones del estudio

Este estudio debería interpretarse en el contexto de determinadas limitaciones. Primero, como estudio observacional, no puede descartarse el sesgo de selección o los factores de confusión no medidos; segundo, la ausencia de mediciones sucesivas impide evaluar la significación de los cambios dinámicos en la EpCAM circulante a lo largo del tiempo. Por último, el tamaño del infarto, la OMV y el edema se cuantificaron mediante planimetría manual y hay algunas discrepancias en lo que respecta a la reproducibilidad de esta técnica.

### CONCLUSIONES

Este estudio ilustra por primera vez que los valores de EpCAM circulante tras un IAMCEST reperfundido se relacionan con la OMV determinada mediante RMC en las fases agudas y la remodelación ventricular adversa a largo plazo. Aunque se requieren más estudios para corroborar los resultados, estos hallazgos contribuyen a comprender mejor la fisiopatología de la OMV y podrían servir para evaluar bioquímicamente la extensión de la OMV.

### FINANCIACIÓN

Este estudio recibió financiación del Instituto de Salud Carlos III y de los Fondos Europeos de Desarrollo Regional FEDER (subvenciones PI17/01836, PI20/00637 y CIBERCV16/11/00486, y un contrato de posgrado FI18/00320 a C. Ríos-Navarro).

### CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

C. Ríos-Navarro y J. Gavara contribuyeron por igual en la investigación. C. Ríos-Navarro llevó a cabo la investigación,

compiló los datos, hizo el análisis, escribió el artículo y revisó el manuscrito final. J. Gavara llevó a cabo la investigación, compiló los datos, hizo el análisis, escribió el artículo y revisó el manuscrito final. J. Núñez concibió y diseñó el análisis, compiló los datos y revisó el manuscrito final. E. Revuelta-López llevó a cabo la investigación, compiló los datos y revisó el manuscrito final. J.V. Monmeneu llevó a cabo la investigación, compiló los datos y revisó el manuscrito final. M.P. López-Lereu llevó a cabo la investigación, compiló los datos y revisó el manuscrito final. E. de Dios llevó a cabo la investigación, compiló los datos y revisó el manuscrito final. N. Pérez-Solé llevó a cabo la investigación, compiló los datos y revisó el manuscrito final. J.M. Vila compiló los datos y revisó el manuscrito final. R. Oltra compiló los datos y revisó el manuscrito final. F.J. Chorro compiló los datos, obtuvo la financiación y revisó el manuscrito final. A. Bayés-Genís concibió y diseñó el análisis, obtuvo la financiación, redactó el artículo preliminar y revisó el manuscrito final. V. Bodí concibió y diseñó el análisis, obtuvo la financiación, redactó el artículo preliminar y revisó el manuscrito final.

### ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La OMV se relaciona con un peor pronóstico después del IAMCEST. La OMV es un fenómeno multifactorial en el que las células endoteliales tienen una importancia crucial. La EpCAM participa en la fisiología del endotelio y se ha estudiado poco su participación en las enfermedades cardiovasculares. Es crucial estudiar la EpCAM como factor de predicción de la OMV generalizada para conocer mejor su fisiopatología y ofrecer nuevas alternativas terapéuticas.

### ¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Los valores de EpCAM circulante a las 24 h de una revascularización coronaria se relacionan de forma negativa con la OMV determinada mediante RMC a la semana. Los valores de EpCAM más altos también se relacionan con índices de remodelación del VI a largo plazo, como demuestran una FEVI reducida y el aumento de volumen telesistólico del VI. Se trata de resultados preliminares y serán necesarios más estudios para confirmar que la EpCAM es un biomarcador y, con el tiempo, una diana biológica en la fisiopatología del IAMCEST.

### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no declaran ninguno.

### ANEXO. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.04.007>

### BIBLIOGRAFÍA

- Niccoli G, Scalone G, Lerman A, Crea F. Coronary microvascular obstruction in acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2016;37:1024–1033.
- Ríos-Navarro C, Marcos-Garcés V, Bayés-Genís A, Husser O, Nuñez J, Bodí V. Microvascular obstruction in ST-segment elevation myocardial infarction: Looking back to move forward. *Focus on CMR J Clin Med*. 2019;28:1805.
- Hamirani YS, Wong A, Kramer CM, Salerno M. Effect of microvascular obstruction and intramyocardial hemorrhage by CMR on LV remodeling and outcomes after myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7:940–952.
- Bodí V, Sanchis J, Nuñez J, et al. Prognostic value of a comprehensive cardiac magnetic resonance assessment soon after a first ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2:835–842.
- Husser O, Bodí V, Sanchis J, et al. Predictors of cardiovascular magnetic resonance-derived microvascular obstruction on patient admission in STEMI. *Int J Cardiol*. 2013;166:77–84.
- Hollander MR, de Waard GA, Konijnenberg LS, et al. Dissecting the effects of ischemia and reperfusion on the coronary microcirculation in a rat model of acute myocardial infarction. *PLoS One*. 2016;11:e0157233.
- Ríos-Navarro C, Hueso L, Miñana G, et al. Coronary serum obtained after myocardial infarction induces angiogenesis and microvascular obstruction repair. Role of hypoxia-inducible factor-1A. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71:440–449.
- Huang L, Yang Y, Yang F, et al. Functions of EpCAM in physiology processes and diseases. *Int J Mol Med*. 2018;42:1771–1785.
- Mohhtar MA, Syafruddin SE, Nasir SN, Yew LT. Revisiting the roles of pro-metastatic EpCAM in cancer. *Biomolecules*. 2020;10:255.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33:2251–2267.
- Assarsson E, Lundberg M, Holmquist G, et al. Homogenous 96-plex PEA immunoassay exhibiting high sensitivity, specificity, and excellent scalability. *PLoS One*. 2014;9:e95192.
- Gavara J, Rodríguez-Palomares JF, Valente F, et al. Prognostic value of strain by tissue tracking cardiac magnetic resonance after ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11:1448–1457.
- Miñana G, Nuñez J, Bayés-Genís A, et al. ST2 and left ventricular remodeling after ST-segment elevation myocardial infarction: A cardiac magnetic resonance study. *Int J Cardiol*. 2018;270:336–342.
- Reichek N. Meta-analysis of MACE in MI. *What's the MO? JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7:953–955.
- Ríos-Navarro C, Gavara J, Vidal V, et al. Characterization and implications of the dynamics of eosinophils in blood and in the infarcted myocardium after coronary reperfusion. *PLoS One*. 2018;13:e0206344.
- Bodí V, Sanchis J, Nuñez J, et al. Post-reperfusion lymphopenia and microvascular obstruction in ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:1109–1117.
- Bekkers SG, Yazdani SK, Virmani R, Waltenberger J. Microvascular obstruction: Underlying pathophysiology and clinical diagnosis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1649–1660.
- Jaffe R, Charron T, Puley G, Dick A, Strauss BH. Microvascular obstruction and the no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2008;117:3152–3156.
- Younger JF, Plein S, Barth J, Ridgway JP, Ball SG, Greenwood JP. Troponin-I concentration 72 h after myocardial infarction correlates with infarct size and presence of microvascular obstruction. *Heart*. 2007;93:1547–1551.
- Feistritz HJ, Reinstadler SJ, Klug G, et al. Multimarker approach for the prediction of microvascular obstruction after acute ST-segment elevation myocardial infarction: a prospective, observational study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16:239.
- Yajima S, Miyagawa S, Fukushima S, et al. Microvascular dysfunction related to progressive left ventricular remodeling due to chronic occlusion of the left anterior descending artery in an adult porcine heart. *Int Heart J*. 2019;60:715–727.
- Jackson SP, Darbousset R, Shoenwaelder SM. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood*. 2019;133:906–918.
- Schnell U, Cirulli V, Giepmans BNG. EpCAM: Structure and function in health and disease. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1828:1989–2001.
- Liu KL, Lin SM, Chang CH, Chen YC, Chu PH. Plasma angiotensin-1 level, left ventricular ejection fraction, and multivessel disease predict development of 1-year major adverse cardiovascular events in patients with acute ST elevation myocardial infarction – a pilot study. *Int J Cardiol*. 2015;182:155–160.
- Iribarren C, Phelps BH, Darbinian JA, et al. Circulating angiotensin-1 and -2, angiotensin receptor Tie-2 and vascular endothelial growth factor-A as biomarkers of acute myocardial infarction: a prospective nested case-control study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2011;11:31.
- Hashimoto E, Ogita T, Nakaoka T, Matsuoka R, Takao A, Kira Y. Rapid induction of vascular endothelial growth factor expression by transient ischemia in rat heart. *Am J Physiol*. 1994;267:H1948–H1954.
- Siddiqui AJ, Blomberg P, Wårdell E, et al. Combination of angiotensin-1 and vascular endothelial growth factor gene therapy enhances arteriogenesis in the ischemic myocardium. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;310:1002–1009.
- Ríos-Navarro C, Hueso L, Diaz A, et al. Role of antiangiogenic VEGF-A 165 b in angiogenesis and systolic function after reperfused myocardial infarction. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74:131–139.
- Chen X, Ma WY, Xu SC, et al. The overexpression of Epithelial cell adhesion molecule (EpCAM) in glioma. *J Neurooncol*. 2014;119:39–47.
- Sankpal NV, Fleming TP, Gillanders WE. EpCAM modulates NF- $\kappa$ B signaling and interleukin-8 expression in breast cancer. *Mol Cancer Res*. 2013;11:418–426.
- Siddiqui H, Rawal P, Bihari C, Arora N, Kaur S. Vascular endothelial growth factor promotes proliferation of epithelial cell adhesion molecule-positive cells in non-alcoholic steatohepatitis. *J Clin Exp Hepatol*. 2020;10:275–283.