

Marcadores en la estratificación de los síndromes coronarios agudos

Carlos Jerjes-Sánchez Díaz,* Alfredo Comparan Núñez,** Luis Miguel Canseco,*** Ángel Garza-Ruiz,**** Anabel García-Sosa,**** Esteban Reyes-Cerezo****

Resumen

Los síndromes coronarios agudos tienen un comportamiento clínico heterogéneo y un amplio espectro de riesgo para mortalidad y eventos adversos, por lo que es importante identificar grupos de riesgo alto para intervención coronaria percutánea o tratamiento antitrombótico intenso y de riesgo común para tratamiento estándar. En la medicina contemporánea es muy importante una estratificación de riesgo apropiada por el impacto que el costo hospitalario, tratamiento antitrombótico y procedimientos de reperfusión tienen sobre el sistema de salud. La patofisiología de la aterosclerosis ha tenido una extraordinaria evolución, ya que de ser un padecimiento por depósito de colesterol hoy se considera una enfermedad inflamatoria. En la estratificación tienen valor predictivo, historia familiar, características del dolor o equivalente, cambios dinámicos del ST y onda T y alteraciones de la movilidad. Asociar marcadores indirectos de disfunción endotelial, macro y micro-necrosis y/o disfunción ventricular extiende este valor. En nuestro medio en SCA se ha demostrado una relación directa e independiente con eventos adversos de una fibrinólisis anormal, actividad inflamatoria y proteínas de anticoagulación con actividad disminuida. Otro hallazgo importante por su accesibilidad fue demostrar en infarto agudo llevado a intervención coronaria percutánea el valor predictivo de la elevación persistente del ST, leucocitosis e hiperfibrinogenemia. En una población se demostraron cargas alélicas de los polimorfismos -455A y -148T asociadas con niveles altos de fibrinógeno.

Summary

RISK MAKER STRATIFICATION IN CORONARY ACUTE SYNDROMES

Acute coronary syndromes have a heterogeneous clinical presentation with a broad spectrum for mortality and adverse events. It is mandatory to identify high risk groups for percutaneous coronary intervention and intensive antithrombotic treatment or common risk for standard treatment. In contemporary medicine it is important to get adequate risk stratification because the impact of hospitalary costs, antithrombotic and reperfusion treatment on health systems. The current pathophysiology of atherosclerosis is moving from a disease secondary to cholesterol deposit, to an inflammatory disease. In the stratification process, familiar history, chest pain, ST dynamic abnormalities, left ventricular wall motion abnormalities, all have predictive value. The association of indirect endothelial dysfunction, micro or macronecrosis and ventricular dysfunction markers increase this value. In our experience a close relationship among abnormal fibrinolysis, inflammation and anticoagulation proteins with adverse events has been proved in acute coronary syndromes. Other interesting finding –for its accessibility– in acute myocardial infarction under coronary percutaneous intervention is persistent ST elevation, leukocytes and fibrinogen predictive value. In population allelic polymorphisms -455A and -148T and fibrinogen (> 450 mg/dL) were associated with coronary disease. These polymorphisms improve risk stratification of coronary disease to establish a

* Jefe del Servicio de Urgencias

** Ex-Jefe de Residentes de Cardiología.

*** Dr. en Ciencias. Laboratorio de Genética Molecular.

**** Servicio de Urgencias.

Hospital de Enfermedades Cardiovasculares y del Tórax, Centro Médico del Norte, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey. Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina, UANL.

Correspondencia: Dr. Carlos Jerjes Sánchez. Av. Santander 316, Bosques de San Ángel, sector Palmillas, 66290, Garza García NL. Teléfono: 83469192

Correo electrónico: jerjes@prodigy.net.mx jerjes@infosel.net.mx

no (> 450 mg/dL) y enfermedad coronaria. Estos polimorfismos podrían ayudar a la estratificación de riesgo de la enfermedad para establecer un mejor tratamiento y prevención secundaria.

Palabras clave: Síndromes coronarios agudos. Estratificación de riesgo. Marcadores de riesgo.
Key words: Acute coronary syndromes. Risk stratification. Risk makers biomarkers.

El término de síndromes coronarios agudos (SCA) da identidad a una constelación de síntomas secundarios a isquemia aguda con un espectro fisiopatogénico, de riesgo y terapéutico continuo. Considerando la heterogeneidad en su comportamiento clínico y el amplio espectro de riesgo para mortalidad y eventos cardiovasculares adversos, emerge la necesidad de identificar grupos de riesgo alto para intervención coronaria percutánea y tratamiento antitrombótico intenso y grupos de riesgo común para tratamiento farmacológico estándar. Además, es importante conocer el riesgo vascular después del evento agudo para implementar estrategias efectivas de prevención secundaria. Por otra parte, en la práctica de la medicina contemporánea es muy importante una estratificación de riesgo apropiada por el impacto que el costo hospitalario, el tratamiento antitrombótico y los procedimientos de reperfusión tienen sobre el sistema de salud. Por la estrecha relación que existe entre una placa inestable, inflamación, trombosis, daño celular agudo y disfunción ventricular los biomarcadores emergen como otro elemento en la estratificación de riesgo.¹ Aunque en la medicina cardiovascular moderna existe suficiente evidencia que apoya el empleo de marcadores indirectos de disfunción endotelial, (inflamación y trombosis) micronecrosis miocárdica y disfunción ventricular, su accesibilidad en México es muy limitada (20%).² En esta revisión analizaremos la fisiopatogenia de la arteriosclerosis (AE) y SCA, los biomarcadores más utilizados y la experiencia de nuestro grupo con marcadores indirectos de inflamación (leucocitos, fibrinógeno) y polimorfismos del fibrinógeno.

Fisiopatogenia de la aterosclerosis

En la década pasada el conocimiento de la patofisiología de la enfermedad arterial coronaria tuvo una extraordinaria evolución. La visión

better secondary prevention and treatment. (Arch Cardiol Mex 2006; 76: S2, 241-248)

de que la AE era un padecimiento por depósito de colesterol se ha modificado y hoy se considera una enfermedad inflamatoria.³

La aterogénesis es el resultado de una compleja interacción de factores de riesgo, células de la pared arterial, elementos hemostáticos y mensajes moleculares. Evidencia experimental y clínica establecen a la inflamación como un componente fundamental en todos los estadios vasculares de la AE y con participación activa en las complicaciones locales, miocárdicas y sistémicas de este proceso fibroproliferativo. En este escenario, adquieren importante relevancia el concepto de remodelación vascular como expresión biológica de placas no estenóticas, la evidencia que demuestra que la AE se extiende más allá de la estenosis y la ruptura múltiple como expresión de que esta enfermedad no es un proceso local.³⁻⁵ Sobre la base de toda esta evidencia definimos a la AE como: *expresión inmuno-inflamatoria y fibroproliferativa secundaria a una disfunción endotelial sistémica y crónica mediada por polimorfismos, exposición a factores inflamatorios y mecanismos de reparación inadecuados.*

Fisiopatogenia de los síndromes isquémicos coronarios agudos

En la práctica clínica la evidencia que apoya a la trombosis (mecanismos microanatómicos) como expresión fundamental en la fisiopatogenia de los SCA emana de técnicas de imágenes en humanos y del éxito de la terapia antitrombótica y fibrinolítica.³ De acuerdo a estudios de necropsia la ruptura de la capa fibrosa es el mecanismo que con mayor frecuencia induce trombosis coronaria mortal. Otros mecanismos como erosión superficial, hemorragia intraplaca y la erosión de un nódulo calcificado, aunque tienen participación activa parecen ser menos frecuentes. Independientemente, en la mayoría de los SCA existe ruptura física de una placa. La erosión superficial se observa con mayor frecuencia en ciertos grupos como diabetes y el sexo femenino. La ruptura

de una placa induce trombosis por varios mecanismos: a) el contacto con la colágena en la matriz extracelular de la placa puede disparar actividad plaquetaria y b) el factor tisular producido por los macrófagos y las células del músculo liso activan la cascada de coagulación. La ruptura de la placa como expresión de un estado sólido de la enfermedad estimula la trombosis y la coagulación, en la lesión estas vías amplifican la formación de trombina, actividad plaquetaria y celular. La conversión de fibrinógeno a fibrina y la liberación del factor de von Willebrand por la actividad plaquetaria establecen puentes moleculares plaquetarios y proporcionan una densa red tridimensional de plaquetas atrapadas en fibrina, característica del trombo arterial "blanco". Además de estos mecanismos, elementos hemostáticos pueden inducir trombosis. El inhibidor del activador del plasminógeno 1 (IAP-1) elimina la fibrinólisis endógena que combate la presencia y persistencia de la trombosis al inhibir a los activadores naturales como el tisular del plasminógeno y uroquinasa. La obesidad y diabetes incrementan los niveles circulantes del IAP-1 y su expresión celular se incrementa por mediadores de hipertensión como la angiotensina II. Aún más, la ruptura de la placa desencadena la producción de factor tisular, lo cual incrementa la trombogenicidad. En el contexto de los SCA a partir de la ruptura, la microembolización distal de detritus ricos en factor tisular establece una trombosis distal en la microcirculación que en parte explica el fenómeno de no-reflujo como complicación de la ruptura espontánea o mecánica de la placa y evita una reperfusión efectiva en la microcirculación.³ Estos hallazgos exigen modificar el concepto tradicional de "placa vulnerable" por "paciente vulnerable".³ Por la evidencia actual que demuestra que el endotelio va más allá de la pared vascular, que la disfunción endotelial es un síndrome sistémico⁶ y por la presencia de ruptura múltiple,^{4,5} el concepto de "paciente vulnerable" debe extenderse al de un "sistema vascular vulnerable".⁷

La estratificación de riesgo en SCA

Históricamente se sostienen como elementos importantes, historia familiar de enfermedad vascular, –marcadores genéticos indirectos– las características del dolor torácico sugestivo de isquemia o equivalente, asociado a cambios dinámicos del ST y onda T, así como a alteraciones de la movili-

dad ventricular demostradas mediante un ecocardiograma.⁸ En el momento actual se cuenta con marcadores de disfunción endotelial, macro y micronecrosis, y disfunción ventricular.¹ En un futuro la información obtenida a través de biomarcadores de inestabilidad de placa e isquemia¹ permitirá identificar pacientes (pts) de riesgo alto en estadios muy tempranos de inestabilidad coronaria y daño celular agudo, más allá de la necrosis y/o disfunción ventricular, expresiones de estadios tardíos e irreversibles de daño miocárdico.

Biomarcadores

Micronecrosis

Troponina

Se recomienda utilizar este marcador de daño celular agudo siempre sobre un apropiado contexto clínico. Aunque tiene una alta sensibilidad para identificar micronecrosis (infarto pequeño) se pueden encontrar falsos positivos en insuficiencia cardíaca, hipotensión asociada a arritmias, enfermos en estado crítico, miocarditis, pericarditis, tromboembolia pulmonar, hipertensión arterial pulmonar crónica grave, traumatismo cardíaco, estados avanzados de insuficiencia renal, etcétera.¹ Se eleva entre las primeras 4 y 10 horas después del inicio de los síntomas, su máxima elevación se observa a las 12 ó 48 horas y puede persistir hasta por 21 días. No tiene utilidad en el diagnóstico de reinfarto. Se recomiendan tres determinaciones, una basal en urgencias, a las 6 y 12 horas.

Mioglobina

Puede ser positiva en la 1° ó 2° horas después del inicio de los síntomas. Su mayor elevación es entre las 6 y 12 horas y se puede normalizar en las siguientes 24 horas. Debido a su baja especificidad es necesario obtener determinaciones paralelas de troponina para eliminar falsos positivos y confirmar micronecrosis. Se recomienda una determinación en urgencias y a las 4, 8 y 12 horas.¹

Marcadores de inflamación

La proteína C reactiva es la más estudiada en EUA y correlaciona con inflamación, enfermedad coronaria y evolución. Tiene un valor predictivo independiente y se incrementa al asociarse con otros marcadores de daño celular como troponinas. Parece tener un valor pronóstico importante aun en ausencia de micro y micronecrosis. Los leucocitos son otro marcador indirecto de inflamación y la evidencia sugiere que

una cifra $\geq 10,000$ se asocia con mayor número de eventos cardiovasculares adversos y mortalidad. Por su accesibilidad y bajo costo representan una alternativa atractiva. Se requiere mayor evidencia para determinar si con estos marcadores indirectos de inflamación es posible iniciar una terapéutica específica.¹

Péptidos natriuréticos

Es uno de los avances más importantes en la medicina cardiovascular ya que el péptido natriurético auricular y el natriurético tipo-B, evalúan la función cardíaca. El primero es secretado por cardiomiocitos auriculares y el segundo por ambos ventrículos. No se conocen con exactitud los mecanismos que regulan su producción y secreción, aunque el estiramiento y/o incremento en la tensión de la pared podrían tener participación activa. Se pueden elevar por exceso de volumen como en insuficiencia renal, aldosteronismo primario e insuficiencia cardíaca congestiva. Su producción también se estimula por hipertrofia ventricular secundaria a sobrecarga de presión, enfermedad tiroidea, exceso de glucocorticoides e hipoxia. Aunque principalmente demuestran disfunción del ventrículo izquierdo y/o derecho, evidencias recientes sugieren que podrían tener utilidad en la estratificación de los SCA.¹ Una importante limitación es que no pueden establecer si la disfunción es sistólica o diastólica, ni la causa. En la fase aguda no superan la información que se obtiene con un ecocardiograma.⁸

Marcadores de inflamación y hemostáticos en SCA

En 1999 consideramos que en la génesis de la trombosis existía una compleja interrelación entre estímulos locales y factores sistémicos trombogénicos y de inflamación, los cuales podrían contribuir a la extensión y persistencia de la trombosis coronaria y eventos cardiovasculares adversos. Si esta hipótesis era correcta sería posible identificar a través de una prueba de laboratorio, subgrupos de riesgo alto para eventos cardiovasculares adversos principalmente en pts "estables".⁹ Se estudiaron prospectivamente SCA C y SESST manifestaciones clínicas y electrocardiográficas de isquemia aguda con seguimiento a 5 años y se analizaron marcadores de coagulación, (antitrombina III, proteína C activada, proteína S y resistencia a la proteína C) fibrinólisis (plasminógeno y alfa 2-antiplasmina) e in-

flamación. (leucocitos, proteína C reactiva, fibrinógeno y velocidad de sedimentación globular). También se analizó homocisteína, colesterol, triglicéridos y lipoproteínas de alta y baja densidad. Todas las muestras se tomaron durante el dolor isquémico y con cambios dinámicos del ST. Se excluyeron condiciones que pudieran interferir en los resultados como edad > 75 años, disfunción ventricular, medicamentos que modifican la hemostasis, enfermedad hepática, inflamatoria, etcétera.⁹

Se demostró que la presencia de fibrinólisis anormal, actividad inflamatoria y proteínas de anticoagulación con actividad disminuida tuvieron relación directa e independiente con el riesgo de eventos cardiovasculares adversos (*Tabla I*). Esto podría sugerir que en la génesis de la aterotrombosis pudiera existir un proceso de disfunción endotelial con la participación de moléculas tradicionalmente consideradas para trombosis venosa (antitrombina III y proteína C y S) y que estos marcadores indirectos de disfunción endotelial podrían identificar grupos de riesgo alto. La principal implicación clínica es la capacidad que tienen para identificar en pts "estables" bajo tratamiento intenso antiisquémico y antitrombótico, un estado de trombosis activa responsable de fenómenos de retrombosis (con expresión clínica o sin ella), resistencia terapéutica y eventos adversos.

Al analizar su relación con eventos cardiovasculares adversos el modelo de regresión que incluyó plasminógeno, antitrombina III y proteína C reactiva tuvo el mayor impacto para mortalidad (0.00001) y choque (0.0001). El modelo que involucró antitrombina III, proteína C y S y resistencia a la proteína C tuvo el mayor significado para isquemia recurrente (0.00001) y mortalidad (0.00001). El modelo de regresión múltiple con plasminógeno, antitrombina III y proteína C reactiva tuvo el mayor impacto para reinfarto, ($r = .3461$, $p 0.001$) choque ($r = .5903$, $p 0.01$) y mortalidad. ($r = .5292$, $p 0.01$).

En el seguimiento, este efecto se extendió con el mismo impacto estadístico, lo que sugiere como mecanismo importante en la génesis de eventos cardiovasculares a un estado de hipercoagulabilidad multifactorial, temprano y posiblemente sostenido o intermitente. Estas proteínas cubren todo el sistema de coagulación y actúan en varios puntos estratégicos para atenuar la cascada y disminuir la acumulación de fibrina. Históricamente, la deficiencia -primaria o secundaria- de la actividad anticoagulante de estas proteí-

nas se considera como mecanismo exclusivo para trombosis venosa. Sin embargo, datos recientes sugieren que este modelo de hipercoagulabilidad puede participar en fenómenos de trombosis arterial periférica, coronaria y cerebral.⁹

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 que existe entre los activadores e inhibidores del plasminógeno, los cuales se sintetizan en las células endoteliales y del músculo liso de la pared vascular. Por otra parte, la actividad de las proteínas de anticoagulación depende de la integridad y del funcionamiento óptimo del endotelio vascular. Haber demostrado en el seguimiento cifras normales de estas proteínas sugiere que en la fisiopatogenia de los SCA la disfunción local del endotelio puede tener una importancia relevante.

Si estos resultados se reproducen, el perfil de hipercoagulabilidad y actividad inflamatoria demostrado permitiría identificar en la fase aguda, grupos de riesgo alto para eventos cardiovasculares adversos secundarios a una trombosis activa. Esto podría modificar la estratificación de alto riesgo ampliándola a estadios con menor grado de disfunción ventricular y daño celular. Por otra parte, demostrar la presencia de proteínas de anticoagulación con actividad disminuida, permitiría identificar subgrupos que pudieran beneficiarse con una anticoagulación más intensa y en el seguimiento podrían ser candidatos (antitrombina III) para anticoagulación oral. La conclusión final establece que en la fase aguda de un SCA la participación de una fibrinólisis anormal, actividad inflamatoria y proteínas de anticoagulación con actividad disminuida tuvieron una relación directa e independiente con la presencia de eventos cardiovasculares adversos.⁹

Leucocitos en infarto con elevación del ST

Existen datos que sugieren una asociación entre leucocitosis y mala evolución.¹⁰ Aunque el mecanismo no es claro, en forma directa podría atribuirse a un estado de hipercoagulabilidad o un fenómeno de no-reflujo y en forma indirecta a cardiotoxicidad por citocinas proinflamatorias. Sobre la base de esta evidencia y resultados previos (*Tabla I*) consideramos que los leucocitos podrían ser un marcador indirecto de inflama-

ción accesible por lo que se evaluaron 271 SCA CESST llevados a reperfusión mecánica la asociación de leucocitosis (> 10,000 células/mL) con eventos mayores cardiovasculares adversos (EMCA). Los pts se dividieron en dos grupos, con y sin leucocitosis¹⁰ (*Tabla II*).

En el grupo con leucocitosis se observó angiográficamente el mayor porcentaje de flujo coronario anormal y a pesar del alto éxito angiográfico se demostró en la fase aguda y en el seguimiento mayor incidencia de EMCA. En este grupo la intervención coronaria percutánea (ICP), el daño mecánico y la microembolización pudo incrementar el estado de inflamación y la disfunción endotelial. Estos resultados establecen en forma indirecta la participación de la inflamación en la génesis de la trombosis coronaria, mala perfusión epicárdica y daño por reperfusión y sugieren que los leucocitos podrían ser un marcador indirecto de inflamación, enfermedad aterosclerosa extensa, trombosis coronaria y daño microvascular. En contraste, no existió relación con isquemia o infarto recurrente y cirugía de revascularización urgente como ha sido reportado con otros marcadores de inflamación.¹⁰

La asociación entre leucocitosis y mala perfusión epicárdica inicial (0.004) fue similar a lo observado en SCA llevados a reperfusión farmacológica, lo que sugiere que este indicador indirecto de inflamación también podría identificar al grupo con flujo TIMI 0-I y como se ha sugerido, a aquéllos con mayor posibilidad de fracaso a reperfusión farmacológica por trombo-resistencia. Si en un futuro la leucocitosis podría ser un indicador indirecto de mala perfusión o reperfusión requiere mayor investigación.

El modelo de regresión múltiple que incluyó leucocitosis y neutrofilia, tuvo la correlación más fuerte para EMCA (mortalidad, $r = 0.34$ y choque, $r = 0.27$) y flujo TIMI basal subóptimo. ($r = 0.20$). Este hallazgo se sostuvo después de un ajuste multivariado y al construir modelos que incluyeron variables históricas para AE y mortalidad por infarto. La mayor incidencia de choque cardiogénico en el grupo con leucocitosis —a pesar de que la mayoría tuvo estabilidad clínica inicial (82%) y éxito angiográfico, (89%)— podría ser la expresión una disfunción ventricular secundaria a un estado inflamatorio mediado por leucocitos y mecanismos previamente mencionados.

Un hallazgo importante fue identificar al fibrinógeno como variable independiente de morta-

Tabla I. Factores hemostáticos, inflamación, lípidos y homocisteína.

Variable	Controles sanos No. = 17	C. isquémica 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 + 21	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	02 + 12	104 + 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
Lípidos				
Colesterol total	213 + 52	189 + 44	197 + 56	NS
Triglicéridos	223 + 172	194 + 121	219 + 120	NS
L. alta densidad	37 + 10	36 + 11	35 + 9	NS
L. baja densidad	130 + 32	118 + 39	115 + 47	NS
Homocisteína	9.6 + 2	12 + 3	12.4 + 5	.004

Tabla II. Características demográficas de todos los pacientes.

Variable	Todos (n = 271)	Leucocitos < 10,000 (n = 93) %	Leucocitos > 10,000 (n = 178) %	p %
Edad (años)	59 + 11	60 + 12	59 + 11	NS
Sexo masculino	78	74	80	NS
Tabaquismo	37	36	41	NS
Diabetes	36	35	40	NS
Hipertensión	40	43	40	NS
Dislipidemia	14	14	15	NS
Infarto previo	24	27	22	NS
Tiempo de inicio				
Síntomas y U (h)	4.3 + 2.2	4.1 + 2.1	4.5 + 2.4	NS
Infarto anterior	56	58	56	NS
Infarto inferior con VD	16	13	18	NS
Killip & Kimball III-IV	14	12	18	NS
TA sistólica	121 + 30	123 + 29	117 + 32	NS
FC	85 + 22	84 + 23	86 + 22	NS
CK-MB	453 + 749	448 + 650	459 + 780	NS
Plaquetas x10 ³ /uL	221 + 74	218 + 84	223 + 70	NS
Fibrinógeno	452 ± 215	456 ± 214	453 ± 214	NS
Leucocitos/uL	11947 ± 3751	8300 ± 1254	13810 ± 3192	0.0001
Neutrófilos	6,700 ± 2,100	6,310 ± 2,420	7,490 ± 3,567	0.001

U: arribo a urgencias; VD: ventrículo derecho; TA: tensión arterial; FC: frecuencia cardíaca. Los neutrófilos se expresan en células/uL.

lidad. ($p = 0.04$, IC 95%, 0.0000 a 0.1444). Esta proteína de la coagulación se incrementa durante la inflamación y se ha identificado como un factor de riesgo cardiovascular. Además de participar activamente en la aterogénesis, el fibrinógeno en niveles elevados al ligarse a los receptores de superficie plaquetaria IIb/IIIa, promueve agregabilidad y formación de trombos ricos en fibrina e incrementa la velocidad de la agregación y reactividad plaquetaria y finalmente representa una proteína de fase aguda mayor. Aunque su participación en la génesis de EMCA después de una ICP no es clara, su intervención será motivo de otra comunicación.¹⁰

Si los leucocitos y los neutrófilos se encuentran involucrados o no, en la causalidad de la aterosclerosis y en la génesis de eventos cardiovasculares adversos posteriores a una ICP, esto aún está por determinarse. Sin embargo, mientras esta interrogante y otras esperan una respuesta, estos indicadores de inflamación emergen como promisorios marcadores adicionales de riesgo cardiovascular. Los resultados establecen una asociación entre leucocitosis, trombosis y EMCA y extienden este conocimiento a la fase aguda y en el seguimiento de un infarto del miocardio CESST llevado a ICP. Estos hallazgos podrían considerarse como una evidencia más de la interacción entre disfunción endotelial (inflamación-aterotrombosis) y enfermedad cardiovascular. Estos resultados sugieren que la participación de marcadores de inflamación como fibrinógeno y leucocitos en la progresión de la aterosclerosis puede extenderse con alto valor predictivo hacia el pronóstico temprano y tardío de los SCA CESST llevados a una estrategia de reperusión mecánica contemporánea.

Polimorfismos del fibrinógeno

Considerando la participación del fibrinógeno en los dos modelos previos de SCA (*Tablas I y II*) y dado que sus polimorfismos en sus genes como marcadores de riesgo cardiovascular se han evaluado en estudios epidemiológicos,¹¹⁻¹³ estudiamos 150 sujetos (50 SCA, 50 estables y 50

controles sanos) con seguimiento a 6 meses. Los grupos se aparearon por edad, sexo, índice de masa corporal y sedentarismo. En los tres grupos se compararon los niveles de fibrinógeno plasmático y los polimorfismos -455G/A, -148C/T, +1689T/G y Bcl I del gen del fibrinógeno. La comparación de las medias de los niveles plasmáticos de fibrinógeno demostró niveles significativamente superiores a 414 mg/dL en los sujetos con enfermedad coronaria. En el seguimiento del grupo con SCA los valores de fibrinógeno plasmático > 450 mg/dL se asociaron a mayor mortalidad ($p = 0.04$). Las cargas alélicas del -455A y -148T se asociaron con niveles de fibrinógeno plasmático > 450 mg/dL ($p < 0.0001$ y $p = 0.0014$, respectivamente) y con enfermedad coronaria en general ($p = 0.0013$ y $p < 0.0001$, respectivamente). Un análisis del seguimiento de los eventos adversos demostró en general en los SCA que la carga genética del alelo -148T- en cualquiera de los genotipos que lo portan- se asoció a eventos adversos. (RR = 1.6, IC 95% rango 1.0-11.2, $p = 0.04$). En conclusión, la determinación en conjunto de los polimorfismos (-455G/A y -148C/T) y los niveles elevados del fibrinógeno (> 450 mg/dL) podría ayudar a la estratificación de riesgo de la enfermedad para establecer un mejor tratamiento y prevención secundaria.¹⁴

Consideraciones

Los modelos analizados sugieren que en la práctica clínica los leucocitos y el fibrinógeno podrían ser marcadores indirectos de disfunción endotelial útiles. Los polimorfismos de la Fg -455A, -148T, 1689 G y Bcl-1 B2 parecen asociarse a niveles plasmáticos elevados, isquemia recurrente y podrían ser un marcador de enfermedad cardiovascular. No obstante que la estratificación de riesgo depende de la tendencia de moda, cultura hospitalaria, tecnología disponible y grado de experiencia, un modelo ideal deberá identificar grado de obstrucción, miocardio en riesgo, necrosis y disfunción endotelial.



Referencias

1. PANTEGHINI M: *Role and importance of biochemical markers in clinical cardiology*. Eur Heart J 2004; 25: 1187-1196.
2. RENASCA II. *A Mexican registry of acute coronary syndromes*. GARCIA CA, JERJES-SANCHEZ C, MARTINEZ BP, AZPIRI LJR, AUTREY CA, MARTINEZ SC, ET AL: Arch Cardiol Mex 2005; 75: S18-S30.
3. LIBBY P, THEROUX P: *Pathophysiology of coronary artery disease*. Circulation 2005; 111: 3481-3488.
4. TANAKA A, SHIMADA K, SANO T, ET AL: *Multiple plaque rupture and C-reactive protein in acute myocardial infarction*. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 1594-1599.
5. MAURIELLO A, SANGIORGI G, FRATONI S, ET AL: *Diffuse and active inflammation occurs in both vulnerable and stable plaques of the entire coronary tree: a histopathologic study of patients dying of acute myocardial infarction*. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 1585-1593.
6. LERMAN A, ZEIHAR AM: *Endothelial function*. Circulation 2005; 111: 363-368.
7. JERJES-SANCHEZ C: *Venous and arterial thrombosis. A continuum spectrum of the same disease?* Eur Heart J 2005; 26: 1-2.
8. JERJES-SANCHEZ C, GARZA-RUIZ A, GUTIÉRREZ-FAJARDO P, VILLARREAL CG: *Nuevas estrategias para la estratificación y tratamiento de los síndromes isquémicos coronarios agudos. Una propuesta*. Arch Inst Cardiol Mex 1999; 69: 163-175.
9. JERJES-SANCHEZ, COMPARAN A, IBARRA-FLORES M, DECANINI-ARCAUTE H, PALACIOS J, ARCHONDO T: *Interaction between haemostatic and inflammatory factors for increasing rate of adverse events in patients with acute coronary syndromes*. Eur Heart J 2001; 22: 451.
10. COMPARAN A, PALACIOS JM, JERJES-SANCHEZ 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-
11. YARNELLA JWG, PATTERSON CC, SWEETNAM PM, LOWEC GDO: *Haemostatic/inflammatory markers predict 10-year risk of IHD at least as well as lipids: the Caerphilly collaborative studies*. Eur Heart Jour 2004; 25: 1049-1056.
12. YANO K, GROVE JS, CHEN R, RODRIGUEZ BL, CURB JD, TRACY RP: *Plasma Fibrinogen as a Predictor of Total and Cause-Specific Mortality in Elderly Japanese-American Men*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001; 21: 1065-1070.
13. DOGGEN CJ, BERTINA RM, CATS VM, ROSENDAAL FR. *Fibrinogen polymorphisms are not associated with the risk of myocardial infarction*. Br J Haematol 2000; 110: 935-938.
14. Tesis de doctorado en ciencias con especialidad en biología molecular e ingeniería genética del MC Luis Miguel Canseco Ávila: *determinación molecular de marcadores genéticos en síndromes coronarios agudos y su relación con eventos cardiovasculares adversos*. Laboratorio de genética molecular del Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León. Octubre 2005.

