

INVESTIGACIÓN CLÍNICA*Marcadores hemostáticos y de inflamación en síndromes coronarios agudos y su asociación con eventos cardiovasculares adversos[§]*

Carlos Jerjes-Sánchez Díaz,* Alfredo Comparan Núñez,** Marcos Ibarra Flores,*** Horacio Decanini Arcaute,**** Tamara Archondo*****

Resumen

Antecedentes: En síndromes coronarios agudos (SCA) la interacción entre factores inflamatorios y hemostáticos podría tener una relación estrecha con trombosis recurrente y eventos adversos hospitalarios. **Métodos:** Estudio prospectivo, controlado con un seguimiento de seis años. **Objetivo:** Conocer si existe una asociación en la fase aguda y en el seguimiento entre marcadores de inflamación (proteína C reactiva, fibrinógeno y leucocitos), coagulación (antitrombina III, proteína C y S, resistencia a la proteína C) y fibrinólisis (plasminógeno, alfa-2 antiplasmina) con isquemia recurrente, reinfarto, choque y mortalidad cardiovascular. **Inclusión:** a) SCA con dolor isquémico de reposo > 20 minutos SCA con o sin elevación del ST, b) estabilidad clínica. **Exclusión:** a) > 75 años, b) SCA secundario a estrés, crisis hipertensiva, estenosis aórtica, o a otra causa diferente a aterotrombosis, c) otro síndrome vascular agudo que sugiera isquemia aguda, d) Killip y Kimball III o IV, d) fracción de expulsión < 35%, f) trata-

Abstract

HAEMOSTATIC AND INFLAMMATION MARKERS IN ACUTE CORONARY SYNDROMES AND ITS RELATIONSHIP WITH ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS

Background: In acute coronary syndromes (ACS) interaction among several haemostatic (S and C protein, antithrombin III, C protein resistance, plasminogen, alpha 2-antiplasmi and inflammatory factors (white cell blood count, fibrinogen, reactive C protein) could have association with recurrent thrombosis and recurrence ischemia, reinfarction, shock and cardiovascular mortality. **Methods:** Prospective, controlled, with a six-year follow-up trial. **End-point:** Prove in acute phase and in a follow-up association among inflammatory, coagulation and fibrinolysis markers with cardiovascular adverse events. **Inclusion:** a) ischemic chest pain at rest > 20 minutes with ST depression or elevation ACS, b) clinical stability. **Exclusion:** a) > 75 years-old, b) ACS secondary stress, hypertensive crisis, aortic stenosis, c) another acute vascular syndromes suggesting acute

* Jefe del Servicio de Urgencias.

** Jefe de Residentes.

*** Jefe de la División de Cardiología.

**** Jefe de la División de Patología y Gabinetes.

***** Residente de Cardiología.

Hospital de Enfermedades Cardiovasculares y del Tórax, Centro Médico del Norte, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey.

Dr. A Comparán Jefe de Hemodinamia, HGZ IMSS, Tijuana, BC, Dr. M Ibarra Cardiólogo Intervencionista, Hospital San José, Monterrey NL, Dr. H. Decanini, Director Médico Hospital Santa Engracia, Monterrey, NL.

[§] Premio Ignacio Chávez al mejor trabajo de investigación básica otorgado por la Sociedad Mexicana de Cardiología en el XXII Congreso Nacional de Cardiología celebrado en la ciudad de Cancún en noviembre del año 2001.

Correspondencia: Dr. Carlos Jerjes Sánchez Díaz. Santander 316, Colonia Bosques de San Ángel – Palmillas, San Pedro Garza García, NL, 66290 Teléfono: 83469192. Correo electrónico: jerjes@prodigy.net.mx; jerjes@infosel.net.mx

Recibido: 24 de julio de 2006

Aceptado: 20 de septiembre de 2006

miento previo con cualquier medicamento que modifique la coagulación o fibrinólisis, g) cualquier proceso inflamatorio agudo o crónico. **Controles:** Individuos sanos y con enfermedad coronaria estable. La enfermedad coronaria se corroboró por angiografía, medicina nuclear y/o eco-dobutamina. **Estadística:** Ji cuadrada y t de Student. Regresión lineal, logística y multivariada. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. Significancia estadística: $p < 0.05$. **Resultados:** 50 pacientes con SCA con o sin elevación del ST. El análisis de regresión logística indicó una asociación entre plasminógeno, antitrombina III y proteína C reactiva ($p < 0.00001$) con mortalidad. El modelo que incluyó proteína C y S, resistencia a la proteína C y antitrombina tuvo la mayor correlación con mortalidad ($p < 0.0001$) e isquemia recurrente ($p < 0.0001$). El análisis multivariado estableció a la antitrombina III, plasminógeno, proteína C reactiva y fibrinógeno con la asociación más significativa para mortalidad ($p < 0.001$), choque cardiogénico (0.001) y reinfarcto con elevación del ST (0.001). **Conclusión:** Estos hallazgos sugieren que en la fase aguda y en el seguimiento de un SCA marcadores de inflamación, coagulación y fibrinólisis tuvieron una relación directa e independiente con eventos cardiovasculares adversos.

Palabras clave: Síndromes coronarios agudos. Marcadores de riesgo cardiovascular. Marcadores tromboticos. Marcadores de inflamación.

Key words: Acute coronary syndromes. Cardiovascular risk markers. Thrombotic markers. Inflammatory markers.

La trombosis coronaria es el principal mecanismo que precipita la transición de una enfermedad aterosclerosa coronaria estable a un síndrome coronario agudo (SCA). Su expresión clínica (con o sin elevación del ST y muerte súbita) y la evolución se relacionan directamente con trombosis mural u oclusiva, fenómenos de resistencia, retrombosis y microembolismo. La trombosis como expresión de disfunción endotelial es el resultado de una compleja interrelación entre estímulos ambientales, inflamatorios y tromboticos que contribuyen a la extensión, persistencia del trombo y a eventos cardiovasculares adversos (ECA).¹ Uno de los problemas de la reperfusión farmacológica o mecánica y del tratamiento antitrombótico²⁻⁶ es el fracaso por resistencia o retrombosis que puede observarse hasta en un 30%.⁴⁻⁸ Además, evidencias recientes demuestran la participación de marcadores hemostáticos o de inflamación como variables independientes de ECA.^{1,9,10-12} Por lo tanto, estudiamos en forma prospectiva pacientes con manifestaciones clínicas y electrocardio-

ischemia, d) Killip and Kimbal III o IV, e) ejection fraction $< 35\%$, f) pre-hospital treatment with any medication that modify coagulation or fibrinolysis, c) inflammatory acute or chronic process. **Control groups:** Healthy individuals and stable chronic heart disease patients whose were matched by age and sex. In all patients with ischemic heart disease angiography, nuclear medicine or echocardiography stress tests were done. **Statistics:** Chi square, student t-test. Lineal, logistic and multivariate regression. Kaplan-Meier and Cox survival curves. Statistical significance: $p < 0.05$. **Results:** 50 patients with non- or ST elevation ACS were enrolled. Regression logistic analysis indicated association among plasminogen, antithrombin III and C reactive-protein ($p < 0.00001$) with death. Protein C and S, protein C resistance and antithrombin III had correlation with death ($p < 0.0001$) and recurrent ischemia ($p < 0.0001$). Multivariate analysis showed that antithrombin III, plasminogen, C reactive-protein and fibrinogen had significant correlation with death ($p < 0.001$), cardiogenic shock (0.001), new ST-elevation myocardial infarction (0.001). **Conclusion:** These findings suggesting that in acute phase and in a follow-up of an ACS abnormal coagulation, inflammation and fibrinolysis markers had independent and direct relationship with cardiovascular adverse events. (Arch Cardiol Mex 2006; 76: 366-375)

gráficas de isquemia aguda para investigar la presencia de un estado trombofílico multifactorial y su asociación con ECA.

Material y métodos

Estudio prospectivo controlado y con seguimiento de seis años. **Objetivo primario:** demostrar en la fase aguda de un SCA la asociación de marcadores plasmáticos de coagulación, fibrinólisis e inflamación con eventos cardiovasculares adversos hospitalarios. **Secundario:** conocer su comportamiento en un seguimiento de seis años. **Inclusión: a)** pacientes > 30 años con factores de riesgo para enfermedad coronaria para reducir la posibilidad de isquemia aguda inducida por mecanismos diferentes a aterotrombosis y < 75 años para evitar la posibilidad de disfunción endotelial inducida por envejecimiento, **b)** dolor isquémico de reposo > 20 minutos y desnivel positivo o negativo del ST > 2 mv en dos derivaciones subyacentes, **c)** estabilidad clínica. **Exclusión: a)** SCA secundario a estrés, descontrol hipertensivo, estenosis aórtica, miocar-

diopatía restrictiva, tirotoxicosis, anemia, insuficiencia cardíaca, vasodilatación excesiva o con isquemia progresiva de esfuerzo, **b)** otros síndromes vasculares agudos con dolor de reposo sugestivo de isquemia, **c)** Killip y Kimbal III o IV, **d)** SCA dentro de los últimos tres meses, **e)** fracción de expulsión < 35%, **f)** uso de fármacos anticoagulantes o que interfirieran con la hemostasia, **g)** patologías que alteran los marcadores de inflamación tales como hematológicas, hepáticas o neoplásicas, **i)** inflamación aguda o crónica, **h)** ingesta de anticonceptivos orales y suplementos vitamínicos, **i)** alimentación vegetariana, **j)** consumo excesivo de alcohol, **k)** que no desee participar en el estudio.

Definición de eventos adversos:

Isquemia recurrente: nuevo episodio de dolor isquémico, (tratamiento por lo menos con dos medicamentos antiisquémicos.), > 5 minutos de duración y cambios dinámicos y reversibles del ST reversibles.¹³

Reinfarto: dos o más de los siguientes. 1) dolor sugestivo de isquemia \geq 20 minutos, 2) nueva elevación del ST (> 0.1 mv, en dos derivaciones subyacentes o aparición de una nueva onda Q, 3) nueva elevación de la fracción MB de la CPK total > 50% del límite superior normal alto, o del 50% del valor inicial. 4) reoclusión angiográfica de la arteria relacionada con el infarto con evidencia previa de permeabilidad.¹³

Choque cardiogénico: 1) TA sistólica < 90 mm Hg sin el apoyo de sustancias vasoactivas o de 100 mm Hg con el uso de vasopresores, 2) manifestaciones clínicas y/o radiográficas de HVCP, 3) signos de hipoperfusión vascular periférica, 4) acidosis metabólica, 5) índice cardíaco < 2.2 L/min/m², 6) presión capilar pulmonar > de 18 mm Hg, y 7) una diferencia arteriovenosa de oxígeno > 5.5 mL/dL.¹³

Mortalidad cardiovascular: deceso hospitalario o en el seguimiento por un SCA, excluyendo razonablemente cualquier otra causa.¹³

Recolección de muestras de los marcadores de hemostasis e inflamación

Por la alta sensibilidad de los marcadores séricos al medio *in-vitro*, las muestras se obtuvieron bajo cuidados adecuados. La toma y el proceso de muestras se realizó de la siguiente forma: una vez que el paciente firmó el consentimiento informado dos personas con entrenamiento espe-

cial realizaron una cuidadosa punción venosa con un tubo de ensayo al vacío. La punción se realizó con una aguja número 20 en una región del brazo sin “grietas”, pliegues o solución de continuidad. La muestra siempre se obtuvo antes de iniciar cualquier tratamiento fibrinolítico, antitrombótico, antiplaquetario o procedimientos invasivos, incluyendo líneas centrales y punciones venosas o arteriales. Una vez recolectadas las muestras de sangre venosa se inició inmediatamente tratamiento de reperfusión aguda y/o antitrombosis.

Todo el proceso se realizó por personal entrenado y capacitado. En los tubos de ensayo se utilizó EDTA o citrato de sodio como anticoagulantes. Los tubos se centrifugaron inmediatamente y se almacenó el plasma a una temperatura de 4°C por un tiempo no mayor de 24 horas. Posteriormente todos los plasmas se colocaron en frascos sellados y se refrigeraron a temperatura de -70°C hasta que las muestras fueron procesadas, lo cual se realizó en un solo tiempo. Para el proceso final se sometieron a liquefacción en un baño de agua a una temperatura de 37°C sin pasar de los 4°C. Todos los plasmas se procesaron mediante un sistema de computación HIT Win versión 1.30 con aplicación para el entorno de Windows.

Marcadores

Coagulación: antitrombina III (normal 80-120%), proteína C activada (PC) (normal 60-140%), proteína S (PS) (normal 60-140%) y resistencia a la proteína C. (normal > 2.0) (RPC).

Fibrinólisis: plasminógeno (normal 80-120%) y alfa2-antiplasmina (normal 80-120%) (A2AP).

Inflamación: leucocitos (normal < 9,000), proteína C reactiva (positiva > 3 mg/dL) (PCR), fibrinógeno (normal < 350 mg/dL) y velocidad de sedimentación globular (VSG) (normal < 25 mm/h). En todos los casos se obtuvo: hemoglobina, hematócrito, plaquetas, tiempo de tromboplastina parcial activada y de protrombina.

Grupos de control

Se formaron dos grupos, uno con individuos sanos y sin factores de riesgo para aterosclerosis y otro con cardiopatía isquémica estable y diagnóstico probado por angiografía coronaria. Se definió arbitrariamente como individuo sano a todo aquel sin indicadores de riesgo coronario, con ECG y ecocardiograma normal, así como valores normales de glucemia, colesterol, trigli-

céridos, fibrinógeno y leucocitos, Se consideró como cardiopatía isquémica estable en todo individuo con un indicador por lo menos de riesgo coronario e historia de enfermedad coronaria demostrada por un método invasivo. Estos grupos se asignaron en relación a edad y sexo. La toma de muestras se realizó bajo las mismas condiciones del grupo en estudio. La refrigeración y almacenamiento del plasma se realizó de acuerdo a los procedimientos previamente mencionados.

Seguimiento

Durante la estancia hospitalaria y cada tres meses después del egreso mediante visita médica o contacto telefónico en los siguientes seis años. En todos los casos, en algún momento se demostró enfermedad coronaria por aterosclerosis e isquemia miocárdica mediante angiografía coronaria y/o medicina nuclear y/o prueba de esfuerzo y/o eco-dobutamina.

Tratamiento

Durante la fase aguda y en el seguimiento la estrategia de reperfusión, tratamiento adjunto, tratamiento antitrombótico y antiisquémico quedó a discreción del médico tratante.

Análisis estadístico

Se compararon características clínicas y niveles de marcadores de coagulación, fibrinólisis e inflamación entre pacientes con y sin eventos adversos. Para analizar las características clínicas de los grupos a través de variables no paramétricas se utilizaron pruebas de ji-cuadrada y para variables paramétricas t Student. Cuando los niveles plasmáticos tuvieron una distribución anormal se utilizó la prueba de suma de los rangos de Wilcoxon para evaluar la diferencia entre estas variables. Se realizó un análisis univariado y todas las variables que se ingresaron en la base de datos fueron consideradas como independientes. Se consideraron variables dependientes los ECA. Para medir la asociación lineal entre dos variables como el nivel plasmático de cada marcador con la edad o con la fracción de expulsión se utilizó la correlación de Pearson. A través de un análisis de regresión logística y multivariado se examinó la relación entre variables históricas para aterosclerosis (tabaquismo, diabetes mellitus, HAS y dislipidemia) y mortalidad (infarto con elevación del ST anterior, tercer ruido y BARIHH) con marcadores de coagulación, fibri-

nólisis e inflamación. Se utilizó un modelo multivariado de riesgo proporcional de Cox para evaluar la relación entre cada marcador y otras variables. Mediante el método de Kaplan-Meier se realizaron curvas para ECA (mortalidad, isquemia recurrente, reinfarto, choque cardiogénico y mortalidad) y supervivencia. Se consideró como estadísticamente significativa una $p < 0.05$. Los datos se expresan en porcentajes, media, desviación estándar, e intervalos de confianza (IC).

El protocolo y el consentimiento informado fueron aprobados por el Comité de Ética e Investigación.

Resultados

De agosto de 1999 a noviembre de 2000 se ingresaron 50 pacientes con SCA y tuvieron seguimiento hasta diciembre de 2005. Las características demográficas se observan en la *Tabla I*. La media de la edad se situó en la sexta década de la vida con predominio del sexo masculino. Todos tuvieron uno o más factores de riesgo mayores para aterosclerosis coronaria. El SCA con desnivel negativo del ST sin necrosis fue el más frecuente. En el grupo con infarto y elevación del ST el 19% estuvo en clase Killip y Kimbal II y la localización del infarto fue similar para la cara anterior e inferior. En la fase prehospitalaria ningún paciente recibió medicamentos que modificaran la hemostasia. Posterior a la toma de muestras, el tratamiento fue decisión absoluta del médico tratante (*Tabla I*). En todos los pacientes con infarto y elevación del ST se realizó tratamiento de reperfusión, farmacológica en el 69% y mecánica en el 31%. Todos tuvieron al ingreso datos clínicos y electrocardiográficos de isquemia aguda y las muestras de sangre se tomaron durante los primeros 10 minutos de su ingreso a Urgencias. El diagnóstico de cardiopatía isquémica se estableció a través de angiografía coronaria (60%) y con medicina nuclear y/o prueba de esfuerzo y/o eco-dobutamina (40%). El porcentaje de eventos adversos y hallazgos angiográficos se observan en la *Tabla II*. **Controles:** estos grupos se formaron con 17 individuos sanos y 29 con cardiopatía isquémica por aterosclerosis coronaria estable probada por angiografía. En la *Tabla III* se observan los pacientes con SCA y porcentajes e IC de los factores hemostáticos y de inflamación anormales. En la *Tabla IV* se observa la media y la desviación estándar de los marcadores que se obtuvieron al

Tabla I. Características demográficas.

Variable	No = 50 pacientes (%)
Edad	62 ± 12
Masculino	60
Femenino	40
Hipertensión arterial	64
Tabaquismo	56
Diabetes mellitus	36
Dislipidemia	32
Síndrome coronario agudo	
Desnivel negativo del ST sin necrosis	60
Infarto con elevación del ST	32
Anterior	16
Inferior	16
Infarto sin elevación del ST	8
Fracción de expulsión	44 ± 9
Estabilidad clínica	81
Killip y Kimball II	19
Tratamiento prehospitalario	
Nitratos	80
Acido acetilsalicílico	62
Bloqueadores beta	48
Inhibidores ECA	36
Moduladores de los canales calcio	16
Heparina no fraccionada	0
Heparina de bajo peso molecular	0
Fibrinólisis	0
Tratamiento hospitalario	
Acido acetilsalicílico	98
Heparina no fraccionada	94
Inhibidores ECA	84
Bloqueadores beta	82
Estatinas	34
Hirudina	9
Reperusión aguda (16 pacientes con IAMQ)	
Fibrinólisis	69
Angioplastia primaria	31

ingreso en los tres grupos de estudio y los marcadores anormales en los pacientes con SCA. **Seguimiento:** durante la hospitalización cinco pacientes fallecieron (10%) y de los 45 restantes, 4 perecieron a los 3 meses. En los que sobrevivieron (89%) se logró un seguimiento del 100% a seis años (1999-2005). En el grupo con SCA se tomaron marcadores de coagulación al año para descartar una deficiencia primaria y en todos el panel de inflamación (*Tabla IV*). En este lapso fallecieron 16 pacientes, 10 por causa cardiovascular y 6 por síndromes vasculares agudos como enfermedad cerebrovascular (4) y tromboembolia pulmonar masiva (2). La mortalidad por SCA fue del 30% y al incluir otros síndromes vasculares fue del 50%.

Modelos de regresión: la regresión simple identificó variables independientes con mayor rela-

Tabla II. Eventos adversos hospitalarios y hallazgos angiográficos.

Variable	No = 50 pacientes (%)
Isquemia recurrente	35
Defunción cardiovascular	10
Choque cardiogénico	8
Angioplastia coronaria	8
Revascularización coronaria	6
Reinfarto	4
Angiografía coronaria (30 pacientes)	60
No Vasos:	2 ± 0.96
Tronco	6
Descendente anterior	90
Circunfleja	50
Coronaria derecha	57
Diastólica 2 ventrículo izquierdo	11 ± 10 mm Hg
Fracción de expulsión	43 ± 15%

Tabla III. Marcadores hemostáticos y de inflamación anormales.

Variable	(%)	No = 50 pacientes (IC, 95%)
Coagulación		
Resistencia a la proteína C	46	.31195 - 60472
Antitrombina III	25	.48277 - 76723
Proteína S	11	.01482 - 19794
Proteína C	9	.00218 - 1756
Fibrinólisis		
Plasminógeno	21	.10831 - 35978
Alfa2-antiplasmina	14	.04113 - 24458
Inflamación		
Fibrinógeno	71	.58296 - 84562
Proteína C reactiva	48	.33625 - 62375
Velocidad sedimentación globular	38	.2244 - 54483
Leucocitos	36	.22189 - 49811

ción con ECA como mortalidad (plasminógeno 0.01, antitrombina III 0.03, PCR 0.04), isquemia recurrente y reinfarto (fibrinógeno 0.01, plasminógeno 0.002, antitrombina III 0.02 y A2A 0.03), y choque cardiogénico, (plasminógeno 0.003, PCR 0.02 y antitrombina III 0.04). **Eventos adversos hospitalarios:** para eliminar confusiones e identificar la relación directa con mortalidad, se realizaron dos modelos de regresión logística que incluyeron variables históricas para aterosclerosis (tabaquismo, diabetes mellitus, HAS y dislipidemia, 0.003) y mala evolución (infarto agudo, localización anterior, tercer ruido y BARIHH, 0.0005). Aunque en ambos existió rela-

Tabla IV. Marcadores hemostáticos y de inflamación.

Variable	Controles No = 17	CI No = 29	SCA No = 50	p
Coagulación				
Resistencia proteína C	2.4 ± 0.4	2.1 ± 0.3	2.2 ± 0.3	NS
Antitrombina III	84 ± 13	71 ± 15	54 ± 29	.000004
Proteína S	117 ± 2	118 ± 21	98 ± 31	.01
Proteína C	120 ± 17	97 ± 33	94 ± 36	.0005
Fibrinólisis				
Plasminógeno	120 ± 12	91 ± 35	99 ± 29	.0005
Alfa2-antiplasmina	113 ± 7	102 ± 12	04 ± 21	.01
Inflamación				
Fibrinógeno	377 ± 77	430 ± 146	437 ± 168	.05
Proteína C reactiva	6 ± 4	8 ± 5	10 ± 7	.01
VSG	17 ± 9	24 ± 11	22 ± 15	NS
Leucocitos	6,587 ± 961	7,306 ± 2,168	9,276 ± 2,881	.0000004
Año de seguimiento				
Coagulación				
Antitrombina III			86 ± 11	
Proteína S			123 ± 4	
Proteína C			127 ± 13	
Inflamación				
Fibrinógeno	370 ± 95	420 ± 96	444 ± 170	.01
Proteína C reactiva	5 ± 3	9 ± 3	12 ± 9	.01
Leucocitos	6,437 ± 928	7,230 ± 1499	8,211 ± 2,120	.01

ción con ECA, al incluir en un modelo plasminógeno, antitrombina III y PCR se tuvo la mayor relación directa con mortalidad (0.00001) y choque cardiogénico (0.0001). En otro modelo que incluyó antitrombina III, PC, PS y RPC se observó una relación directa con isquemia recurrente (0.00001) y mortalidad (0.00001). Un análisis de regresión múltiple revalidó el modelo que incluyó plasminógeno, antitrombina III y PCR para reinfarcto (r .3461, 0.001), choque (r .5903, 0.01) y mortalidad (r .5292, 0.01).

Eventos adversos en el seguimiento: estos dos últimos modelos a los tres meses también tuvieron la mayor relación directa con mortalidad (0.00001). Al analizar otros ECA el modelo que incluyó antitrombina III, PC, PS y RPC demostró la mayor y más estrecha relación directa con isquemia recurrente a los tres (0.00001) y seis meses (0.00001) Esta tendencia se sostuvo en el resto del seguimiento. Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier demostraron en el grupo con valores persistentemente anormales de antitrombina III y PCR mayor mortalidad (Figs. 1 y 2).

Discusión

Los resultados sugieren que en un SCA con signos clínicos y electrocardiográficos de isquemia aguda existe un estado trombofílico media-

do por inflamación, fibrinólisis anormal, y proteínas de anticoagulación con actividad disminuida que expresan un estado de disfunción endotelial y una asociación directa e independiente con ECA.

Dentro del espectro continuo fisiopatogénico y clínico de los SCA, el riesgo para mortalidad y choque cardiogénico se estratifica a través de hallazgos electrocardiográficos, grado de disfunción ventricular,^{14,15} y biomarcadores de daño celular agudo.^{9,16,17} Por otra parte, evidencia reciente sugiere que algunos factores hemostáticos^{1,11} y de inflamación^{9,10,12,18} (asociados o independientes) pueden ser marcadores de riesgo para ECA. La principal implicación de estos marcadores es su capacidad para identificar en pacientes “estables” un estado de trombosis activa¹⁹ responsable de fenómenos de retrombosis (con expresión clínica o sin ella), trombo-resistencia, fracaso terapéutico y ECA.

En este estudio, la mortalidad hospitalaria estuvo asociada con factores de tradicionales de aterosclerosis, (0.003) disfunción ventricular y extensión del miocardio en riesgo (0.0005). Sin embargo, el modelo de regresión que incluyó fibrinólisis anormal y actividad inflamatoria tuvo la mayor relación directa con ECA hospitalarios como mortalidad (0.00001), choque cardiogé-

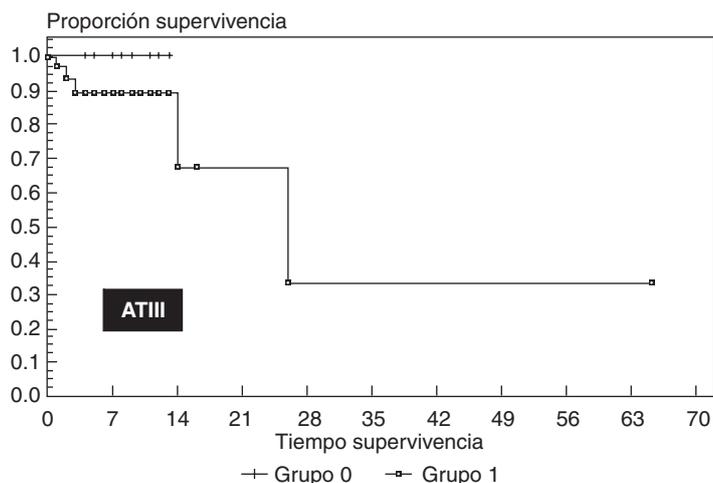


Fig. 1. Curvas supervivencia acumulada Kaplan-Meier.

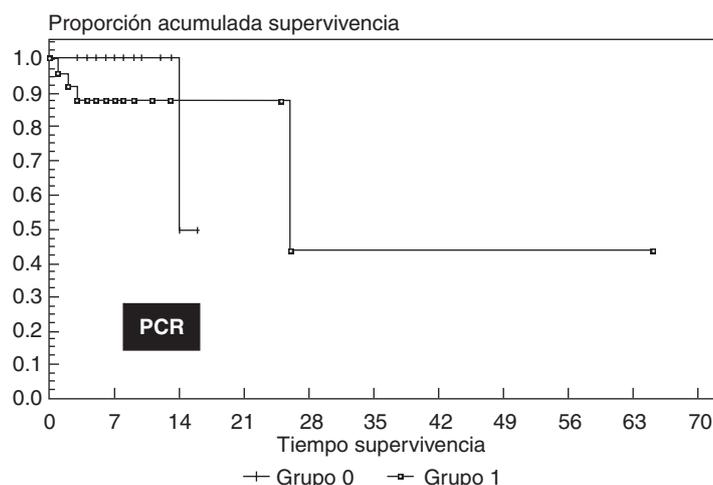


Fig. 2. Curvas acumulativas supervivencia Kaplan-Meier.

nico (0.00001) y reinfarcto (0.001). Estos hallazgos sugieren una relación estrecha entre un estado de disfunción endotelial mediado por inflamación y trombosis con la mala evolución de un SCA. También confirman el valor predictivo de la PCR como reactante de fase aguda y aunque su participación en la aterotrombosis no se encuentra bien definida,²⁰ en este modelo su actividad protrombótica podría relacionarse por mayor expresión del factor tisular, activación del complemento y adhesión leucocitaria.²⁰ El fibrinógeno (reactante de fase aguda) aunque no tuvo el mismo impacto estadístico fue un marcador indirecto de inflamación constante.

Tiene participación activa en la función endotelial, trombosis e inflamación y ha demostrado ser una variable independiente de riesgo cardiovascular y responsable de resistencia a tratamientos antitrombóticos. En la enfermedad cardiovascular se encuentra elevado por la producción de citocinas que inducen una reacción de fase aguda. La presencia de valores anormales en los tres grupos sugiere un trastorno del metabolismo o predisposición genética en esta población.²¹ Los resultados también confirman la asociación entre leucocitos y mala evolución y aunque el mecanismo no es claro, en forma directa podría atribuirse a un estado de actividad endotelial y en forma indirecta con citocinas proinflamatorias.¹³ Estos dos últimos marcadores de inflamación aunque con menos impacto estadístico que la PCR podrían ser de utilidad y son más accesibles.

Los resultados de este estudio reproducen evidencias previas con marcadores similares en enfermedad coronaria estable^{1,9-11,12,17} o inestable,²² y su relación con progresión y ECA. Es importante enfatizar que en la mayoría de los estudios estos marcadores se evaluaron en forma independiente y que las muestras de sangre no se tomaron durante la isquemia aguda.^{1,9-12,17} Figueiras y cols. al evaluar en la fase aguda de un SCA la actividad de la fibrinólisis y la formación de trombina demostraron importante inhibición de la fibrinólisis y relación directa con isquemia recurrente lo que sugiere un estado protrombótico activo que influye en la inestabilidad de la placa.²² En un seguimiento a 10 días, al comparar los que se estabilizaron en forma temprana con pacientes inestables se demostró en éstos una mayor formación de trombina y niveles más altos de productos fibrinolíticos.

Estos datos sugieren que en un SCA la génesis de la isquemia recurrente depende de un estado trombofílico, que perpetúa la inestabilidad de la placa responsable al limitar los mecanismos de lisis endógena y permite el depósito de fibrina, trombina y plaquetas. Una limitación importante de estos resultados son los lapsos tan prolongados entre el inicio de los síntomas y la obtención de las muestras y el empleo de medicamentos que modifican la hemostasia.²² Considerando que en la fase aguda de un SCA la trombosis es un proceso dinámico y activo es probable que la heterogeneidad de intervalos en la toma de muestras impida identificar con exactitud el perfil dominante de los marcadores hemostáticos.¹⁹

En nuestros resultados otro aspecto interesante fue la presencia de un estado trombofílico relacionado con disminución en la actividad de las proteínas de anticoagulación. El análisis de regresión demostró en la fase aguda una asociación estrecha entre antitrombina III, PC, PS y RPC con mortalidad (0.00001) e isquemia recurrente (0.00001). En el seguimiento este efecto se extendió con el mismo impacto estadístico, lo que sugiere que en la génesis de ECA el mecanismo principal es un estado temprano y sostenido de hipercoagulabilidad multifactorial. Estas proteínas cubren todo el sistema de coagulación y actúan en varios puntos estratégicos para atenuar la cascada y disminuir la acumulación de fibrina.²³ Históricamente, la deficiencia –primaria o secundaria– de la actividad anticoagulante de estas proteínas ha sido considerada como un mecanismo exclusivo para trombosis venosa.¹⁹ Sin embargo, datos recientes sugieren que este modelo de hipercoagulabilidad puede participar en fenómenos de trombosis arterial en el territorio vascular periférico, coronario y cerebral.^{20,24-28}

En este estudio, la hipercoagulabilidad puede ser la expresión de disfunción endotelial. El sistema fibrinolítico es uno de los principales mecanismos endógenos diseñados para impedir la trombosis vascular y puede participar en la progresión de la aterosclerosis. La actividad de este sistema depende del balance entre activadores e inhibidores del plasminógeno, los cuales se sintetizan en las células endoteliales y del músculo liso de la pared vascular.²⁹ Por otra parte, la actividad de las proteínas de anticoagulación depende de la integridad y del funcionamiento óptimo del endotelio.²³ Esto sugiere que en la fisiopatogenia de los SCA la disfunción endotelial regional²⁹ tiene importante relevancia y es un futuro objetivo terapéutico. Estos datos son un vínculo más entre inflamación y enfermedad vascular como se demostró en la fase aguda y en el seguimiento. La presencia de marcadores de inflamación en el seguimiento sugiere que en la génesis de los ECA existe un estado inflamatorio activo el cual se mantiene por varios años a pesar de eliminar el factor de riesgo.³⁰ Como se observó en el seguimiento, la presencia de síndromes vasculares agudos en el lecho arterial coronario, cerebral y pulmonar asociados con alta mortalidad sugiere que el endotelio y la disfunción endotelial van más allá de la *vasa vasorum* y de una

disfunción regional, apoya la hipótesis de una disfunción endotelial sistémica³⁰ y establece un vínculo más entre trombosis arterial y venosa como expresión de una misma enfermedad³¹ y la necesidad de establecer programas efectivos de prevención secundaria no – farmacológica.

Ventajas y limitaciones

Ventajas: **a)** la edad de los pacientes limitó la posibilidad de disfunción endotelial inducida por envejecimiento, **b)** las características clínicas y ECG sugieren que ingresaron con el mayor grado de actividad de la cascada de coagulación, **c)** ninguno tuvo factores que pudieran modificar los marcadores de trombosis (insuficiencia cardíaca grave o fibrilación auricular), **d)** las muestras se tomaron en los primeros 10 minutos evitando procedimientos endovasculares que generan daño endotelial y activan trombina, fibrinólisis y plaquetas, así como procesos terapéuticos que pudieran modificar la hemostasis (heparina, cateterismo cardíaco, medios de contraste, angioplastia y malla endovascular).¹⁸ **e)** la determinación de proteínas de coagulación en el seguimiento descarta una deficiencia primaria.

Limitaciones: **a)** el tamaño de la muestra, sin embargo, estuvo directamente relacionado con los criterios de inclusión, **b)** en el grupo con infarto pudo existir liberación de citocinas y mayor respuesta de fase aguda, afectando la trombogénesis y fibrinólisis.¹⁸ Sin embargo, en este grupo es posible considerar que el daño no fue extenso por el comportamiento clínico, reperfusión temprana con tratamiento antitrombótico completo y la fracción de expulsión residual. Además, no existe evidencia que demuestre que una disfunción ventricular moderada incrementa los niveles de citocinas y contribuya a la elevación de marcadores de inflamación,¹⁷ **c)** para demostrar asociación era importante calcular la muestra, definir intervalos de confianza y conocer el valor alfa y poder beta, pero el tamaño obtenido incrementaba exponencialmente el costo.

Implicaciones

Si estos resultados se reproducen, el perfil de hipercoagulabilidad y actividad inflamatoria demostrado en este estudio, permitiría identificar en fase aguda, grupos de alto riesgo para ECA secundarios por trombosis activa. Esto

podría modificar la estratificación de alto riesgo¹⁴⁻¹⁷ y llevarla más allá de la disfunción ventricular y de la necrosis. Por otra parte, demostrar la presencia de antitrombina III con actividad disminuida, identifica subgrupos que pudieran beneficiarse con anticoagulación oral. Hasta nuestro conocimiento, este podría ser el primer estudio que identifica en SCA con datos de isquemia aguda posiblemente secundarios a trombosis activa

el comportamiento de marcadores hemostáticos y de inflamación y su relación con ECA.

Conclusión

Los hallazgos sugieren que en la fase aguda y en el seguimiento de un SCA la participación de marcadores de inflamación, coagulación y fibrinólisis tuvieron una relación directa e independiente con ECA.

Referencias

1. THOMPSON SG, KIENAST J, PYKE S, HAVERKATE F, VAN DE LEO JCW: *Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris*. N Engl J Med 1995; 332: 635-641.
2. Center for Disease Control and Prevention: *National Center for Health Statistics, National Vital Statistics and The United States Bureau of the Census*. Health, United States 1993: 31.
3. GERSH BJ, BRAUNWALD E, RUTHERFORD JD: *Chronic coronary artery disease in "Heart Disease" Eugene Braunwald*, Philadelphia Co., WB Saunders Co, 5th Edition 1997: 1289-1365.
4. Sociedad Mexicana de Cardiología. *Guías clínicas para el manejo del infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST*. García CA, Jerjes Sánchez C, Martínez SC, LLamas GE, Cardona E, Barragán R, et al, por el Grupo de Trabajo de la Sociedad Mexicana de Cardiología y Asociación Nacional de Cardiólogos de México. Arch Cardiol Mex 2006; 77(Supl 3): S1-S109.
5. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Cardiology Society: *Management of Acute Coronary Syndromes in patients presenting without persistent ST segment elevation*. Eur Heart J 2002; 23: 1809-1840.
6. The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Cardiology Society: *Management of Acute Myocardial Infarction in patients presenting with ST segment elevation*. Eur Heart J 2003; 24: 28-66.
7. The GUSTO angiographic investigators: *The Comparative effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary artery patency, ventricular function and survival after acute myocardial infarction*. N Engl J Med 1993; 329: 1615-1622.
8. CANNON CP, MCCABE CH, DIVER DJ, HERSON S, GREENE RM, SHAH PK, ET AL: *Loaded recombinant tissue-type plasminogen activator, anistreplase and combination thrombolytic therapy for acute myocardial infarction (TIMI) 4 trial*. J Am Coll Cardiol 1994; 24: 1602-10.
9. LINDHAL 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: 1139-1147.
10. MULVIHILL NT, FOLEY B, MURPHY R, CREAN P, WALSH M: *Evidence of prolonged inflammation in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction*. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 1210-1216.
11. MOSS AJ, GOLDSTEIN RE, MARDER VJ, SPARKS CE, OAKES D, GREENBERG H, ET AL: *Thrombogenic factors and recurrent coronary events*. Circulation 1999; 2517-2522.
12. 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: 1266-1270.
13. COMPARAN A, PALACIOS JM, JERJES SÁNCHEZ C: *Leucocitos y su asociación con eventos cardiovasculares adversos en infarto con elevación del ST llevados a intervención coronaria percutánea*. Arch Cardiol Mex 2005; 75(Supl 3): S91-S98.
14. ANTMAN EM, COHEN H, BERNINK PJLM, MCCABE CH, HORACEK T, PAPUCHIS G: *The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI*. JAMA 2000; 284: 835-841.
15. O'ROURKE RA, HOCHMAN JS, COHEN MC, LUCORE CHL, POPMA JP, CANNON CP: *New approaches to diagnosis and management of unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction*. Arch Intern Med 2001; 161: 674-682.
16. MORROW DA, ANTMAN EM, TANASIEVIC M, RIFAI N, LEMOS JA, MCCABE CH, ET AL: *Cardiac troponin I for stratification of early outcomes and efficacy of enoxaparin in unstable angina. A TIMI-11B substudy*. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 1812-1817.
17. HAMM CW, BRAUNWALDS E: *A classification of unstable angina revisited*. Circulation 2000; 102: 118-122.
18. RADER DJ: *Inflammatory markers of coronary risk*. N Engl J Med 2000; 343: 1179-1182.
19. LIP GYH, BLAN ADD: *Thrombogenesis and fibrinolysis in acute coronary ischemic syndromes*. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 2044-2046.
20. IFTIKHAR K, GERALD G, JAMIL TA: *Novel risk factor for atherosclerosis*. Mayo Clin Proc 2000; 75: 369-380.

21. CANSECO ALM, ORTIZ LR, ROJAS MA, GUZMÁN RD, JERJES SC: *Fibrinógeno ¿Factor o indicador de riesgo cardiovascular?* Arch Cardiol Mex 2006. En prensa.
22. FIGUERAS JM, MONASTERIO Y, LIDÓN RM, NIETO E, SOLER-SOLER J: *Thrombin formation and fibrinolytic activity in patients with acute myocardial infarction or unstable angina: in-hospital course and relationship with recurrent angina at rest.* J Am Coll Cardiol 2000; 36: 2036-2043.
23. SCHAFFER AI: *Hypercoagulable states: molecular genetics to clinical practice.* Lancet 1994; 344: 1739-1742.
24. MACAULAY O: *Inherited thrombophilia, hypercoagulability and risk factors for atherosclerosis.* Mayo Clin Proc 2000; 75: 870-871.
25. SAKATA T, KARIO K, KATAYAMA Y, MATSUYAMA T, KATO H, MIYATA T, ET AL: *Analysis of 45 episodes of arterial occlusive disease in Japanese patients with congenital protein C deficiency.* Thromb Res 1999; 94: 69-78.
26. EVANS SM, BRITTENDEN J, ADAM DJ, LUDLAM C, BRADBURY AW: *Prevalence and significance of thrombophilia in patients with intermittent claudication.* Br J Surg 1999; 86: 702-703.
27. STRATER R, VIELHAVER H, KASSENBOHMER R, VON KRIES R, GOBEL U, NOWAK-GOTTEL U: *Genetic risk factors of thrombophilia in ischaemic childhood stroke of cardiac origin: a prospective ESPED survey.* Eur Pediatr 1999; 158 (Suppl 3): S122-S125.
28. KOH S, CHEN LS: *Protein C deficiency in children with ischemic cerebrovascular accident.* Pediatr Neurol 1997; 319: 319-321.
29. BROWN NJ, VAUGHAN DE: *The renin-angiotensin and fibrinolytic systems.* Trends Cardiovasc Med 1996; 6: 239-243.
30. WANNAMETHEE SG, LOWEN GDO, SHAPER AG, RUMLEY A, LENNON L, WHINCUP PH: *Associations between cigarette smoking, pipe/cigar smoking, and smoking cessation, and haemostatic and inflammatory markers for cardiovascular disease.* Eur Heart J 2005; 26: 1765-1773.
31. LERMAN A, ZEIHAR AM: *Endothelial function and cardiac events.* Circulation 2005; 111; 363-368.
32. JERJES SC: *Venous and arterial thrombosis. A continuum spectrum of the same disease?* Eur Heart J 2005; 26: 1-2.