

## Indicadores pronósticos del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

Vicent Bodí, Juan Sanchis, Àngel Llácer, Lorenzo Fácila, Julio Núñez, Mauricio Pellicer, Vicente Bertomeu, Vicente Ruiz y Francisco J. Chorro

Servicio de Cardiología. Hospital Clínic i Universitari. Universitat de València. València. España.

**Objetivos.** Analizamos si el estudio de la función sistólica mediante ecocardiografía añade información independiente a la aportada por los marcadores bioquímicos para predecir episodios mayores durante los primeros 6 meses tras un síndrome coronario agudo.

**Pacientes y método.** Los datos clínicos y electrocardiográficos basales, así como los valores de troponina, mioglobina, proteína C reactiva, fibrinógeno y homocisteína, se determinaron prospectivamente en 515 pacientes consecutivos ingresados por síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Se estudió la fracción de eyección (ecocardiograma) en 248 casos (48%). Se analizaron los predictores de muerte cardíaca o infarto durante los 6 meses siguientes.

**Resultados.** En los 248 casos con análisis de la fracción de eyección se registraron 38 episodios mayores. La elevación de los marcadores serológicos se relacionó con la presencia de episodios mayores ( $p < 0,05$  para todos los marcadores). En el modelo multivariado definitivo que incluía los datos clínicos, electrocardiográficos, serológicos y de función sistólica, la fracción de eyección fue el predictor más potente de episodios mayores a los 6 meses: edad  $> 70$  años ( $p = 0,04$ ), diabetes insulínica dependiente ( $p = 0,03$ ), proteína C reactiva  $> 11$  mg/l ( $p = 0,004$ ) y fracción de eyección  $< 50\%$  ( $p < 0,0001$ ); estadístico C del modelo = 0,80.

**Conclusiones.** Además del estudio del perfil clínico y bioquímico, el análisis de la función sistólica es aconsejable para una correcta estratificación de riesgo de los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

**Palabras clave:** Angina inestable. Infarto. Pronóstico. Sístole. Troponina. Proteína C reactiva.

### Prognostic Markers of Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes

**Objectives.** We analyzed whether the study of systolic function by echocardiography adds independent information to that afforded by biochemical markers in predicting six-month major events after non-ST elevation acute coronary syndrome.

**Patients and method.** Baseline clinical and electrocardiographic data as well as serum concentrations of troponin, myoglobin, C-reactive protein, fibrinogen and homocysteine were recorded prospectively in 515 consecutive patients admitted because of non-ST elevation acute coronary syndrome. Ejection fraction (echocardiogram) was determined in 248 cases (48%). Predictors of cardiac death or infarction within the following six months were analyzed.

**Results.** In the 248 patients in whom ejection fraction was analyzed, 38 major events were recorded. Increased biochemical markers were related to major events ( $p < 0.05$  for all markers). In the final multivariate model, which included clinical, electrocardiographic, serological and systolic function data, ejection fraction was the most powerful predictor of six-month major events: age  $> 70$  years ( $p = 0,04$ ), insulin-dependent diabetes ( $p = 0.03$ ), C-reactive protein  $> 11$  mg/l ( $p = 0.004$ ) and ejection fraction  $< 50\%$  ( $p < 0.0001$ ); C-statistic = 0.80.

**Conclusions.** Apart from the clinical and biochemical profile, analysis of systolic function is advisable for correct risk stratification of patients with non-ST elevation acute coronary syndrome.

**Key words:** Unstable angina. Infarction. Prognosis. Systole. Troponin. C-reactive protein.

Full English text available at: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

Correspondencia: Dr. V. Bodí.  
Servei de Cardiologia. Hospital Clínic i Universitari.  
Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia. España.  
Correo electrónico: [vicentbodi@hotmail.com](mailto:vicentbodi@hotmail.com)

Recibido el 11 de diciembre de 2002.  
Aceptado para publicación el 14 de abril de 2003.

### INTRODUCCIÓN

La estratificación pronóstica de los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST ha sido un tema en continua evolución durante la última década<sup>1</sup> que se ha centrado en el desarrollo de

## ABREVIATURAS

ECG: electrocardiograma.  
 FE: fracción de eyección.  
 IC del 95%: intervalo de confianza del 95%.  
 NS: no significativo.  
 OR: *odds ratio*.  
 ROC: *receiver operator characteristic*.

unidades específicas de dolor torácico<sup>2</sup>, pruebas precoces de estrés<sup>3</sup>, análisis electrocardiográfico<sup>4</sup> y, sobre todo, en el estudio de marcadores bioquímicos<sup>5-9</sup>.

La función sistólica es un marcador sólido de pronóstico de los pacientes con cardiopatía isquémica<sup>10</sup>. Sin embargo, el interés suscitado por los marcadores bioquímicos ha desplazado en parte el análisis de este parámetro, de manera que en muchos estudios no se analiza su valor pronóstico, e incluso en guías recientes<sup>11</sup> se le otorga un papel menos importante que a otras variables muy recientemente incorporadas a la práctica clínica diaria. Todo ello se refleja en una proporción no despreciable de pacientes dados de alta sin un análisis de la función sistólica<sup>12</sup>.

En el presente estudio nos planteamos analizar si la determinación durante el ingreso hospitalario de la fracción de eyección mediante ecocardiografía añade información independiente para predecir la aparición de episodios mayores durante los primeros 6 meses tras un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, una vez ajustada por las variables clínicas y electrocardiográficas, así como por los marcadores bioquímicos de daño miocárdico (mioglobina y troponina), inflamación (proteína C reactiva y fibrinógeno) y por la homocisteína.

## PACIENTES Y MÉTODO

### Grupo de estudio

Desde el 1 de noviembre de 2000 al 31 de diciembre de 2001 se incluyó a 515 pacientes consecutivos ingresados en nuestro servicio de cardiología con un diagnóstico de síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST basado en un diagnóstico clínico realizado por el cardiólogo de guardia y con al menos uno de los siguientes criterios de inclusión: *a*) un electrocardiograma con cambios sugestivos de isquemia: depresión del segmento ST (> 1 mm, 80 ms tras el punto J) o inversión de la onda T (> 1 mm); *b*) evidencia de daño miocárdico (troponina I > 1 ng/ml o mioglobina > 70 ng/ml); *c*) un test de esfuerzo positivo realizado en las primeras 24 h en la unidad de dolor torácico, y *d*) en ausencia de los tres primeros criterios, también fueron ingresados e incluidos en el estudio 58 pacientes con una alta sospecha de síndrome coronario agudo

(valorado por el cardiólogo de guardia) y en los que no se realizó una ergometría precoz por contraindicación clínica, electrocardiográfica o por dificultades logísticas. Se excluyó del estudio a aquellos pacientes en los que la proteína C reactiva pudiera estar elevada por enfermedades inflamatorias, neoplasias, infecciones o insuficiencia hepática o renal.

Todos los análisis pronósticos del presente estudio se centraron en los 248 pacientes (el 48% de los 515 pacientes ingresados) a los que se realizó un ecocardiograma durante la estancia hospitalaria para el análisis de la fracción de eyección. Las características basales de estos pacientes se exponen en la tabla 1.

La estrategia de tratamiento fue decidida por el cardiólogo responsable. En general, se aplicó una estrategia no invasiva: se realizó cateterismo cardíaco en caso de angina recurrente, insuficiencia cardíaca o un test de estrés positivo. La revascularización percutánea se efectuó si era anatómicamente posible, mientras que la realización de intervención de revascularización se dejó a decisión del cardiólogo clínico responsable. En todos los casos se administraron aspirina, heparina de bajo peso molecular y bloqueadores beta (si no existía

TABLA 1. Características basales del grupo de estudio

Número	248
<b>Clinica</b>	
Edad (años)	68 ± 12
Edad > 70 años	127 (51%)
Varón	167 (67%)
Hipertensión	166 (67%)
Hipercolesterolemia	99 (40%)
Diabetes mellitus	84 (34%)
Diabetes insulino dependiente	37 (15%)
Fumador	58 (23%)
Historia de cardiopatía isquémica	93 (37%)
Historia de infarto	46 (18%)
Clase Killip > 1	57 (23%)
<b>Electrocardiograma</b>	
Descenso segmento ST	76 (31%)
Inversión onda T	25 (10%)
Ergometría positiva (< 24 h)	21 (8%)
<b>Marcadores</b>	
Troponina I > 1 ng/ml	190 (77%)
Mioglobina > 70 ng/ml	139 (56%)
Proteína C reactiva > 11 mg/l	122 (49%)
Fibrinógeno > 5 g/l	140 (56%)
Homocisteína > 12 mmol/l	133 (54%)
<b>Intervencionismo</b>	
Cateterismo prealta	71 (29%)
Angioplastia prealta	20 (8%)
Cirugía <i>bypass</i> prealta	8 (3%)
Revascularización prealta	27 (11%)
<b>Episodios</b>	
Muerte cardíaca	13 (5%)
Infarto	32 (13%)
Episodio mayor	38 (15%)

contraindicación). El resto de la medicación administrada fue pautaada individualmente por el cardiólogo responsable. Se recogieron todas las variables clínicas y electrocardiográficas de manera prospectiva al ingresar el paciente.

### Marcadores bioquímicos

La troponina I, mioglobina, proteína C reactiva, fibrinógeno y homocisteína se determinaron prospectivamente en todos los pacientes.

La troponina I y la mioglobina (método inmunométrico, DPC, Los Ángeles, California, Estados Unidos) se analizaron al llegar a urgencias y a las 6 h (en aquellos casos que llegaron dentro de las primeras 2 h de inicio del cuadro clínico), así como a las 8, 12, 18 y 24 h (hasta que se detectó el valor máximo). De acuerdo con las recomendaciones de nuestro laboratorio, se adoptaron como puntos de corte unos valores de 1 ng/ml para la troponina I y 70 ng/ml para la mioglobina.

Los valores de proteína C reactiva, fibrinógeno y homocisteína (determinaciones únicas) se analizaron en todos los pacientes en la primera analítica realizada una vez ingresados (mediana de 48 h tras el inicio del cuadro clínico). En función de sus respectivas curvas ROC para predecir episodios mayores, se seleccionó un punto de corte de 11 mg/l en el caso de la proteína C reactiva (método nefelométrico de alta sensibilidad, Behring Diagnostics, Marburg, Alemania), 5 g/l para el fibrinógeno (DG-FIB, Grifols, Barcelona, España) y 12  $\mu\text{mol/l}$  para la homocisteína (Axsym System; Abbot, Oslo, Noruega). El mismo método se aplicó para establecer el punto de corte de la edad en 70 años.

### Fracción de eyección

Se estudió la fracción de eyección por ecocardiografía (Agilent Sonos 5500, Philips, Holanda) mediante modo B (método área-longitud) en 248 pacientes (48% del grupo de estudio). La decisión de realizar o no un ecocardiograma para el análisis de la fracción de eyección corrió a cargo del cardiólogo clínico responsable en todos los casos. Se observó una fracción de eyección media del  $59 \pm 13\%$  (mediana del 61% y rango de 20-85%). Se interpretó como deprimida una fracción de eyección  $< 50\%$  ( $n = 58$ ; 23%).

La fracción de eyección se analizó, mediante ventriculografía cuantitativa de contraste, en 181 casos (35% del total; 103 de ellos sin ecocardiograma); por lo tanto, se disponía de información de la función sistólica durante el ingreso de 351 pacientes (68% del total). Para proporcionar homogeneidad al grupo de estudio, en los análisis de pronóstico sólo se tuvo en cuenta a los pacientes en los que la función sistólica se determinó mediante ecocardiografía ( $n = 248$ ).

### Episodios mayores y seguimiento

En el presente estudio se consideraron episodios mayores la muerte cardíaca y el infarto de miocardio (diferente del episodio que motivó el ingreso). La incidencia de alguno de estos episodios (el primero de ellos si ocurrían ambos) se consideró como el episodio mayor de referencia. El infarto de miocardio se definió siguiendo las recomendaciones actuales<sup>11</sup>. El seguimiento se realizó en las consultas externas, mediante contacto telefónico o mediante la revisión de los datos informatizados de las historias clínicas. Se completó un seguimiento de 6 meses en todos los pacientes.

### Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar (DE) y se compararon mediante el test de la t de Student para datos no apareados. Las variables categóricas se expresaron como porcentajes de la población de estudio y se compararon mediante el test de la  $\chi^2$ .

Se determinaron las variables que aportaban información independiente en la predicción de episodios mayores en los 248 pacientes con análisis ecocardiográfico de la fracción de eyección, mediante tres modelos de análisis multivariado utilizando el método de riesgos proporcionales de Cox. Respetando el orden de llegada de los datos al clínico, en el primer modelo se incluyeron las variables clínicas y electrocardiográficas, en el segundo se añadieron los valores de los marcadores bioquímicos, y en el tercero y definitivo se incluyó la fracción de eyección. Las variables con un valor ajustado de  $p < 0,05$  se consideraron independientes y se calcularon sus *odds ratio* (OR) con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC del 95%). La información global aportada por cada uno de los modelos multivariados se analizó mediante el test estadístico C (equivalente al área bajo la curva ROC del modelo creado para predecir un episodio).

Todos los cálculos se realizaron utilizando el paquete estadístico SPSS 9.0 (Chicago, Illinois, Estado Unidos). En todos los casos se consideró significativa una  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

### Análisis univariado

En la tabla 1 se expresan las características basales del grupo de estudio (los 248 pacientes con análisis ecocardiográfico de la fracción de eyección). La tasa de episodios mayores fue idéntica en los casos con (28/248, 15%) y sin (40/267, 15%) análisis de la fracción de eyección mediante ecocardiograma.

En los pacientes en los que se determinó la fracción de eyección ( $n = 248$ ) se computaron 38 primeros epi-

**TABLA 2. Porcentaje de episodios mayores en función de variables clínicas, electrocardiográficas, bioquímicas y de función sistólica. Análisis univariado**

	Sí	No	p
<b>Clínica</b>			
Edad > 70 años	21%	9%	0,01
Varón	17%	11%	NS
Hipertensión	13%	19%	NS
Hipercolesterolemia	15%	15%	NS
Diabetes	20%	13%	NS
Diabetes mellitus tipo 2	30%	13%	0,02
Fumador	14%	16%	NS
Historia de cardiopatía isquémica	17%	14%	NS
Historia de infarto	20%	14%	NS
Clase Killip > 1	32%	10%	< 0,0001
<b>Electrocardiograma</b>			
Descenso segmento ST	21%	13%	0,1
Onda T negativa	4%	17%	NS
<b>Marcadores</b>			
Troponina I > 1 ng/ml	18%	5%	0,02
Mioglobina > 70 ng/ml	20%	9%	0,03
Proteína C reactiva > 11 mg/l	21%	9%	0,01
Fibrinógeno > 5 g/l	21%	8%	0,01
Homocisteína > 12 $\mu$ mol/l	23%	8%	0,002
<b>Función sistólica</b>			
Fracción de eyección < 50%	36%	9%	< 0,0001

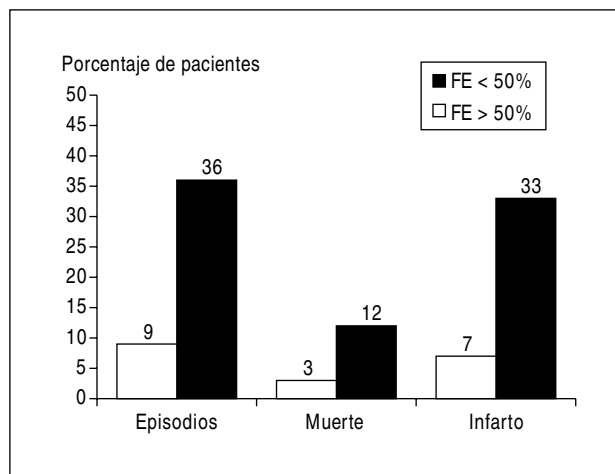
Sí: indica el porcentaje de episodios cuando una variable está presente; No: indica el porcentaje de episodios cuando está ausente; así por ejemplo en los pacientes con edad > 70 años se detectó un 21% de episodios mayores y en aquellos con edad < 70 años un 9%.

sodios mayores (15%), 13 muertes de origen cardíaco (5%) y 32 infartos (13%). Las variables relacionadas con la aparición de episodios mayores se exponen en la tabla 2. Los pacientes que sufrieron un episodio mayor mostraron significativamente una mayor edad ( $73 \pm 11$  frente a  $68 \pm 12$  años;  $p = 0,02$ ), valores más elevados de mioglobina ( $226 \pm 217$  frente a  $145 \pm 182$  ng/ml;  $p = 0,03$ ), proteína C reactiva ( $39 \pm 57$  frente a  $22 \pm 36$  mg/l;  $p = 0,02$ ) y fibrinógeno ( $6 \pm 2$  frente a  $5 \pm 2$  g/l;  $p = 0,01$ ) y una tendencia a presentar concentraciones más elevadas de troponina I ( $23 \pm 32$  frente a  $16 \pm 26$  ng/ml;  $p = 0,1$ ) y de homocisteína ( $17 \pm 9$  frente a  $14 \pm 10$   $\mu$ mol/l;  $p = 0,1$ ). Asimismo, presentaron una fracción de eyección más deprimida ( $49 \pm 13$  frente a  $61 \pm 13\%$ ;  $p < 0,0001$ ).

Los pacientes con fracción de eyección < 50% ( $n = 58$ ; 23%) presentaron una tasa más elevada de episodios mayores (36 frente a 9%;  $p < 0,0001$ ), muerte cardíaca (12 frente a 3;  $p = 0,02$ ) e infartos (33 frente a 7%;  $p < 0,0001$ ) que aquellos con una fracción de eyección > 50% ( $n = 190$ ; 77%) (fig. 1).

### Análisis multivariados

En el primer modelo multivariado (incluyendo los datos clínicos y electrocardiográficos), las variables que aportaron información independiente para prede-



**Fig. 1.** Porcentaje de episodios mayores, muerte cardíaca e infarto durante 6 meses de seguimiento en función de la fracción de eyección analizada mediante ecocardiograma. Los pacientes con fracción de eyección < 50% ( $n = 58$ ; 23%) presentaron un mayor porcentaje de primeros episodios mayores ( $p < 0,0001$ ), muerte cardíaca ( $p = 0,02$ ) e infartos ( $p < 0,0001$ ) que aquellos con una fracción de eyección > 50% ( $n = 190$ ; 77%).

cir episodios mayores fueron la edad > 70 años ( $p = 0,02$ ), la clase Killip > 1 ( $p < 0,004$ ) y la diabetes insulino-dependiente ( $p = 0,02$ ); estadístico C del modelo de 0,73 (0,64-0,83] (tabla 3).

En el segundo modelo (añadiendo los valores de los marcadores bioquímicos), las variables independientes fueron la edad > 70 años ( $p = 0,04$ ), la clase Killip > 1 ( $p = 0,02$ ), la diabetes insulino-dependiente ( $p = 0,03$ ) y la proteína C reactiva > 11 mg/l ( $p = 0,01$ ); estadístico C del modelo de 0,75 (0,67-0,83] (tabla 3).

Finalmente, en el tercer y definitivo modelo (añadiendo la fracción de eyección) las variables independientes fueron la edad > 70 años (OR = 2,3; IC del 95%, 1,1-5,3;  $p = 0,04$ ), la diabetes insulino-dependiente (OR = 2,6; IC del 95%, 1,1-6,5;  $p = 0,03$ ), la proteína C reactiva > 11 mg/l (OR = 3,4; IC del 95%, 1,5-7,8;  $p = 0,004$ ) y la fracción de eyección < 50% (OR = 5,1; IC del 95%, 2,4-11,1;  $p < 0,0001$ ); estadístico C del modelo de 0,80 (0,72-0,87) (tabla 3).

### DISCUSIÓN

El presente estudio demuestra que la estratificación de riesgo de los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST requiere una valoración integral de los datos clínicos, electrocardiográficos, bioquímicos y de función sistólica. Al llegar a urgencias, los datos demográficos, como la edad o la diabetes, los datos de exploración física, como la presencia de signos de insuficiencia cardíaca, y los datos electrocardiográficos, como el descenso del segmento ST, nos aportan en pocos minutos gran parte de la información pronóstica. En las siguientes horas, la determinación de las variables bioquímicas nos ayu-

TABLA 3. Predictores de episodios mayores. Análisis multivariados

	Primer modelo		Segundo modelo		Tercer modelo	
	OR (IC del 95%)	p	OR (IC del 95%)	p	OR (IC del 95%)	p
<b>Clínica-ECG</b>						
Edad > 70 años	2,6 (1,2-5,8)	0,02	2,3 (1,01-5,1]	0,04	2,3 (1,1-5,3)	0,04
Varón		ns		ns		ns
Hipertensión		ns		ns		ns
Hipercolesterolemia		ns		ns		ns
Diabetes		ns		ns		ns
Diabetes insulino dependiente	2,8 (1,1-6,8)	0,02	2,6 (1,1-6,1)	0,03	2,6 (1,1-6,5)	0,03
Fumador		ns		ns		ns
Historia de cardiopatía isquémica		ns		ns		ns
Historia de infarto		ns		ns		ns
Clase Killip > 1	3,1 (1,4-6,6)	0,004	2,6 (1,2-5,5)	0,02		ns
Descenso segmento ST		ns		ns		ns
Onda T negativa		ns		ns		ns
<b>Marcadores</b>						
Troponina I > 1 ng/ml				ns		ns
Mioglobina > 70 ng/ml				ns		ns
Proteína C reactiva > 11 mg/l			2,9 (1,3-6,5)	0,01	3,4 (1,5-7,8)	0,004
Fibrinógeno > 5 g/l				ns		ns
Homocisteína > 12 µmol/l				ns		ns
<b>Función sistólica</b>						
Fracción de eyección < 50%					5,1 (2,4-11,1)	< 0,0001
Estadístico C del modelo	0,73 (0,64-0,83)		0,75 (0,67-0,83)		0,80 (0,72-0,87)	

ECG: electrocardiograma; ns: no significativo. OR (IC del 95%): *odds ratio* con intervalos de confianza del 95%.

Primer modelo: análisis multivariado incluyendo las variables clínicas y electrocardiográficas.

Segundo modelo: análisis multivariado incluyendo las variables clínicas, electrocardiográficas y los marcadores bioquímicos.

Tercer modelo y definitivo: análisis multivariado incluyendo las variables clínicas, electrocardiográficas, los marcadores bioquímicos y la fracción de eyección.

En la última fila se expresa el estadístico C de cada uno de los modelos creados.

dará a perfilar el pronóstico. Finalmente, el análisis de la fracción de eyección previo al alta es aconsejable para una correcta estratificación de riesgo en los meses siguientes.

### Variables clínicas y electrocardiográficas

Hemos comprobado que ya desde el primer momento, y previamente a la determinación de los marcadores bioquímicos, se puede obtener gran parte de la información pronóstica a partir de la anamnesis, la exploración física y el análisis del electrocardiograma. Así, en un análisis multivariado de las variables de que dispone el clínico previamente a la realización de cualquier analítica observamos cómo la edad avanzada, los antecedentes de diabetes insulino dependiente (probablemente por tratarse de una fase más avanzada de esta enfermedad) y la existencia de signos de insuficiencia cardíaca fueron los parámetros que aportaron información independiente. Más aún, el poder predictor del análisis conjunto de estas variables fue sólo ligeramente mejorado al conocer los valores de los marcadores bioquímicos (estadístico C, 0,73 frente a 0,75).

El mayor riesgo de los casos con edad avanzada, diabéticos o con signos de insuficiencia cardíaca, ya citado en trabajos previos<sup>4,7,9,13-15</sup>, pone en evidencia

que la estratificación pronóstica (con su influencia en la estrategia de tratamiento) puede quedar establecida, al menos en gran parte, desde los primeros minutos de contacto con el paciente, mientras que el resultado de los marcadores bioquímicos puede ayudar (pero no ser el único criterio) en la toma de decisiones. Obviamente, de esta primera valoración del paciente y su entorno puede obtenerse una valiosa información, como la presencia de comorbilidad o la predisposición o no hacia un tratamiento más agresivo que, aunque no siempre es «cuantificable» en variables, será fundamental en el tratamiento de algunos casos.

### Marcadores bioquímicos

En los últimos años estamos siendo testigos de una auténtica eclosión de estudios que analizan el papel pronóstico de diferentes marcadores bioquímicos. Del que se tiene más experiencia y ha logrado introducirse más en la práctica diaria, tanto con finalidades diagnósticas como pronósticas, es la troponina<sup>6-9,13,16,17</sup>. Cualquier estudio que pretenda analizar el rendimiento pronóstico de otros marcadores bioquímicos en la actualidad debe valorar si la información aportada es independiente, complementaria o redundante de la proporcionada por la troponina. Por ello, analizamos de

manera cuidadosa el pico máximo de troponina I y del otro marcador de daño miocárdico ampliamente utilizado en urgencias por su sensibilidad y precocidad: la mioglobina.

Coincidiendo con la mayoría de los estudios recientes, los pacientes con elevación de la troponina I sufrieron una mayor tasa de episodios mayores. El valor pronóstico aportado por la troponina fue muy semejante al observado con la mioglobina. Dos estudios recientes, el estudio CHECKMATE<sup>18</sup> y un metaanálisis realizado por de Lemos et al<sup>19</sup>, han obtenido resultados similares (si bien en estos estudios se realizaron determinaciones únicas y en nuestra serie se intentó detectar el pico máximo con análisis sucesivos). De manera similar a la troponina<sup>16</sup>, la elevación de mioglobina se relaciona, por una parte, con la presencia de lesiones coronarias más embolizantes<sup>18</sup> y, por otra, con un mayor daño miocárdico<sup>20</sup>. Si bien el valor pronóstico de la mioglobina parece teóricamente limitarse por su rápido aclarado plasmático, de Lemos et al<sup>19</sup> observaron que, incluso en aquellos casos en que se presentaban más de 12 h después del inicio del cuadro clínico, la mioglobina aportaba información independiente. Dada la precocidad en alcanzar su pico plasmático, es remarkable que en las primeras horas de presentación del paciente la mioglobina ayudará a estratificar el riesgo.

El fibrinógeno es un reactante de fase aguda con actividad directa procoagulante que ha demostrado relacionarse con un peor pronóstico a corto y largo plazo<sup>9,13,21</sup>. Por su parte, la homocisteína se relaciona con la presencia de más material trombótico y una mayor tendencia al reinfarto<sup>22</sup>, si bien su papel como agente causal o como epifenómeno en los síndromes coronarios aún no se ha definido. Se confirmó el poder predictor de estas variables pero, tras el ajuste por el resto de parámetros analizados, la información que aportaron no fue independiente.

Durante la última década, los conceptos de arteriosclerosis e inflamación han ido íntimamente ligados<sup>23-25</sup>, y la proteína C reactiva como reactante de fase aguda y marcador inespecífico de inflamación ha sido ampliamente analizada<sup>7,9,26,27</sup>. Si bien quedan por aclarar puntos, como el origen de la elevación (la placa inestable<sup>28</sup>, la rotura de múltiples placas<sup>29</sup>, el daño miocárdico<sup>30</sup>, etc.), su acción (proinflamatoria, provocando disfunción del endotelio o como simple epifenómeno<sup>23,24,28,29,31</sup>) o la actitud que debemos adoptar al detectar un paciente inestable con proteína C reactiva elevada (estatinas<sup>32</sup>, tratamiento más intervencionista<sup>26</sup>, etc.), es innegable el poder pronóstico independiente a corto y largo plazo aportado por este marcador. Por ello, las guías más recientes ya le adjudican un nivel de evidencia tipo A en la estratificación de riesgo<sup>33</sup>.

En el presente estudio se confirmó el peor pronóstico durante 6 meses de seguimiento en los casos con

elevación de la proteína C reactiva. El valor de esta variable se mantuvo independiente incluso tras ajustarse por las variables bioquímicas más potentes y por la función sistólica. Es más, la información aportada parece complementarse con los marcadores que indican daño miocárdico<sup>7</sup>. En nuestra serie, el único parámetro bioquímico que aportó información independiente fue la proteína C reactiva.

## Función sistólica

Coincidiendo con registros recientes<sup>12</sup>, detectamos aproximadamente un tercio de casos dados de alta sin conocer la fracción de eyección (ecocardiograma o ventriculografía) tras el episodio que motivó el ingreso. Previamente al alta se estudió, mediante ecocardiograma, la función sistólica de 248 casos (48% del total de pacientes ingresados), los cuales fueron el objetivo para los análisis multivariados de pronóstico (se excluyeron los casos sin datos de su función sistólica y los 103 casos en los que se disponía sólo de la fracción de eyección por ventriculografía).

La función sistólica es un predictor clásico de pronóstico en la cardiopatía isquémica<sup>10</sup>. A diferencia de algunas variables recientemente incorporadas a la práctica clínica, cumple los criterios ideales de un marcador pronóstico<sup>34</sup>: sabemos perfectamente sus mecanismos fisiopatológicos, somos capaces de cuantificarla, conocemos sus consecuencias y le podemos aplicar diferentes tratamientos. Llama la atención que la mayoría de los estudios recientes que han analizado la capacidad pronóstica de diferentes marcadores no hayan ajustado esta información por la función sistólica, y guías ampliamente difundidas<sup>11</sup> le adjudican un espacio secundario.

Es común la creencia de que la fracción de eyección sólo aporta valor pronóstico en grupos de pacientes con muy alto riesgo (disfunción regional importante, ascenso del segmento ST, alta necesidad de intervención, etc.). En nuestro grupo de estudio, con una fracción de eyección en general poco deprimida (mediana del 61%) y sin gran necesidad clínica de revascularización prealta (11%), el análisis ecocardiográfico de la fracción de eyección fue el predictor más potente. Por lo tanto, en un momento en el que los marcadores bioquímicos ocupan gran parte del escenario en la predicción de riesgo, parece conveniente recordar que es aconsejable un estudio de la función sistólica previo al alta para una correcta estratificación pronóstica.

Como se ha comentado previamente, la inclusión de los marcadores bioquímicos en el análisis multivariado para predecir episodios mayores mejoró modestamente la información global aportada por las variables clínicas y electrocardiográficas (el estadístico C sólo mostró un incremento absoluto del 2%: 0,73 frente a 0,75). Sin embargo, el conocimiento de la fracción de

eyección mejoró en un 7% en términos absolutos y en casi un 10% en términos relativos (0,73 frente a 0,80) el poder predictivo del modelo multivariado.

## Limitaciones

La principal limitación del presente estudio deriva de que no se analizara la fracción de eyección mediante ecocardiograma a la totalidad de los 515 pacientes ingresados durante el período de estudio con un diagnóstico de síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Por tanto, la interpretación de los resultados debe centrarse en los casos con un análisis ecocardiográfico de la función sistólica previo al alta, teniendo en cuenta que el criterio para realizar dicho análisis puede variar de unos centros a otros.

## CONCLUSIONES

La estratificación de riesgo de los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST requiere una integración de la información aportada por la clínica, el electrocardiograma, los marcadores bioquímicos y la función sistólica. Con las variables clínicas y el electrocardiograma puede obtenerse de manera precoz gran parte de la información pronóstica. El análisis de los marcadores bioquímicos (en especial la proteína C reactiva en nuestra serie) ayudan a perfilar el pronóstico. En los casos en los que el clínico decide analizar la función sistólica mediante ecocardiografía, este dato aporta información valiosa para caracterizar el pronóstico.

## BIBLIOGRAFÍA

- Antman EM, Corbalán R, Huber K, Jaffe AS. Issues in early risk stratification for UA/NSTEMI. *Eur Heart J* 2001;3(Suppl J):6-14.
- 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.
- Sanchis J, Bodí V, Llácer Á, Núñez J, Ferrero JA, Chorro FJ. Valor de la prueba de esfuerzo precoz en un protocolo de unidad de dolor torácico. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:1089-92.
- 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.
- Hamm CW. Cardiac biomarkers for rapid evaluation of chest pain. *Circulation* 2001;104:1454-6.
- Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Gibson CM, Murphy SA, Rifai N, et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes. Simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein and B-type natriuretic peptide. *Circulation* 2002;105:1760-3.
- 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.
- 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.
- Bodí V, Facila L, Sanchis J, Llácer Á, Núñez J, Mainar L, et al. 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. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:823-30.
- The Multicenter Postinfarction Research Group. Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983;309:331-6.
- 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. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1366-74.
- Steg P, Goldberg RJ, Gore JM, Fox KA, Eagle KA, Flather MD, et al. Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am J Cardiol* 2002;90:358-63.
- 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.
- Bueno H. Prevención y tratamiento de la cardiopatía isquémica en pacientes con diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:975-86.
- Alonso JJ, Durán JM, Gimeno F, Ramos B, Serrador A, Fernández-Avilés F. Angioplastia coronaria en el paciente diabético. Situación actual y perspectivas futuras. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:1185-200.
- Goldman BU, Christenson RH, Hamm CW, Meinertz T, Ohman EM. Implications of troponin testing in clinical medicine. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001;2:75-84.
- Bodí V, Sanchis J, Llácer Á, 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.
- Newby LK, Storrow AB, Gibler WB, Garvey L, 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;103:1832-7.
- De Lemos JA, Morrow DA, Gibson CM, Murphy SA, Sabatine MS, Rifai N, et al. The prognostic value of serum myoglobin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the TIMI 11B and TACTICS-TIMI 18 studies. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:238-44.
- Sanchis J, Bodí V, Llácer A, Fácila L, Núñez J, Bertomeu V, et al. Usefulness of concomitant myoglobin and troponin elevation as biochemical marker of mortality in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2003;91:13-6.
- Sanchis J, Bodí V, Navarro A, Llácer Á, Blasco M, Mainar L, et al. Factores pronósticos en la angina inestable con cambios dinámicos del electrocardiograma. Valor del fibrinógeno. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:921-7.
- Bozkurt E, Erol MK, Keles S, Acikel M, Yilmaz M, Gurlertop Y. Relation of plasma homocysteine levels to intracoronary thrombus in unstable angina pectoris and in non-Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002;90:413-5.
- Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104:365-72.
- Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-43.
- Sanjuán R, Blasco M, Muñoz J, Gimeno C, Savall F, Ferreres J, et al. Respuesta inflamatoria en el infarto agudo de miocardio. Valores predictivos. *Rev Esp Cardiol* 1997;50:561-6.

26. Mueller C, Buettner HJ, Hodgson JM, Marsch S, Perruchoud AP, Roskamm H, et al. Inflammation and long-term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients. *Circulation* 2002;105:1412-5.
27. Ferreirós ER, Boissonnet CP, Pizarro R, García PF, Corrado G, Cagide A, et al. Independent prognostic value of elevated C-reactive protein in unstable angina. *Circulation* 1999;100:1958-63.
28. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Crea F, Maseri A. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med* 2002;347:5-12.
29. Schoenhagen P, Tuzcu EM, Ellis SG. Plaque vulnerability, plaque rupture and acute coronary syndromes. Multi-focal manifestation of a systemic disease process. *Circulation* 2002;106:760-2.
30. Cusack MR, Marber MS, Lambiase PD, Bucknall CA, Redwood SR. Systemic inflammation in unstable angina is the result of myocardial necrosis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1917-23.
31. Bhatt DL, Topol EJ. Need to test the arterial inflammation hypothesis. *Circulation* 2002;106:136-40.
32. Klufft C. Is C-reactive protein an additional, surrogate end-point for statin treatment? *Eur Heart J* 2002;23:761-4.
33. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002;23:1809-40.
34. Mosca L. C-reactive protein: to screen or not to screen? *N Engl J Med* 2002;347:1615-7.