Pronóstico a corto plazo de los pacientes ingresados por probable síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Papel de los nuevos marcadores de daño miocárdico y de los reactantes de fase aguda

Vicent Bodí, Lorenzo Facila, Juan Sanchis, Ángel Llácer, Julio Núñez, Luis Mainar[a], Ricardo Gómez-Aldaraví[a], José V. Monmeneu[b], María L. Blasco[c], Rafael Sanjuan[c], Luis Insa y Francisco J. Chorro

Servei de Cardiologia. Hospital Clínic i Universitari. València. Universitat de València. [a]Unidad de Cardiología. Hospital de Requena. [b]Unidad de Cardiología. Hospital de Xàtiva. [c]Unidad Coronaria. Hospital Clínic i Universitari. València.

Objetivos. Se analiza el papel relativo de los marcadores clásicos, de las variables de daño miocárdico y reactantes de fase aguda en el pronóstico prealta del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

Método. Se estudió prospectivamente a 385 pacientes consecutivos ingresados desde nuestra unidad de dolor torácico con el diagnóstico de alta probabilidad de síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Se recogieron las variables clínicas, electrocardiográficas, indicadores de daño miocárdico (troponina I, Ck-Mb masa, mioglobina) y reactantes de fase aguda (proteína C reactiva de alta sensibilidad y fibrinógeno).

Resultados. Durante el ingreso hospitalario se detectaron 15 fallecimientos (3,9%), 16 infartos complicativos (4,2%) y 31 episodios mayores (fallecimiento y/o infarto: 8,1%). Fueron predictores independientes de fallecimiento la edad (p = 0,03), la diabetes insulinodependiente (p = 0,009) y la proteína C reactiva (p = 0,05). El fibrinógeno (p = 0,01) predijo infarto; por cuartiles: 1,4; 1,4; 2,9, y 11,7% (p = 0,02). La edad (p = 0,01), la diabetes insulinodependiente (p = 0,02) y la proteína C reactiva (p = 0,04) fueron predictores independientes de episodio mayor; por cuartiles de proteína C reactiva: 1,4; 5,5; 5,4, y 16,7% (p = 0,004). La troponina I se relacionó con una mayor tasa de episodios mayores (p = 0,03), pero no fue un predictor independiente.

Conclusiones. Los reactantes de fase aguda añaden información independiente a las variables clínicas en la estratificación de riesgo a corto plazo de los pacientes con síndrome coronario agudo. El poder predictor de la troponina disminuye al ser comparado con otras variables.

Palabras clave: *Angina inestable. Infarto. Pronóstico. Fibrinógeno. Enzimas.*

Correspondencia: Dr. V. Bodí Peris.
Servei de Cardiologia. Hospital Clínic i Universitari.
Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia.
Correo electrónico: vicentbodi@hotmail.com

Recibido el 17 de octubre de 2001.
Aceptado para su publicación el 23 de abril de 2002.

Short-Term Prognosis of Patients Admitted for Probable Acute Coronary Syndrome without ST-Segment Elevation. Role of New Myocardial Damage Markers and Acute-Phase Reactants

Objectives. The relative value of classic markers, myocardial damage variables, and levels of acute-phase reactants in establishing the pre-discharge prognosis of acute coronary syndrome without ST-segment elevation was analyzed.

Method. We prospectively studied 385 consecutive patients admitted from our chest pain unit with a high-probability diagnosis of acute coronary syndrome without ST-segment elevation. The clinical and electrocardiographic data, myocardial damage markers (troponin I, CK-Mb mass, myoglobin), and acute-phase reactants (high-sensitivity C-reactive protein, fibrinogen) were recorded.

Results. During admission, 15 deaths (3.9%) and 16 complicative infarctions (4.2%) occurred, for a total of 31 major events (death and/or infarction: 8.1%). Age (p = 0.03), insulin-dependent diabetes (p = 0.009), and C-reactive protein (p = 0.05) were independently related to death. Fibrinogen was related to infarction (p = 0.01); by fibrinogen quartiles: 1.4%; 1.4%; 2.9%, and 11.7% (p = 0.02). Age (p = 0.01), insulin-dependent diabetes (p = 0.02), and C-reactive protein (p = 0.04) were independent predictors of major events; by C-reactive protein quartiles: 1.4%; 5.5%; 5.4%, and 16.7% (p = 0.004). Troponin I was related to major events (p = 0.03), but it was not an independent predictor.

Conclusions. Acute-phase reactants add independent information to clinical variables in the short-term risk stratification of patients with an acute coronary syndrome. The predictive power of troponins is lower than that of other variables.

Key words: *Unstable angina. Infarction. Prognosis. Fibrinogen. Enzymes.*

Full English text available at: www.revespcardiol.org

ABREVIATURAS

DMID: diabetes mellitus insulinodependiente.
ECG: electrocardiograma.
IC del 95%: intervalos de confianza del 95%.
OR: *odds ratio.*
PCRas: proteína C reactiva de alta sensibilidad.
ROC: *receiver operator characteristic.*

INTRODUCCIÓN

Los conceptos clásicos de síndrome coronario agudo han variado de manera acelerada durante la última década[1]. En este sentido, la misma definición de infarto[2] ha sufrido variaciones. La fisiopatología del proceso se está entendiendo cada vez mejor y así, junto a la trombosis, la inflamación parece ser importante[1,3,4]. El tratamiento de los pacientes está variando hacia una mayor tendencia al tratamiento invasivo[5-7]. Debido a la alta prevalencia y al enorme gasto que provocan los síndromes coronarios agudos[8-10] se han creado unidades específicas de dolor torácico[8-10].

Por tanto, es indispensable una estratificación pronóstica precoz de los pacientes que ingresan con este diagnóstico; junto a los marcadores clásicos[11], en los últimos años también se han aportado novedades en este campo. En este sentido, destacan las troponinas[8]; sin embargo, existen opiniones que reclaman una validación más precisa de su papel relativo respecto a otras variables[12-16]. Finalmente, los reactantes de fase aguda se han propuesto como predictores de episodios en los pacientes con enfermedad coronaria inestable[3,17-19].

En el presente estudio se analiza el pronóstico a corto plazo (intrahospitalario) de una serie consecutiva de pacientes ingresados con un diagnóstico de alta sospecha de síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST que reciben tratamiento según un protocolo actualizado. Se determina el poder predictor de los nuevos parámetros de daño miocárdico y de inflamación al ser considerados juntamente con las variables clásicas clínicas y electrocardiográficas (ECG).

MÉTODO

Grupo de estudio

El grupo de estudio estuvo constituido por 385 pacientes ingresados consecutivamente desde el 1 de noviembre de 2000 hasta el 13 de septiembre de 2001 con una alta sospecha de síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

Siguiendo el protocolo establecido en nuestra unidad de dolor torácico, los criterios de ingreso ante un paciente con sospecha de síndrome coronario fueron: *a)* ECG indicativo de cardiopatía isquémica aguda (descenso del ST o inversión de la onda T); *b)* elevación de los marcadores de daño miocárdico; *c)* ergometría positiva (realizada en pacientes sin cambios electrocardiográficos y sin elevación de marcadores de daño miocárdico), y *d)* en ausencia de los tres primeros criterios, también fueron motivo de ingreso aquellos pacientes con historia clínica muy sugerente: dolor torácico en reposo o, en el caso de ser de esfuerzo, con menos de una semana de evolución, o bien con una clara disminución del umbral de aparición (en pacientes con angina crónica). Las características del dolor torácico se cuantificaron mediante un protocolo previamente validado[20]; en función de nuestra experiencia inicial[21] se aconsejó el ingreso si la puntuación era mayor de 9.

Variables consideradas

Variables clínicas

En todos los casos se recogieron los antecedentes tanto de cardiopatía isquémica como de factores de riesgo. Se asignó una puntuación siguiendo el método utilizado por Geleijnse et al[20] con la finalidad de cuantificar las características del dolor torácico que referían los pacientes.

Electrocardiograma

Se realizó ECG al llegar el paciente a urgencias (con y sin dolor) y siempre que reaparecía el dolor torácico. Se consideraron cambios electrocardiográficos significativos: *a)* descenso del segmento ST, si se observaba infradesnivel mayor de 1 mm a 80 ms tras el punto J, y *b)* cambios de la onda T, si se detectaba inversión del pico de la onda T mayor de 1 mm. Los cambios electrocardiográficos descritos debían ser dinámicos (existencia de un ECG sin y otro con dichas alteraciones).

Marcadores bioquímicos

Respecto a los marcadores de daño miocárdico, se determinaron los valores de mioglobina (de 352 casos; en 33 no se midieron por haber transcurrido más de 6 h del episodio de dolor torácico), y de troponina I (en todos los casos) al acudir el paciente a urgencias. En el caso de la troponina I se realizó una nueva determinación a las 8 h del dolor torácico y sucesivamente a las 12, 18 y 24 h (hasta detectar el pico máximo). En caso de elevación de la troponina I en alguna de las determinaciones también se analizó la Ck-Mb masa (en 223 casos) en la misma determinación y en las posteriores. Los límites superiores de la normali-

dad en nuestro centro son 0,5 ng/ml para la troponina I, 70 ng/ml para la mioglobina y 5 ng/ml para la Ck-Mb masa.

Se analizaron los valores de los reactantes de fase aguda proteína C reactiva (PCRas; 294 casos) y fibrinógeno (en 268 casos). Se utilizó un método nefelométrico de alta sensibilidad, Behring Diagnostics, con un límite de detección de 0,2 mg/l. En 73 casos no se disponía de una analítica general con los valores de PCRas y fibrinógeno por diversas causas (altas precoces, analítica obtenida más de 5 días tras el episodio agudo, fallos técnicos); en el resto de casos en los que estos valores no se han considerado se debe a la posible interferencia de otras enfermedades asociadas. El porcentaje de pacientes cuyos valores no se tuvieron en consideración era mayor en aquellos casos que no presentaban un diagnóstico final de síndrome coronario agudo (30 frente a 15%), probablemente debido a la mayor prevalencia en este subgrupo de enfermedades asociadas que hacían desestimar dichos valores y que, a su vez, hacían desestimar un estudio completo (estrés o coronariografía) para demostrar isquemia.

Los puntos de corte de las variables PCRas (11 mg/l) y del fibrinógeno (6 g/l) se establecieron a partir de las curvas ROC (para episodio mayor en el primer caso y para infarto en el segundo). Estas variables se recogieron a partir de la analítica general realizada entre las 24 y las 72 h del episodio que motivó el ingreso hospitalario (mediana, 48 h; rango intercuartílico, 24-48 h). Como se ha demostrado en artículos previos[18], los reactantes de fase aguda en el contexto de un síndrome coronario agudo muestran un ascenso lento, sin llegar a su meseta hasta pasadas las primeras 24 h; es por esto que elegimos esta ventana de tiempo para la determinación de estos valores.

Tratamiento del paciente ingresado

Los pacientes ingresados por sospecha de síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST fueron tratados con aspirina (96% de los casos), enoxaparina (1 mg/kg/12 h en el 89% de los casos), nitritos (orales o intravenosos, en el 94% de los casos) y bloqueadores beta (en el 78% de los casos; antagonistas del calcio si los bloqueadores beta presentaban contraindicación). Se siguió una estrategia conservadora, realizándose cateterismo cardíaco en caso de angina recurrente, inestabilidad hemodinámica o eléctrica; o bien, si el paciente se mantenía estable, se realizaba una prueba de estrés prealta; también se realizaba coronariografía si resultaba positiva.

Definiciones diagnósticas finales

Los criterios establecidos para definir un diagnóstico final fueron los siguientes: *a)* infarto agudo de miocardio: si se detectaba elevación de la Ck-Mb masa por encima de la normalidad (> 5 ng/ml); *b)* angina inestable: si la Ck-Mb masa era normal pero se demostraba evidencia de isquemia por una prueba de esfuerzo o de imagen o bien por una coronariografía patológica; *c)* dolor torácico sin evidencia de cardiopatía isquémica: si la Ck-Mb masa era normal y no existía evidencia objetiva de isquemia (prueba de estrés normal o coronariografía normal), y *d)* sin diagnóstico definitivo: si la Ck-Mb masa era normal y no se había realizado una prueba de estrés o una coronariografía.

Definición de episodios

Los episodios considerados en el presente trabajo fueron: *a)* muerte cardíaca intrahospitalaria; *b)* infarto complicativo: se refiere a aquellos casos en los que tras un diagnóstico inicial de angina (determinación de Ck-Mb masa a las 8 h del dolor negativa) se producía un nuevo episodio de dolor torácico con elevación de la Ck-Mb masa > 5 ng/ml, o bien a aquellos casos con un diagnóstico inicial de infarto en los que, tras un nuevo episodio de dolor torácico (más allá de las 8 h tras el episodio que motivó el ingreso), se detectaba de nuevo un ascenso de la Ck-Mb masa, y *c)* episodio mayor: si se producía infarto y/o muerte cardíaca.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas que se ajustaban a la normalidad se expresaron como media ± desviación estándar (DE) y se compararon mediante el test de la t de Student no apareada, mientras que las que no se ajustaban a la normalidad se expresaron como mediana (percentil 25-percentil 75) y se compararon mediante el test de la U de Mann-Whitney. Las variables cualitativas se expresaron como porcentajes y se compararon mediante el test de χ^2.

Los análisis multivariantes para la predicción de episodios se efectuaron mediante regresión logística. Siguiendo la cronología con la que el clínico recibe la información, se fueron incluyendo en tres modelos sucesivos aquellas variables que en el análisis univariado mostraron una $p < 0,1$. En un primer escalón se incluyeron las variables clínicas y electrocardiográficas; en un segundo modelo se incluyeron aquellas variables que en el primer escalón habían resultado significativas y las variables de daño miocárdico; finalmente, en un tercer modelo y definitivo se añadió a las variables que resultaron significativas en el segundo modelo el valor de los reactantes de fase aguda (si en el análisis univariado mostraban una $p < 0,1$). En este modelo definitivo se calcularon las *odds ratio* (OR) y los intervalos de confianza (IC) del 95% de aquellas variables que se demostraron independientes en la predicción de episodios. Las variables cuantitativas se incluyeron como tales (sin convertirse en cualitativas). En todos los casos se incluyeron en el análisis final las variables

de edad, diabetes mellitus insulinodependiente (DMID) y descenso del ST por la influencia mostrada en estudios previos.

En todos los casos se consideró significativa una $p < 0,05$. Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico SPSS 9.0 (Chicago, Illinois).

RESULTADOS

Grupo de estudio

La edad media del grupo fue 68 ± 12 años (rango, 35-94 años). El 65% de los casos correspondía a varones; el 32%, diabéticos; el 10%, DMID; el 45%, dislipémicos; el 65%, hipertensos, y el 20% a fumadores. Un 50% de los casos tenía antecedentes de cardiopatía isquémica y un 30% de infarto. En el 84% de los casos la angina fue de reposo, en el 13% de esfuerzo (de menos de una semana de evolución o con una clara disminución del umbral de esfuerzo), y en el 3% fue de postinfarto. La puntuación del dolor torácico fue 10,2 ± 2,8.

En el ECG se detectó descenso del ST en el 23% de los casos y de la onda T en el 10%. Un 54% de los casos presentó elevación de la troponina I y un 20% presentó simultáneamente cambios electrocardiográficos y elevación de la troponina I. Se realizó coronariografía, angioplastia y cirugía al 34, 12 y 3% de los pacientes, respectivamente. El diagnóstico final fue infarto agudo en el 52% de los casos, angina inestable en el 18%, dolor torácico sin evidencia de isquemia en el 17% y sin diagnóstico definitivo en el 13%.

La puntuación de dolor torácico fue similar en los casos con y sin episodios: muerte cardíaca (9,9 ± 1,4 frente a 10,2 ± 2,8; p = NS), infarto (10,2 ± 3 frente a 10,2 ± 2,8; p = NS) o episodio mayor (10,1 ± 2,4 frente a 10,2 ±2,8; p = NS).

Muerte cardíaca

Se detectaron 15 muertes (3,9%) durante el ingreso hospitalario. Los pacientes que fallecieron mostraron en el análisis univariado significativamente más edad ($p < 0,0001$), más DMID (p = 0,01), mioglobina (p = 0,01) y PCRas (p = 0,006) (tabla 1). Al incluir en un estudio multivariado todas estas variables así como aquellas que en el estudio univariado mostraron una $p < 0,1$ (tabla 1), los predictores independientes de muerte fueron la edad (p = 0,03), DMID (p = 0,009) y la PCRas (p = 0,05).

Infarto

Se detectaron 16 casos de infarto (como complicación del diagnóstico inicial) durante el ingreso (4,2%). En el análisis univariado (tabla 2) los pacientes con infarto presentaban valores mayores de mioglobina (p = 0,03), PCRas (p = 0,05) y fibrinógeno (p = 0,008). En el estudio multivariado (tabla 2) el único predictor independiente de infarto fue el fibrinógeno (p = 0,01).

Episodio mayor

Durante el ingreso tuvieron lugar 31 episodios mayores (8,1%). Estos pacientes se caracterizaron en el análisis univariado por una mayor edad (p = 0,002), más DMID (p = 0,04), mayores valores de troponina I (p = 0,03), mioglobina (p = 0,001), PCRas (p = 0,001) y fibrinógeno (p = 0,005). En el estudio multivariado las únicas variables que se incluyeron en el modelo definitivo fueron la edad (p = 0,01), la DMID (p = 0,02) y la PCRas (p = 0,04) (tabla 3).

Al analizar exclusivamente los 270 casos en los que el diagnóstico final fue de síndrome coronario agudo, confirmado por la evidencia de isquemia según los criterios establecidos en nuestro protocolo, nuevamente

TABLA 1. **Predictores de fallecimiento. Análisis univariado y multivariado**

				Multivariado			
				Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3	
	Fallecimiento	No fallecimiento	p	p	p	OR (IC del 95%)	
Clínica - ECG							
Edad (años)	79 ± 7	68 ± 12	< 0,0001	0,0006	0,0005	1,1 (1,01-1,2)	0,03
DMID (%)	33	9	0,01	0,03	0,03	8,6 (1,7-42,8)	0,009
Hipertensión (%)	87	65	0,1	–	–		–
Descenso ST (%)	31	23	0,7	–	–		–
Daño miocárdico							
Troponina I (ng/ml)	3,9 (0,6-25,7)	1,1 (0-10,9)	0,08		–		–
Mioglobina (ng/ml)	228 (41-405)	43 (27-109)	0,01		–		–
Analítica							
PCRas (mg/l)	33 (16-102)	8,8 (3,4-26)	0,006			1,01 (1-1,02)	0,05

Se realiza un estudio multivariado incluyendo progresivamente en tres escalones las variables clínicas-ECG (modelo 1), enzimas de daño miocárdico (modelo 2) y variables analíticas (modelo 3, definitivo) que en el análisis univariado mostraron una $p < 0,1$ (además de la variable descenso ST). –: no incluida en el análisis multivariado; DMID: diabetes mellitus no insulinodependiente; ECG: electrocardiograma; IC del 95%: intervalo de confianza del 95%; PCRas: proteína C reactiva de alta sensibilidad; OR: *odds ratio*.

TABLA 2. **Predictores de infarto. Análisis univariado y multivariado**

				Multivariado			
				Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3	
	Infarto	No infarto	p	p	p	OR (IC del 95%)	
Clínica-ECG							
Edad (años)	70 ± 11	68 ± 12	0,5	–	–		–
DMID (%)	12	10	0,8	–	–		–
Descenso ST (%)	36	22	0,4	–	–		–
Daño miocárdico							
Mioglobina (ng/ml)	94 (47-153)	48 (30-119)	0,03		–		–
Analítica							
PCRas (mg/l)	32 (6-109)	8,8 (3,4-26)	0,05				–
Fibrinógeno (g/l)	6,7 (5,6-7,6)	4,9 (3,9-6,1)	0,008			1,47 (1,07-2)	0,01

Se realiza un estudio multivariado incluyendo progresivamente en tres escalones las variables clínicas-ECG (modelo 1), enzimas de daño miocárdico (modelo 2) y variables analíticas (modelo 3, definitivo) que en el análisis univariado mostraron una p < 0,1 (además de las variables edad, DMID y descenso ST). –: no incluida en el análisis multivariado; DMID: diabetes no insulinodependiente; ECG: electrocardiograma; IC del 95%: intervalo de confianza del 95%; PCRas: proteína C reactiva de alta sensibilidad; OR: *odds ratio*.

los predictores independientes de episodio mayor en el análisis multivariado fueron la edad (OR = 1,08 [1,02-1,14]; p = 0,02); DMID (OR = 5,1 [1,3-19,8]; p = 0,02) y la PCRas (OR = 1,01 [1,01-1,02]; p = 0,006).

Papel de los marcadores de daño miocárdico

Los pacientes con elevación de la troponina I (> 0,5 ng/ml; n = 207) presentaron una tendencia hacia una mayor mortalidad (5,8 frente a 1,7%; OR: 3,6 [0,99-12,9], p = 0,07), hacia más infartos (5,8 frente a 2,3%; OR: 2,7 [0,8-8,4], p = 0,1) y significativamente más episodios mayores (12 frente a 4%; OR: 3,2 [1,4-7,6], p = 0,01) que aquellos casos con troponina I normal (n = 178). En los estudios multivariados (tablas 1-3) la troponina I no se incluyó como predictor independiente de ninguno de los episodios analizados.

Los pacientes con elevación de la mioglobina (> 70 ng/ml; n = 142) presentaron una tendencia hacia una mayor mortalidad (7 frente a 2,4%; OR: 3,1 [1-9,3], p = 0,06) y significativamente más infartos complicativos (7,7 frente a 2,4%; OR: 3,4 [1,2-10,1], p = 0,04) y más episodios mayores (14,8 frente a 4,8%; OR: 3,5 [1,6-7,6], p = 0,002) que los casos con mioglobina normal (n = 210). En los estudios multivariados la mioglobina no fue incluida como predictor independiente (tablas 1-3).

Papel de los reactantes de fase aguda

Los pacientes con elevación del fibrinógeno (> 6 g/l; n = 78) presentaron significativamente más infartos (10,3 frente a 1,6%; OR: 7,1 [1,8-27,6], p = 0,004) y una tendencia hacia más episodios mayores (12,8

TABLA 3. **Predictores de episodio mayor. Análisis univariado y multivariado**

				Multivariado			
				Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3	
	Episodio	No episodio	p	p	p	OR (IC del 95%)	
Clínica-ECG							
Edad (años)	74 ± 10	68 ± 12	0,002	0,0009	0,0009	1,07 (1,01-1,12]	0,01
DMID (%)	23	9	0,04	0,05	0,05	4,1 (1,3-13,5)	0,02
Descenso ST (%)	33	22	0,3	–	–		–
Daño miocárdico							
Troponina I (ng/ml)	4,5 (0,6-18)	0,9 (0-10,8)	0,03		–		–
Mioglobina (ng/ml)	103 (45-291)	47 (30-113)	0,001		–		–
Analítica							
PCRas (mg/l)	33 (12-102)	8 (3-24)	0,001			1,007 (1,0003-1,01)	0,04
Fibrinógeno (g/l)	6 (5,4-7,5)	4,9 (3,9-6,1)	0,005				–

Se realiza un estudio multivariado incluyendo progresivamente en tres escalones las variables clínicas-ECG (modelo 1), enzimas de daño miocárdico (modelo 2) y variables analíticas (modelo 3, definitivo) que en el análisis univariado mostraron una p < 0,1 (además de las variables edad, DMID y descenso ST). –: no incluida en el análisis multivariado; DMID: diabetes mellitus no insulinodependiente; ECG: electrocardiograma; IC del 95%: intervalo de confianza del 95%; PCRas: proteína C reactiva de alta sensibilidad; OR: *odds ratio*.

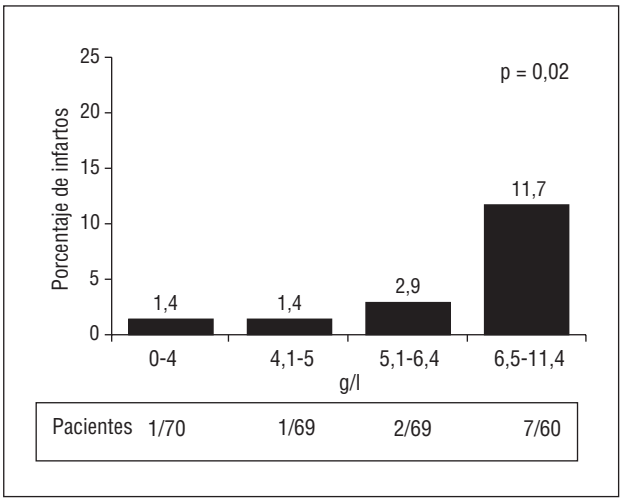

Fig. 1. Se expresa el porcentaje de pacientes que presentaron un infarto complicativo durante el ingreso al dividir el grupo en cuartiles en función de los valores de fibrinógeno. En el eje de abscisas se expresan los valores de fibrinógeno en cada cuartil y el número de pacientes en cada subgrupo.

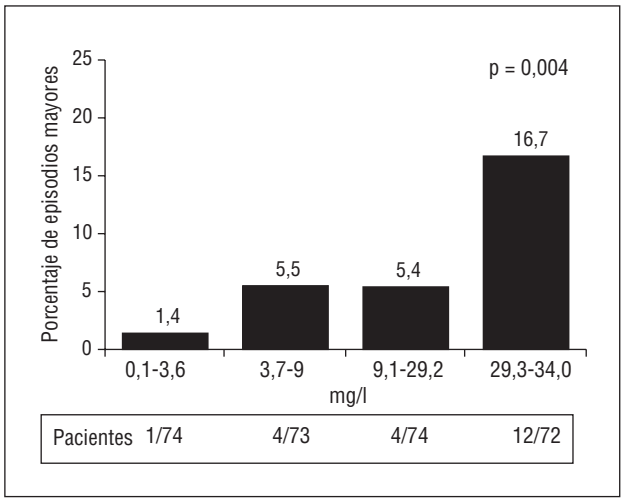

Fig. 2. Se expresa el porcentaje de pacientes que presentaron un episodio mayor durante el ingreso al dividir el grupo en cuartiles en función de los valores de PCRas. En el eje de abscisas se expresan los valores de PCRas en cada cuartil y el número de pacientes en cada subgrupo.

frente a 5,3%; OR = 2,6 [1-6,6]; p = 0,06), sin diferencias en cuanto a mortalidad (2,5 frente a 3,7%) respecto a aquellos con fibrinógeno < 6 g/l (n = 190). En los análisis multivariados el fibrinógeno fue incluido como el único predictor independiente de infarto (como variable continua, tabla 2), pero no de fallecimiento o episodio mayor (tablas 1 y 3). Al dividir el grupo por cuartiles de fibrinógeno se observó un aumento progresivo en la tasa de infarto (1,4, 1,4, 2,9 y 11,7%; p = 0,02; fig. 1).

Los casos con elevación de la PCRas (> 11 g/l; n = 120) mostraron significativamente una mayor tasa de muerte (6,6 frente a 0,6%; OR = 12,2 [1,5-98,7]; p = 0,009) y episodios mayores (13 frente a 3%; OR = 5,2 [1,8-14,5]; p = 0,001) y una tendencia hacia más infartos (6,7 frente a 2,3%; OR = 3 [0,9-10,3]; p = 0,1) que aquellos con PCRas < 11 g/l (n = 173). En los estudios multivariados la PCRas fue predictor independiente de muerte y de episodio mayor (como variable continua, tablas 1 y 3), pero no de infarto (tabla 2). Al analizar el grupo por cuartiles de PCRas se observó un aumento progresivo de la tasa de mortalidad (0, 1,4, 2,7 y 8,2%; p = 0,02) y de episodios mayores (1,4, 5,5, 5,4 y 16,7%; p = 0,004; fig. 2).

DISCUSIÓN

En el presente trabajo se estudió el valor predictivo a corto plazo que tienen las variables clínicas, ECG, los nuevos marcadores de daño miocárdico y los reactantes de fase aguda sobre los pacientes que ingresan por sospecha de síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Se observó que, de acuerdo con la mayoría de los estudios previos, las características clínicas basales (edad y DMID) fueron predictoras de episodios mayores. Los reactantes de fase aguda añadieron información independiente para predecir muerte y episodios mayores (en el caso de la PCRas) e infarto (en el caso del fibrinógeno). La troponina se relacionó con una mayor tasa de episodios, pero no fue un predictor independiente en el análisis multivariado.

Variables clínicas y ECG

El diagnóstico, estratificación pronóstica y tratamiento del síndrome coronario agudo ha variado rápidamente durante los últimos años. Así, los nuevos conceptos diagnósticos[2] y fisiopatológicos[1,3], el tratamiento más intervencionista[5,6] y la introducción de nuevos fármacos[6,7] y de nuevos marcadores pronósticos[12-19] hace necesario revisar periódicamente aquellos factores que nos ayudan a estratificar el riesgo de los pacientes que ingresan con una sospecha de síndrome coronario agudo. Dado que la mayoría de los episodios va a ocurrir en los primeros días tras la inestabilización, una correcta definición del perfil de riesgo va a tener grandes implicaciones terapéuticas, económicas, emocionales e incluso legales[8].

A pesar de la introducción de nuevos marcadores, incluso en los análisis multivariados más exhaustivos[17], las variables clínicas (sobre todo edad y diabetes) siguen sosteniéndose como factores pronósticos fundamentales[22]. Asimismo, los cambios electrocardiográficos y, sobre todo, los descensos más marcados del ST[11] también se relacionan con una mayor tasa de episodios.

Observamos como, de acuerdo con estudios previos, la edad y la DMID emergieron como predictores independientes de muerte y de episodios mayores. Esto señala el elevado riesgo de estos pacientes (rápidamente

identificables desde el primer momento). Por otra parte, la existencia de cambios electrocardiográficos no se relacionó con una mayor tasa de episodios. Si bien un tratamiento más agresivo de estos pacientes podría haber provocado una «mejoría» de la evolución natural. Un hecho que sin duda limita el poder pronóstico (y la sensibilidad diagnóstica) del ECG es que son pocos los pacientes que llegan a urgencias con dolor y en los que se puede detectar cambios electrocardiográficos (23% con descenso del ST en nuestra serie). Por otra parte, el tratamiento de los pacientes dentro de un protocolo de unidad de dolor torácico permitió excluir los falsos casos de síndrome coronario agudo; al no analizarse a estos pacientes (todos ellos con muy buen pronóstico y sin cambios electrocardiográficos), el poder predictivo del ECG probablemente disminuyó. Finalmente, necesitaremos en nuestra serie un seguimiento a más largo plazo para valorar el poder predictivo de los cambios electrocardiográficos respecto al resto de las variables analizadas.

Marcadores de daño miocárdico

La introducción de marcadores específicos y capaces de detectar un mínimo daño miocárdico ha inducido modificaciones importantes en el concepto[2] y tratamiento[8,9,13-15] de los pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo. Aparte de su gran utilidad diagnóstica, las troponinas se han demostrado, incluso en análisis multivariados[17], como predictores independientes de riesgo a medio plazo.

Sin embargo, durante los últimos meses varios autores han mostrado su preocupación ante un excesivo protagonismo de las troponinas como principal actor a la hora de decidir un alta precoz[12,14], en la estratificación del paciente ingresado[16] o en la decisión de un tratamiento intervencionista[5]. Por otra parte, el diseño y la interpretación de los estudios que demuestran la utilidad de estos marcadores han sido objeto de estudio[13]. Es por todo ello que se sigue reclamando nuevos estudios en los que se analice el papel predictor de las troponinas al ser comparadas con otras variables[13,15].

En nuestra serie, la elevación de la troponina I mostró una tendencia hacia una mayor tasa de fallecimientos e infartos y más episodios mayores de manera significativa. Sin embargo, en el análisis multivariado no se aportó información independiente en ninguno de los casos. Como se explicó en el protocolo de actuación, la elevación de la troponina I no era una indicación de un tratamiento más agresivo, por lo que un diferente tratamiento no parece ser la causa del bajo valor relativo del parámetro. Es posible que, como otros estudios han demostrado[17], un seguimiento a más largo plazo sí aumente el poder pronóstico de la troponina (al aumentar progresivamente los episodios en aquellos casos con más daño miocárdico). Así pues, nuestros resultados remarcan que la troponina es útil, pero no parece la variable más importante en la estratificación de riesgo a corto plazo de este tipo de pacientes.

El otro nuevo parámetro de daño miocárdico analizado (mioglobina) mostró incluso mejor capacidad pronóstica que la troponina I. Así, se relacionó significativamente con todos los episodios analizados en los análisis univariados aunque no aportó información independiente en los multivariados. La utilidad en la estratificación de riesgo a corto plazo de esta variable, ya observada en otro estudio[23], se suma pues a su capacidad de diagnóstico precoz de daño miocárdico.

Reactantes de fase aguda

Durante los últimos años la inflamación se ha identificado como un elemento primordial en el proceso de la arteriosclerosis[1,3,4,18,24]; esto ha llevado a los cardiólogos a identificar los marcadores de inflamación como predictores de episodios en individuos sin antecedentes[4] y de complicaciones tras un síndrome coronario agudo[19,25].

En resumen, a partir de un foco inflamatorio (placa inestable, lesión miocárdica, tejido adiposo) se liberan citocinas (interleucina [IL] 1 y 6 o factor de necrosis tumoral alfa [TNF-α] entre otros) que estimulan al hígado para producir reactantes de fase aguda (PCR, fibrinógeno, sustancia amiloide); una mayor inflamación provocará una mayor liberación de reactantes, lo que supuestamente será indicador de mayor riesgo[3,4,18]. Por otra parte, estos reactantes se han relacionado con funciones específicas como favorecer la coagulación y la agregación por el fibrinógeno[1] o intensificar y ampliar la respuesta inflamatoria por la PCR[3,24].

Diversos estudios han demostrado el importante papel predictor de la PCRas y del fibrinógeno en el síndrome coronario agudo. Así, en el estudio FRISC *(Fragmin during instability in coronary artery disease)* se observó a medio plazo (6 meses) que el fibrinógeno era un predictor independiente de muerte e infarto, mientras que la PCRas sólo de muerte[19]; con un seguimiento a largo plazo del mismo grupo (3 años) se observó que la PCRas era un predictor independiente de mortalidad[17]. Estudios recientes[25] apoyan el papel predictor de estos reactantes.

Nuestros resultados confirman la importancia de la PCRas y del fibrinógeno en el pronóstico de los pacientes ingresados por alta sospecha de síndrome coronario agudo incluso a muy corto plazo (intrahospitalario) y tras ser corregidos por las variables clásicas de tipo clínico, ECG y de daño miocárdico. Es más, utilizando prácticamente los mismos puntos de corte que el estudio FRISC, observamos como una PCRas > 11 mg/ml multiplicaba por 5,2 (1,8 a 14,5) y un fibrinógeno > 6 g/l multiplicaba por 7,1 (1,8 a 27,6) el riesgo de padecer un episodio mayor. En el estudio multivariado la PCRas se relacionó con una mayor tasa de muerte y episodio mayor, y el fibrinógeno con una

mayor tasa de infarto (probablemente como consecuencia de su papel en la agregación y coagulación).

El presente trabajo demuestra que la utilidad pronóstica de los reactantes de fase aguda a medio y largo plazo observada en trabajos previos[17,19,25] también se cumple en un período tan crítico para la estratificación de riesgo como la intrahospitalaria y que probablemente ya se deba incluirlos sistemáticamente por su fácil obtención y bajo coste en la práctica diaria.

Finalmente, nuevos interrogantes tales como el verdadero causante (foco inflamatorio) del ascenso de estos reactantes en los síndromes coronarios[3,18], su aplicación para individualizar tratamientos (utilidad de la aspirina[25] y las estatinas[24] en aquellos casos con PCRas elevada) o en la identificación genética de pacientes con más riesgo (polimorfismos relacionados con mayores valores de fibrinógeno[1]) nos indican el amplio campo que se abre en la aplicación clínica de estos marcadores.

CONCLUSIONES

El presente trabajo demuestra que en una época durante la que cada vez se introducen más marcadores para la estratificación de riesgo, dos variables clásicas (edad y DMID) siguen incluidas como factores pronósticos de primer orden. La troponina I se relaciona con una mayor tasa de episodios pero, al realizar análisis multivariados, su poder predictivo a corto plazo parece inferior al aportado por otras variables. Finalmente, los reactantes de fase aguda se confirman como marcadores de primer orden y parece aconsejable su inclusión entre las herramientas habitualmente utilizadas en la estratificación pronóstica del paciente ingresado con sospecha de síndrome coronario agudo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. Circulation 2001;104:365-72.
2. Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined. A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. Eur Heart J 2000;21:1502-13.
3. Rader DJ. Inflammatory markers of coronary risk. N Engl J Med 2000;343:1179-82.
4. Best PJ, Gersh BJ. Cell adhesion molecules and inflammation in acute coronary syndromes: markers and emerging risk factors. Eur Heart J 2001;22:1155-9.
5. Hod HH, Kleiman NS, Sequeira RF, Voipio-Pulkki LM. Issues in cardiac intervention for UA/NSTEMI. Eur Heart J 2001;3(Suppl J):J32-J9.
6. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. N Engl J Med 2001;344:1879-87.
7. Boden WE, McKay RG. Optimal treatment of acute coronary syndromes-an evolving strategy. N Engl J Med 2001;344:1939-42.
8. Hutter AM, Amsterdam EA, Jaffe AS. Task force 2: acute coronary syndromes: section 2B –chest discomfort evaluation in the hospital. J Am Coll Cardiol 2000;35:825-80.
9. Bassan R, Gibler WB. Unidades de dolor torácico: estado actual del manejo de pacientes con dolor torácico en los servicios de urgencias. Rev Esp Cardiol 2001;54:1103-9.
10. Lee TH, Goldman L. Evaluation of the patient with acute chest pain. New Engl J Med 2000;342:1187-95.
11. Kaul P, Fu Y, Chang WCh, Harrington RA, Wagner GS, Goodman SG, et al. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb. J Am Coll Cardiol 2001;38:64-71.
12. Bodí V, Sanchis J, Llàcer A, Graells ML, Llorca L, Chorro FJ, et al. ¿Es la troponina I útil para predecir el riesgo hospitalario en pacientes con angina inestable ingresados en un hospital comarcal? Resultados de un estudio prospectivo. Rev Esp Cardiol 2002; 55:100-6.
13. Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, McDonald KM, Go AS, Hlatky MA. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2001;38:478-85.
14. Gibler WB. Understanding true risk: evaluating troponins in the emergency setting. Am Heart J 1999;137:985-6.
15. De Winter RJ. Risk stratification with cardiac troponin I in acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol 2000;36:1824-6.
16. Antman EM, Corbalán R, Huber K, Jaffe AS. Issues in early risk stratification for UA/NSEMI. Eur Heart J 2001;3(Suppl J):J6-J14.
17. 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. N Engl J Med 2000; 343:1139-47.
18. De Winter RJ, Fischer J, Bholasingh R, Van Straalen JP, De Jong T, Tijssen JGP, et al. C-reactive protein and cardiac troponin T in risk stratification: differences in optimal timing of tests early after the onset of chest pain. Clin Chem 2000;46:1597-603.
19. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable artery disease. Circulation 1997;96:4204-10.
20. 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;21:397-406.
21. Sanchis J, Llàcer A, Plancha E, Navarro A, Ferrero A, Blasco E, et al. Diagnóstico de síndrome coronario agudo en una unidad de dolor torácico [resumen]. Rev Esp Cardiol 2001;54:4.
22. López Bescos L, Fernández-Ortiz A, Bueno Zamora H, Coma Canella I, Lidón Corbi RM, Cequier Fillat A, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en la angina inestable/infarto sin elevación ST. Rev Esp Cardiol 2000;53:838-50.
23. Sonel A, Sasseen BM, Fineberg N, Bang N, Wilensky RL. Prospective study correlating fibrinopeptide A, troponin I, myoglobin, and myosin light chain levels with early and late ischemic events in consecutive patients presenting to the emergency department with chest pain. Circulation 2000;102:1107-13.
24. Munford RS. Statins and the acute-phase response. N Engl J Med 2001;344:2016-8.
25. Kennon S, Price CP, Mills PG, Ranjadayalan K, Cooper J, Clarke H, et al. The effect of aspirin on C-reactive protein as a marker of risk in unstable angina. J Am Coll Cardiol 2001:37:1266-70.