

Marcadores de inflamación y estratificación de riesgo en pacientes con síndrome coronario agudo: diseño del estudio SIESTA (Systemic Inflammation Evaluation in patients with non-ST segment elevation Acute coronary syndromes)

Juan Carlos Kaski, José María Cruz-Fernández, Daniel Fernández-Bergés, Xavier García-Moll, Luis Martín Jadraque, José Mostaza, Víctor López García-Aranda, José Ramón González Juanatey, Alfonso Castro Beiras, Cándido Martín Luengo, Ángeles Alonso García, Lorenzo López-Bescós y Gonzalo Marcos Gómez, en representación de los investigadores del estudio SIESTA*

Introducción y objetivos. A pesar de que se conoce el valor pronóstico de varios marcadores de inflamación en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST), aún se ignora qué subconjunto de éstos proporciona mejor información y qué grado de asociación existe entre ellos.

El objetivo del estudio SIESTA es establecer el valor pronóstico de la proteína C reactiva, fibrinógeno, neopterina, interleucinas 6, 8, 10 y 18, factor de necrosis tumoral, e-selectina, endotelina 1, factor tisular, molécula de adhesión celular vascular-1 (VCAM-1) e intercelular-1 (ICAM-1), proteína plasmática-A asociada al embarazo (PAPP-A), péptido natriurético ventricular (tipo B), troponina I o T, leucocitos e isoforma MB de la creatinfosfocinasa (CK-MB), en pacientes con SCASEST.

Pacientes y método. SIESTA es un estudio prospectivo, multicéntrico, que incluirá a pacientes que hayan presentado dolor torácico sugestivo de síndrome coronario agudo en las últimas 48 h y alguna de las siguientes condiciones: signos electrocardiográficos de isquemia miocárdica, enfermedad vascular documentada o elevación de la concentración de troponinas. Se realizará un seguimiento clínico durante un año, con determinaciones hematológicas y bioquímicas en el momento del ingreso, del alta, y a los 30, 180 y 365 días. Se validarán las escalas TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) y PEPA (Proyecto de Estudio del Pronóstico de la Angina).

La variable principal estará compuesta de muerte por cualquier causa, muerte de origen cardíaco, infarto de miocardio no letal y angina inestable que requiera hospitalización o revascularización urgente. La evaluación indi-

vidual de cada una de las variables se considerará como objetivo secundario.

Este estudio ofrecerá valiosa información prospectiva acerca del valor pronóstico de un importante número de marcadores inflamatorios en pacientes de origen mediterráneo asistidos en la práctica médica habitual.

Palabras clave: *Síndrome coronario agudo. Angina inestable. Marcadores de inflamación. Estratificación de riesgo.*

Inflammation Markers and Risk Stratification in Patients with Acute Coronary Syndromes: Design of the SIESTA Study (Systemic Inflammation Evaluation in Patients with Non-ST Segment Elevation Acute Coronary Syndromes)

Background and objective. Evidence is growing regarding the prognostic value of markers of inflammation in unstable angina/non-ST segment elevation myocardial infarction (UA/NSTEMI). However, the independent value of these variables has not been systematically investigated in prospective studies. The main objective of the SIESTA study is to assess the relative prognostic roles of C-reactive protein, fibrinogen, neopterin, interleukins 6, 8, 10 and 18, tumor necrosis factor, e-selectin, endothelin 1, tissue factor, VCAM-1, ICAM-1, pregnancy-associated plasma protein-A, B-type natriuretic peptide, leukocytes, troponin I or T and serum creatine kinase-MB (CKMB) in UA/NSTEMI patients.

Patients and method. SIESTA is a prospective, multicenter trial involving patients with chest pain suggestive of acute coronary syndrome (ACS) within 48 hours of enrolment and at least one of the following: abnormal troponin levels, electrocardiographic signs of ischaemia or previously documented vascular disease. Clinical outcome data and serial biochemical determinations will be assessed during hospital admission and at 30, 180 and 365 days of follow-up. The TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) and PEPA (Proyecto de Estudio del Pronóstico de la Angina) risk scores will be also validated. Study variables will include death due to any cause, cardiac death, non-fatal myocardial infarction, unstable angina requiring

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 335-7

*Al final del artículo se relacionan los centros e investigadores participantes en el estudio SIESTA.

El Estudio SIESTA está financiado por una beca educacional de Bristol Myers Squibb, España.

Correspondencia: Prof. J.C. Kaski.
Department of Cardiological Sciences. St. George's Hospital Medical School.
Cranmer Terrace. London SW17 0RE. Reino Unido.
Correo electrónico: jkaski@sghms.ac.uk

ABREVIATURAS

SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

PCR: proteína C reactiva.

PAPP-A: proteína plasmática A asociada al embarazo.

BNP: péptido natriurético cerebral.

NFκB: factor de transcripción nuclear kappa B.

ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea.

re-admission, emergency revascularization and a composite of death, myocardial infarction and need for emergency hospitalization or myocardial revascularization. Each of these conditions will be treated as secondary end-points when assessed individually.

This study will provide valuable prospective information about the prognostic value of inflammatory markers in «real life» ACS patients of Mediterranean origin.

Key words: *Acute coronary syndromes. Unstable angina. Inflammation markers. Risk stratification.*

Full English text available at: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

El síndrome coronario agudo (SCA) constituye una de las formas más severas de presentación de la enfermedad coronaria, y representa la causa más frecuente de morbimortalidad en Occidente^{1,2}. Los pacientes con SCA se encuentran en grave riesgo de desarrollar acontecimientos cardiovasculares dentro del primer año de su presentación^{2,3}.

Recientemente, Marrugat et al² han estimado que en el año 2002 habrán sido ingresados más de 40.000 pacientes en los hospitales españoles con diagnóstico de infarto agudo de miocardio (60% del total estimado). La mortalidad de estos pacientes en los primeros 28 días (excluyendo la fase prehospitalaria) será cercana al 25%². Casi 33.000 individuos serán hospitalizados con el diagnóstico de SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST), de los cuales un 4,5% fallecerán en los primeros 3 meses².

Una estratificación de riesgo adecuada permitiría un manejo terapéutico más preciso de estos pacientes^{4,5}. El problema, sin embargo, lo constituye la heterogeneidad de este síndrome, que incluye a pacientes con diversos cuadros clínicos. Además, el pronóstico depende de distintas variables clínicas, electrocardiográficas, bioquímicas y angiográficas⁴ que, en parte, reflejan la presencia de isquemia o necrosis miocárdica, muy frecuentemente asociadas a la enfermedad coro-

na. En pacientes con SCA, distintos mecanismos fisiopatológicos complejos⁶⁻⁹, que incluyen la erosión y rotura de la placa aterosclerótica^{10,11}, causan la obstrucción aguda del flujo coronario. Entre los principales mecanismos asociados a la inestabilidad clínica de los pacientes con SCASEST^{12,13} se encuentran el grado de la actividad inflamatoria, el incremento del tono vasomotor y la activación plaquetaria; así mismo, la inflamación sistémica se encuentra asociada con el desarrollo de aterosclerosis, las alteraciones de la homeostasia y la trombosis coronaria aguda^{14,15}. La presencia de células inflamatorias dentro de la placa ateromatosa desempeña un importante papel en el proceso que lleva a su fisura, a la trombosis coronaria y a la oclusión vascular características del SCA^{16,17}. La activación de los macrófagos, las células T y del factor de transcripción nuclear kappa B (NFκB), así como la producción y liberación de citocinas proinflamatorias y sustancias neurohumorales, contribuye de manera significativa a la presencia de las manifestaciones clínicas de estos pacientes¹⁸.

En la actualidad, la estratificación de riesgo de los pacientes con SCASEST se basa, fundamentalmente, en variables clínicas, electrocardiográficas y angiográficas, así como en marcadores de daño miocárdico^{4,19,20}. Las escalas predictoras TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction)²¹ y PEPA (Proyecto de Estudio del Pronóstico de la Angina)⁵, que combinan muchas de estas variables, han sido propuestas recientemente y parecen ser útiles para la toma de decisiones terapéuticas. Estas escalas, sin embargo, no incluyen marcadores inflamatorios, y es posible que la incorporación de los mismos pueda aumentar su valor pronóstico, ya que en los últimos años han aparecido evidencias que sugieren la utilidad de los marcadores inflamatorios en el pronóstico de la enfermedad coronaria. Citocinas, como las interleucinas 6^{22,23} y 18²⁴, y los reactantes de fase aguda, como la proteína amiloide A²⁵ y la proteína C reactiva (PCR)²⁶⁻²⁹, son marcadores de riesgo y predictores de acontecimientos cardiovasculares.

En los últimos años, la atención de investigadores y clínicos se ha centrado fundamentalmente en el papel de la PCR como marcador de riesgo, al demostrarse que la elevación de sus concentraciones plasmáticas es un buen predictor de muerte, infarto de miocardio y necesidad de revascularización miocárdica urgente³⁰⁻³².

Por ejemplo, en el estudio TIMI 11 A, la mortalidad a los 14 días fue significativamente mayor en pacientes con PCR > 1,55 mg/dl que en aquellos con valores más bajos (5,6 frente a 0,3%)²⁸. En otros estudios, la obtención de un valor de PCR elevado en una medición hospitalaria demostró ser un poderoso predictor de riesgo a los 3 y 24 meses^{27,31}. Se ha observado también que la PCR y las concentraciones de troponina son marcadores de riesgo independientes, y que su combinación predice acontecimientos cardiovasculares de forma más precisa que cada uno de ellos individualmen-

te^{24,28,29,33}. A pesar de estos hallazgos, continúa la controversia acerca de la utilidad de la PCR en la práctica clínica habitual^{12,13,34-36}, ya que existen observaciones contradictorias. Así, los valores de PCR se comportan como buenos predictores de nuevos acontecimientos cardiovasculares tardíos, pero no de los tempranos²⁷. Además, se ignora con qué frecuencia deberían determinarse sus valores en pacientes con SCASEST, dadas las variaciones espontáneas que puede presentar en un mismo paciente, así como la determinación del punto de corte por encima del cual debe considerarse que la PCR está elevada. Recientemente se han propuesto otros marcadores bioquímicos de riesgo, como el péptido natriurético cerebral (BNP) y la proteína A plasmática asociada al embarazo (PAPP-A)^{37,38}, que deben ser validados en el contexto de los marcadores ya estudiados, al igual que varios marcadores de inflamación de los cuales se desconoce su posible valor pronóstico independiente.

Riesgo cardíaco en pacientes mediterráneos y papel de los marcadores de inflamación en la estratificación de riesgo

La población mediterránea tiene una menor incidencia de infarto de miocardio y de mortalidad^{39,40}, a pesar de que la prevalencia de los factores de riesgo convencionales es similar a la de otras regiones de Europa y de los EE.UU. En España, la mortalidad por enfermedad cardiovascular es más baja que en otras regiones del mundo⁴¹, y se cree que los factores genéticos y los hábitos dietéticos (dieta mediterránea) pueden ejercer un papel relevante en este sentido.

En la población mediterránea, no se ha estudiado de forma sistemática si los marcadores de inflamación constituyen un factor pronóstico independiente en pacientes con SCA.

El registro PEPA aporta datos útiles sobre la estratificación de riesgo de los pacientes con SCASEST mediante el empleo de variables convencionales, pero no ha investigado el papel de los marcadores de inflamación⁵.

El SIESTA es un estudio español, multicéntrico, observacional y prospectivo, de pacientes ingresados con diagnóstico de SCASEST, que tiene como objetivo definir el valor pronóstico de diferentes marcadores de inflamación, así como de marcadores de activación endotelial en pacientes con este diagnóstico.

Objetivos

El estudio SIESTA tiene como objetivos principales:

1. Comparar el valor pronóstico de la PCR con otros marcadores de inflamación, incluyendo las citocinas pro y antiinflamatorias, quimocinas, moléculas de adhesión, neopterina, fibrinógeno, proteína sérica amiloide A, endotelina 1 y las recientemente descritas PAPP-A y BNP.

2. Comparar el valor pronóstico de marcadores de inflamación con otros indicadores de riesgo establecidos: clínicos, electrocardiográficos y bioquímicos (troponinas).

3. Establecer el valor predictivo de la determinación única frente a la medición seriada de los diferentes marcadores de inflamación.

Un objetivo secundario es establecer la utilidad pronóstica de las puntuaciones clínicas TIMI²¹ y PEPA⁵.

Hipótesis

El estudio SIESTA intentará confirmar las siguientes hipótesis:

- La presencia de valores elevados de marcadores inflamatorios circulantes, quimocinas y marcadores de activación endotelial contribuyen a definir el pronóstico de los pacientes con SCASEST.

- EL BNP y la PAPP-A son marcadores de riesgo independientes en la población estudiada.

- La presencia de valores persistentemente elevados de los marcadores inflamatorios contribuye al pronóstico de los pacientes con SCASEST.

- Las escalas de puntuación TIMI y/o PEPA son clínicamente útiles para la estratificación de riesgo en pacientes de origen mediterráneo con SCASEST.

Pacientes y método

Se incluirán pacientes de ambos sexos, sin límite de edad, con dolor de pecho en las últimas 48 h sugestivo de SCA y, al menos, una de las siguientes condiciones:

1. Signos electrocardiográficos de isquemia miocárdica (descenso del segmento ST y/o inversión de onda T).

2. Enfermedad coronaria, cerebrovascular o vascular periférica documentada.

3. Angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) y/o cirugía de revascularización miocárdica realizada no menos de 12 semanas antes del episodio actual.

4. Elevación de la troponina cardíaca.

No se incluirán en el estudio los pacientes que presenten: *a*) elevación del segmento ST; *b*) bloqueo completo de rama izquierda; *c*) estenosis aórtica moderada o severa; *d*) miocardiopatía hipertrófica o dilatada; *e*) infarto de miocardio en las últimas 12 semanas; *f*) ACTP y/o cirugía de revascularización en las últimas 12 semanas; *g*) historia previa de insuficiencia cardíaca; *h*) accidente cerebrovascular o periférico en las últimas 12 semanas, e *i*) hipertensión arterial descontrolada, anemia, cuadro infeccioso evidente, tirotoxicosis, enfermedad inflamatoria local o sistémica, insuficiencia renal terminal, neoplasias o cualquier otra enfermedad que comprometa seriamente el pronóstico de vida y/o genere una respuesta inflamatoria sistémica.

Tamaño de la muestra

En pacientes con SCASEST, la incidencia de nuevos acontecimientos cardiovasculares en el primer año oscila entre el 16 y el 30%^{42,43}. Para el cálculo de la muestra en este estudio hemos asumido que la probabilidad de los pacientes de presentar nuevos acontecimientos cardiovasculares es del 20%, y hemos escogido la PCR como variable para calcular el tamaño de la muestra, por ser ésta la que presenta una mayor variabilidad (en diferentes estudios su desviación estándar oscila entre 5 y 10 mg/dl)⁴⁴. Asumiendo una tasa de pérdidas de un 5%, un riesgo alfa bilateral de 0,05 y un error beta inferior a 0,10, se necesitarían 1.044 pacientes sin acontecimientos y 313 con acontecimientos para detectar una diferencia $\geq 1,5$ mg/dl en la concentración de PCR entre ambos grupos.

Manejo terapéutico y seguimiento clínico

Los pacientes serán tratados de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Española de Cardiología⁴⁵, de modo que recibirán: aspirina, bloqueadores beta, heparina, clopidogrel, nitratos, hipolipemiantes e inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II). También se utilizarán inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa en pacientes de alto riesgo, con troponinas elevadas o que vayan a ser sometidos a estudio angiográfico con posibilidades de realización de ACTP.

Se recogerán datos sobre cualquier otra medicación –cardiológica o no– que sea usada durante el estudio. Las decisiones clínicas del manejo terapéutico del paciente se dejarán a criterio del médico responsable, y los resultados de los marcadores inflamatorios determinados en este estudio no estarán disponibles para el manejo del paciente. Se espera que a todos los pacientes con angina refractaria o incapacitante, a pesar de tratamiento médico óptimo, y a aquellos con signos de isquemia grave se les realice una coronariografía con el propósito de ofrecerles ACTP o cirugía de revascularización. En aquellos pacientes sometidos a cateterismo cardíaco, se registrarán la fracción de eyección, la gravedad de las lesiones coronarias y el número de vasos con obstrucciones.

El comité ético de cada hospital participante ha aprobado el protocolo del estudio, y los pacientes firmarán el consentimiento informado antes de su ingreso en el estudio, otorgando su acuerdo para participar en el estudio SIESTA.

El reclutamiento de pacientes ha comenzado en junio de 2002 y se espera que el último paciente ingrese a finales de 2003. El seguimiento de los pacientes será de un año.

Las variables demográficas y clínicas que serán analizadas se exponen en la tabla 1.

TABLA 1. Variables demográficas y clínicas

Factores de riesgo
Fumador (habitual, ex fumador, nunca ha fumado; años de fumador), hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, historia de infarto de miocardio, SCASEST, ATCP, cirugía de revascularización, accidente cerebrovascular o enfermedad vascular periférica, historia familiar de enfermedad cardiovascular.
Medicación en el momento del ingreso
Aspirina, bloqueadores beta, heparina, inhibidores IIb/IIIa, clopidogrel, nitratos, antagonistas del calcio, hipolipemiantes, inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina, ARA II, tratamiento de reemplazo hormonal, diuréticos, digoxina, otras.
Coronariografía
Fracción de eyección de ventrículo izquierdo, gravedad de la estenosis coronaria y número de vasos enfermos
Muestras de sangre (ingreso y alta hospitalaria, seguimiento a 1, 6 y 12 meses)
CK-MB, troponinas cardíacas, perfil lipídico, PCR de alta sensibilidad, leucocitos, fibrinógeno, interleucinas 6, 8, 10 y 18, proteína amiloide A sérica, TNF-alfa, factor tisular, ICAM-1, VCAM-1, factor de von Willebrand, e-selectina, metaloproteinasas 1, 2 y 9, neopterin, endotelina 1, PAPP-A y BNP
Variables
La variable principal estará compuesta de muerte por cualquier causa, muerte de origen cardíaco, infarto de miocardio no letal y angina inestable que requiera hospitalización o revascularización urgente. La evaluación individual de cada una de las variables se considerará como objetivo secundario

Análisis de sangre

Se obtendrá sangre venosa periférica, que será centrifugada de inmediato. Se determinarán el hemograma y la bioquímica, que incluirá: isoenzima MB de la creatinincinasa (MB-CK), troponina, perfil lipídico, concentraciones de creatinina, urea, etc., en cada centro participante. Las muestras recogidas serán rápidamente congeladas y mantenidas a -70 °C hasta su envío a los laboratorios centrales, que determinarán un perfil lipídico completo, PCR de alta sensibilidad, fibrinógeno, proteína amiloide A sérica, interleucinas 6, 8, 10 y 18, factor de necrosis tumoral (TNF) alfa, ICAM-1, VCAM-1, e-selectina, factor de von Willebrand, metaloproteinasas 1, 2 y 9, factor tisular, neopterin, PAPP-A, BNP, neopterin y endotelina 1.

Se obtendrán muestras sanguíneas en el momento del ingreso y del alta hospitalaria, al mes, a los 6 meses y al año de seguimiento.

Dos laboratorios, el Instituto Carlos III de Madrid y el Saint George's de Londres han sido seleccionados para el análisis de las muestras. El primero realizará estudios de lípidos y guardará las muestras congeladas hasta su traslado a Londres, donde se determinarán los marcadores de inflamación. Las muestras de sangre serán codificadas de modo que ninguno de los labora-

torios conocerá la identidad de los pacientes ni sus características clínicas.

Variables del estudio

La variable principal estará compuesta de muerte por cualquier causa, muerte de origen cardíaco, infarto de miocardio no letal y angina que requiera hospitalización, ACTP o cirugía de revascularización urgente. Se considerará que cada uno de los componentes de la variable principal representa una variable secundaria cuando se evalúe de forma individual.

Los pacientes que sean dados de alta serán visitados en la consulta por los médicos investigadores al mes, a los 6 meses y al año. Durante este período de seguimiento, un comité independiente analizará los acontecimientos, definiendo la muerte según los criterios de la Clasificación Internacional de Enfermedades⁴⁶.

Definiciones

Las definiciones usadas en este estudio están basadas en la reciente guía del American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)⁴⁷: una angina «nueva» se definirá como un episodio de dolor de aparición en reposo que dure no menos de 5 min, con elevación o depresión del segmento ST mayor de 1 mm y/o inversión de la onda T en dos derivaciones contiguas, con excepción de aVR. El infarto de miocardio se definirá como un incremento de la CK-MB o de los valores de troponina que duplique el límite superior de la normalidad, o el desarrollo de nuevas ondas Q $\geq 0,04$ s en dos derivaciones, en presencia de dolor precordial persistente que dure más de 20 min. La muerte se definirá como el fallecimiento independientemente de la causa, y muerte cardiovascular indicará que fue debida a SCA o súbita. El paro cardíaco se clasificará como «muerte» (incluso cuando el paciente sobreviva al acontecimiento) para el análisis estadístico.

La puntuación TIMI²¹ es una nueva escala de riesgo que incluye variables fácilmente obtenibles en pacientes con SCASEST: edad mayor de 65 años, presencia de tres o más factores de riesgo (fumador, diabetes, hipercolesterolemia, hipertensión arterial, antecedentes familiares), enfermedad coronaria con lesiones > 50%, uso de aspirina en los últimos 7 días, síntomas agudos de angina (más de 2 episodios de angina en las últimas 24 h), elevación de las enzimas cardíacas y cambios en el segmento ST mayores de 0,5 mm. A cada una de estas variables se le asigna un punto, siendo 0 la puntuación mínima y 7 el máximo posible.

La escala de riesgo PEPA⁵ incluye variables clínicas, electrocardiográficas y bioquímicas: edad ≥ 65 años, diabetes, enfermedad vascular periférica, más de dos episodios de angina en las últimas 24 h anteriores

al ingreso, angina postinfarto –primeros 30 días–, clase Killip ≥ 2 , descenso del segmento ST y elevación de los marcadores cardíacos de necrosis.

Discusión

Este estudio dará respuesta a un número importante de preguntas clínicas relacionadas con el papel pronóstico de los marcadores de inflamación en pacientes de origen mediterráneo. Los estudios prospectivos en estas poblaciones se esperan con interés debido a sus características específicas, que difieren de las anglosajonas y escandinavas que han sido la base de la mayoría de los estudios epidemiológicos que se han llevado a cabo en el campo de las enfermedades cardiovasculares.

Los pacientes que forman parte de este estudio serán una muestra representativa de la población general con SCASEST atendidos en los hospitales de España. El estudio SIESTA incluirá a pacientes de la práctica médica habitual que presentan SCASEST y, por ello, los resultados podrán ser extrapolados a la misma.

Por primera vez se llevará a cabo un estudio comparativo que analice el papel pronóstico de varios marcadores de inflamación, de variables que indican activación endotelial de los factores de riesgo convencionales, en el contexto del SCASEST. El estudio SIESTA permitirá, así mismo, contestar al interrogante acerca de la importancia pronóstica de los valores persistentemente elevados frente a los que se elevan de forma sólo transitoria.

Los marcadores pronósticos clínicos y electrocardiográficos de riesgo tampoco se han comparado con anterioridad, de forma sistemática, con los marcadores de inflamación o con los más recientemente propuestos (BNP y PAPP-A) en pacientes mediterráneos con SCASEST.

El estudio SIESTA proporcionará la posibilidad de validar índices de puntuación como el TIMI en pacientes mediterráneos. Al determinar un elevado número de marcadores bioquímicos, nuestros hallazgos podrían ayudar a establecer nuevos índices de puntuación, más acordes a los hábitos de vida y alimentación de la población española.

El reclutamiento de pacientes ha comenzado ya, y esperamos que a principios del año 2004 puedan ser analizados los primeros resultados.

PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO SIESTA

Centros e investigadores

Hospital Virgen Macarena, Sevilla: J.M. Cruz Fernández*, V. López García-Aranda*, M.A. Martínez y J.L. Díaz. *Hospital Don Benito-Villanueva, Badajoz:* D. Fernández-Bergés*, R. Alzugaray Fraga y M.J. Zaro Bastanzuri. *Hospital de la Santa Creu i Sant Pau,*

Barcelona: X. García-Moll*, M.M. Martí Niubó y M. Santaló. *Hospital La Paz, Madrid:* L. Martín Jadraque*, G. Guzmán Martínez e I. González Maqueda. *Hospital Puerta de Hierro, Madrid:* A. Alonso*, A. Castro Conde y C. Avendaño Sola. *Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela:* J.R. González-Juanatey* y P. Bassante Flores. *Hospital Juan Canalejo, A Coruña:* A. Castro Beiras* e I. Mosquera Pérez. *Fundación Alcorcón, Madrid:* L. López Bescós* y J. Jiménez Valtierra. *Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres:* G. Marcos Gómez*, J. Larranzabal Murillo y J. Zamorano. *Hospital Clínico Universitario, Salamanca:* C. Martín Luengo* y P.L. Sánchez Fernández.

*Investigador principal.

Laboratorios centrales

Unidad de Arteriosclerosis, Hospital Carlos III, Madrid, España: J.M. Mostaza, R. Peña Valverde y C. Lahoz Rallo. *Coronary Artery Disease Research Unit, Department of Cardiological Sciences, St George's Hospital Medical School, London, Reino Unido:* J.C. Kaski.

BMS

P. Aliseda y B. Monteiro.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Heart Association 2002. Heart and stroke statistical update. Dallas: American Heart Association, 2001. Disponible en: Publications and Resources. Statistics.
2. Marrugat J, Elosua R, Martí H. Epidemiología de la cardiopatía isquémica en España: estimación del número de casos y de las tendencias entre 1997 y 2005. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:337-46.
3. Yeghiazarians Y, Braunstein JB, Askari A, Stone PH. Unstable Angina Pectoris. *N Engl J Med* 2000;342:101-14.
4. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:970-1062.
5. López de Sá E, López Sendón JL, Anguera I, Bethencourt A, Bosch X. Prognostic value of clinical variables at presentation in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome. *Medicine* 2002;81:434-42.
6. Swanson GD, Denson KWE, Wells AJ, Jamrozik K, Colditz GA, Fuster V, et al. Passive smoking and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1999;341:697-700.
7. Fischer A, Gutstein DE, Fuster V. Thrombosis and coagulation abnormalities in the acute coronary syndromes. *Cardiol Clin* 1999;17:283-94.
8. Forrester JS. Role of plaque rupture in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2000;86:J15-23.
9. Plutzky J. Inflammatory pathways in atherosclerosis and acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2001;88:K10-5.
10. Davies MJ. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1996;94:2013-20.

11. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang Y, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997;336:1276-82.
12. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-43.
13. Kaski JC. Inflamación, infección y enfermedad coronaria: mitos y realidades. Conferencia especial del XXXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53:1311-7.
14. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, Dónofrio G, Crea F, Maseri A. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med* 2002;347:5-12.
15. Zouridakis EG, Schwartzman R, García-Moll X, Cox ID, Fredericks S, Holt DW, et al. Increased plasma endothelin levels in angina patients with rapid coronary artery disease progression. *Eur Heart J* 2001;22:1578-84.
16. Libby P. Coronary artery injury and the biology of atherosclerosis: inflammation, thrombosis, and stabilization. *Am J Cardiol* 2000;86(Suppl 2):3-8.
17. Shebuski RJ, Kilgore KS. Role of inflammatory mediators in thrombogenesis. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;300:729-35.
18. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
19. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jorgensen P, Peheim E, Ljundahl L, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992;327:146-50.
20. Antman EM. Decision making with cardiac troponin tests. *N Engl J Med* 2002;346:683-93.
21. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835-42.
22. Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G, Altamura S, Caligiuri G, Monaco C, et al. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation* 1996;94:874-7.
23. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. *JAMA* 2001;286:2107-13.
24. Blankenberg S, Tiret L, Bickel C, Peetz D, Cambien F, Meyer J, et al. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina. *Circulation* 2002;106:24-30.
25. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, et al. Serum amyloid A predicts early mortality in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:358-62.
26. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;331:417-24.
27. Ferreiros ER, Boissonnet CP, Pizarro R, Merletti PF, Corrado G, Cagide A, et al. Independent prognostic value of elevated C-reactive protein in unstable angina. *Circulation* 1999;100:1958-63.
28. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol* 1998;31:1460-5.
29. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. N Engl J Med* 2000;343:1139-47.
30. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. Circulation* 1997;96:4204-10.

31. Zebrack JS, Anderson JL, Maycock CA, Horne BD, Bair TL, Muhlestein JB. Usefulness of high-sensitivity C-reactive protein in predicting long-term risk of death or acute myocardial infarction in patients with unstable or stable angina pectoris or acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002;89:145-9.
32. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina Refractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol* 2000;35: 1535-42.
33. Rebuzzi AG, Quaranta G, Liuzzo G, Caligiuri G, Lanza GA, Gallimore JR, et al. Incremental prognostic value of serum levels of troponin T and C-reactive protein on admission in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1998;82:715-9.
34. Kaski JC, García-Moll X. C-reactive protein as a clinical marker of risk. *Circulation* 2000;102:63-4.
35. Koenig W. C-reactive protein and cardiovascular risk: has the time come for screening the general population? *Clin Chem* 2001;47:9-10.
36. Perez Fernández R, Kaski J. Interleukin-10 and coronary disease. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:738-50.
37. De Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345:1014-21.
38. Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, Bailey KR, Christiansen M, Holmes DR Jr, et al. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345:1057-59.
39. Marrugat J, Senti M. Why mortality from heart disease is low in France. High cholesterol may not have same effect on cardiovascular risk in southern Europe as elsewhere. *BMJ* 2000;320:250.
40. Masia R, Pena A, Marrugat J, Sala J, Vila J, Pavesi M, et al. High prevalence of cardiovascular risk factors in Gerona, Spain, a province with low myocardial infarction incidence. REGICOR Investigators. *J Epidemiol Community Health* 1998;52: 707-15.
41. Perez G, Pena A, Sala J, Roset P, Masia R, Marrugat J. Acute myocardial infarction case fatality, incidence and mortality rates in a population registry in Girona, Spain, 1990-1992. REGICOR Investigators. *Int J Epidemiol* 1998;27:599-604.
42. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
43. Eagle KA, Goodman SG, Avezum A, Budaj A, Sullivan CM, López-Sendón J. Practice variation and missed opportunities for reperfusion in ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Lancet* 2002;359:373-7.
44. Wong ND, Pio J, Valencia R, Thakal G. Distribution of C-reactive protein and its relation to risk factors and coronary heart disease risk estimation in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *Prev Cardiol* 2001;4:109-14.
45. López-Bescós L, Aros Borau F, Lidón CR, Cequier FA, Bueno H, Alonso JJ, et al. Actualización de las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en angina inestable/infarto sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:631-42.
46. Cannon CP, Battler A, Brindis RG, Cox JL, Ellis SG, Every NR, et al. ACC key data elements and definitions for measuring the clinical management and outcomes of patients with acute coronary syndromes. A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Data Standards (Acute Coronary Syndromes Writing Committee). *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2114-30.
47. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction 2002; summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of patients with unstable angina). *Circulation* 2002;106: 1893-900.