



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRIA EN CIENCIAS MÉDICAS**

**“DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES DE TROMBOSPONDINA 1 EN
PACIENTES CON INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO CON ELEVACIÓN
DEL SEGMENTO ST EN EL SERVICIO DE URGENCIAS DEL INSTITUTO
NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “IGNACIO CHÁVEZ” Y SU CORRELACIÓN
CON GRAVEDAD”**

TESIS

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS**

PRESENTA:

VEGA ROSALES JUAN ANTONIO

TUTORA:

DRA. MARÍA ELENA SOTO LÓPEZ

**INVESTIGADORA EN CIENCIAS MÉDICAS “D” SNI II
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “IGNACIO CHÁVEZ”**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA

A mi madre Carmen Rosales Falcón, mujer de entereza y lucha. Gracias por tu valentía, gracias por tu diáfano cariño que ha hecho de éste hijo tuyo un hombre de valores.

A mi padre Juan Pedro Vega Silva, amigo y el mejor maestro. Gracias por tu sabiduría, por tus enseñanzas, por tus consejos, por tu presencia y sobre todo por ser mi padre.

A mi hermana Martha Beatriz Vega Rosales, mi sangre, brillante mujer admiro tu alma y tu capacidad para luchar por tus sueños. Me haces recordar que la vida es sencilla y libre...

Zhenia Rebolledo,

Por esos ojos.

Por ese espíritu libre.

Musa del baile,

meta-mujer de luminosa

e inefable mirada

Gracias...

INDICE TEMÁTICO

RESUMEN	1
1. MARCO TEÓRICO	4
1.1 Trombospondina 1 estructura molecular: <i>mirabile dictu</i> .	
1.2 TSP-1 e inflamación.	
1.3 TSP-1 y cardiopatía: <i>Ignoramus et ignorabimus</i> .	
1.4 Los síndromes coronarios agudos (SICA) en la cardiología contemporánea.	
1.5 Estratificación de los SICA: <i>Global Registry of Acute Coronary Events</i> (GRACE).	
2. JUSTIFICACIÓN & PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	20
3.1 Hipótesis nula.	
3.2 Hipótesis alterna.	
4. OBJETIVOS	21
4.1 General	
4.2 Particulares.	
5. MATERIAL Y MÉTODOS	22
5.1 Características del estudio.	
5.1.1 Criterios de inclusión.	
5.1.2 Criterios de exclusión.	
5.1.3 Criterios de eliminación.	
5.1.4 Grupo control.	

5.2 Cálculo del tamaño de muestra.	
5.3 Cálculo del puntaje GRACE.	
5.4 Terapia de reperfusión.	
5.5 TSP-1: Recolección y procesamiento de la muestra.	
5.6 Consideraciones éticas.	
5.7 Conflicto de intereses.	
6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	29
7. RESULTADOS	30
8. DISCUSIÓN	41
9. CONCLUSIONES	52
10. REFERENCIAS	53
10.1 Recursos en línea	
11. ANEXOS	61

RESUMEN

Introducción: a pesar de los asombrosos avances que han tenido lugar en la cardiología moderna para el tratamiento de los pacientes con infarto incluyendo la introducción de concepto de *terapia médica óptima*, así como el advenimiento de terapias intervencionistas para la restauración del flujo coronario, la enfermedad coronaria sigue siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en el mundo industrializado. La adecuada estratificación de los pacientes permite dirigir los esfuerzos y recursos para el manejo apropiado de los pacientes de mayor riesgo. En éste sentido, se vuelve necesario la búsqueda de nuevos marcadores biológicos que permitan definir más apropiadamente el riesgo individual de un paciente.

Justificación: la trombospondina-1 (TSP-1) es una molécula homotrimérica matricelular con particular capacidad para activar al factor de crecimiento transformante β (*transforming growth factor beta 1*; TGF β 1). Diversos modelos animales han sugerido su participación en la enfermedad coronaria y ha sido propuesto como posible marcador biológico de aterosclerosis y síndrome metabólico. A pesar de ésta plausibilidad biológica, los estudios sobre ésta molécula en seres humanos con síndromes coronarios agudos (SICA) son nulos.

Objetivo: determinar los niveles séricos de TSP-1 en pacientes con infarto agudo al miocardio con elevación del ST (IAMCEST) y evaluar el desempeño de dicha molécula en función de su correlación con el índice de riesgo del *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE).

Material y métodos: se trata de un estudio transversal, prospectivo, no cegado con muestreo fue aleatorio simple. Un total de 30 pacientes con infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) que acudieron al servicio de urgencias entre febrero del 2015 a enero del 2016 fueron incluidos. El grupo control para la comparación de los niveles séricos de TSP-1 fue conformado por individuos voluntarios pareados por edad y género que acudieron a donación de sangre. La comparación de las diversas variables clínicas, se realizó entre los distintos grupos de riesgo según el cálculo del puntaje GRACE dentro de los pacientes con IAMCEST. Las variables continuas se expresan como media con desviación estándar, las variables categóricas se expresan como frecuencias y porcentajes. Las variables con distribución normal se analizaron con pruebas paramétricas; pruebas no paramétricas fueron usadas para contrastar variables sin distribución gaussiana.

Resultados: Los niveles de TSP-1 fueron significativamente inferiores en el grupo de pacientes con IAMCEST en comparación con los controles pareados por edad y género. Sin embargo, TSP-1 falló para mostrar correlación significativa con el puntaje de GRACE incluso tras la división de los pacientes en grupos de riesgo. Documentamos correlación entre TSP-1 y FEVI (fracción de expulsión del ventrículo izquierdo) solo en pacientes en los tertiles de riesgo bajo. Asimismo, TSP-1 mostró correlación con NT-proBNP aunque esto solo se evidenció en los pacientes en los tertiles de riesgo intermedio-alto.

Conclusión: TSP-1 se encuentra disminuida en los pacientes con IAMCEST comparados con controles pareados por edad y género. En el grupo de pacientes de riesgo alto-intermedio existe correlación negativa significativa con NTpro-BNP implicando que a menor nivel de TSP-1 mayor NTpro-BNP.

Finalmente, no encontramos correlación entre TSP-1 y GRACE incluso tras su estratificación en tertiles de riesgo. Estos hallazgos pueden explicarse por el amplio y complejo interactoma de TSP-1 así como su acción muy superior en la cascada de eventos inflamatorios.

1. MARCO TEÓRICO

1.1 Trombospondina 1 estructura molecular: *mirabile dictu*.

Trombospondina-1 (TSP-1) pertenece a una familia de glicoproteínas conformada por cinco integrantes hasta ahora descubiertos divididos en dos grupos según sus características estructurales; tanto TSP-1 como TSP-2 son homotrimeros estructuralmente similares y forman el grupo A. Por otra parte TSP-3, TSP-4 y TSP-5 (también conocida como COMP; *cartilage oligomeric matrix protein*) son homopentámeros (Bigé et al. 2013)(Bornstein & Sage 2002) y conforman en denominado grupo B.

Todas las trombospondinas son consideradas proteínas matricelulares, término que hace referencia a proteínas de carácter *no* estructural que se encuentran en bajas concentraciones en la matriz celular. A pesar de la similitud estructural de los diferentes tipos de TSP, su expresión celular y acciones son distintas y aparentemente no redundantes (Krishna & Golledge 2013).

TSP-1 fue aislada al final de la década de los '70 (Lawler & Lawler 2012) y es miembro mejor estudiado de la familia.

TSP-1 fue inicialmente descrita en los gránulos alfa plaquetarios, liberada tras la estimulación con trombina (Lopez-Dee et al. 2011). Se trata de una proteína de gran tamaño con un peso entre 420-450kDa codificada en el gen THBS1 localizado en el cromosoma 15.

Como se comentó inicialmente se trata de una molécula homotrimérica (Figura1). Cada subunidad posee dos dominios estructurales de forma globular ubicados en cada extremo: dominio COOH-terminal y dominio NH₂-terminal,

éste último con capacidad de unión a diversas proteasas y a heparina. La porción de la molécula que sigue al dominio NH₂-terminal es denominada región con homología a pro-colágeno tipo I, también denominada región de repetición de von Willebrand (Krishna & Golledge 2013; Mustonen et al. 2013).

Sin duda la característica distintiva de la TSP-1 radica en la porción central de la molécula (ubicada entre la región con homología a pro-colágeno tipo I y el dominio globular COOH) y que consiste en una serie de repeticiones denominadas, de NH₂ a COOH de la siguiente forma: repeticiones tipo 1 (similares a properdina), tipo 2 (similares al factor de crecimiento epidérmico) y tipo 3, los denominados sitios de unión a calcio (Lopez-Dee et al. 2011; Vanhoutte & Heymans 2011).

TSP-1 se une a diversos receptores en un amplio espectro celular incluyendo células endoteliales, fibroblastos, adipocitos, células musculares lisas, monocitos, macrófagos (Lawler & Lawler 2012) asimismo es capaz de unirse a los componentes de proteínas de la matriz extracelular, tales como fibronectina, proteoglicanos y proteínas de membrana tales como integrinas (Lawler 2000). Asimismo, TSP-1 presenta sitios de unión para el factor de crecimiento transformante beta (TGFβ) y sitios de acoplamiento a CD36. (Lopez-Dee et al. 2011).

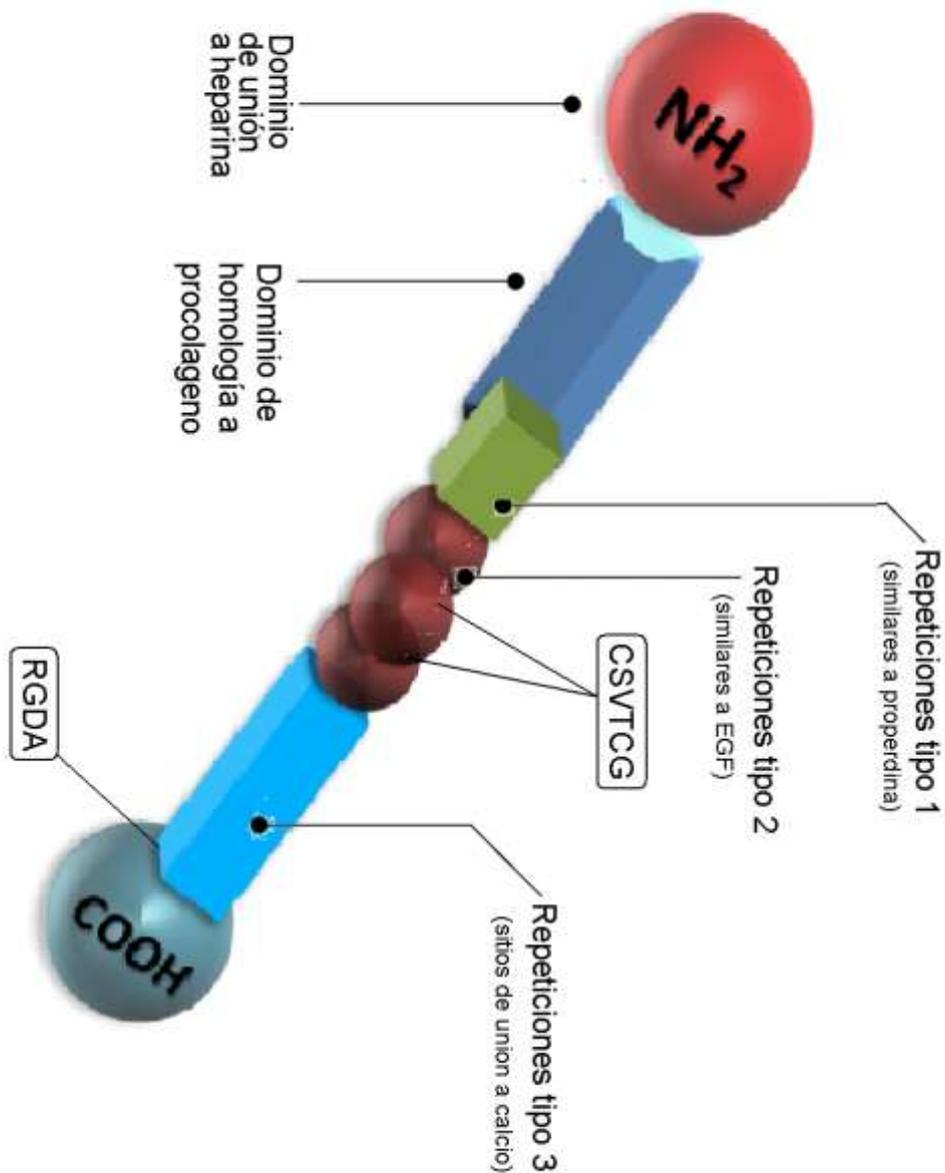


Figura 1. Estructura molecular de la trombospondina-1 (TSP-1)

El dominio COOH de TSP-1 se une a CD47, tal como describiremos más adelante. El dominio NH₂ terminal interactúa con los receptores relacionados con lipoproteína de baja densidad de receptores relacionados (LRP1) el cual modula la actividad de las metaloproteasas. Dicho dominio se une también a

proteoglicanos de sulfato de heparina y un número de integrinas que tienen una función importante en la angiogénesis, quimiotáxis y motilidad celular (Rogers et al. 2015). El dominio tipo I tiene la capacidad de inhibir la angiogénesis mediante la activación de CD36 y la inducción de la apoptosis en las células endoteliales. CD36 se encuentra en la superficie de diversos tipos de células y se une a muchos otros ligandos (Kolwicz et al. 2013; Lawler & Lawler 2012). Las funciones de adhesión celular y antiangiogénicas del TSP-1 se han atribuido principalmente a su interacción con CD36 (Krishna & Golledge 2013), también conocido como FAT (*fatty acid translocase*; translocasa de ácidos grasos) el cual desempeña un papel importante en el metabolismo de ácidos grasos, ya que favorece la entrada de acilcarnitina a la mitocondria, para la subsecuente oxidación de los residuos de ácido graso hasta la obtención de acetil-CoA (β oxidación) y que constituye la principal forma de obtención de ATP por parte del miocardio sano (Weiss & Maslov 2004) el inicio de ésta. Las principales vías de señalización de TSP-1 mediadas a través de CD36/FAT se resumen en la Figura 2.

Cabe recordar, que muchos de los efectos atribuidos a *TSP-1* están mediados realmente por *TGF β 1* (Yu et al. 2012), la cual es una proteína secretada a la matriz extracelular. TSP-1 favorece la liberación de TGF β 1 en su forma latente, dicha interacción da como resultado la formación de un complejo que implica cambios conformacionales en TGF β 1 (Bigé et al. 2013). Las acciones biológicas del TGF β 1 son diversas e incluyen procesos de cicatrización así como proliferación célula y la formación de la matriz extracelular, entre otros. La activación de la TSP-1 está dada por la secuencia de aminoácidos en la

zona RFK localizada en la región de repetición tipo 1 (Mustonen et al. 2013; Lawler & Lawler 2012).

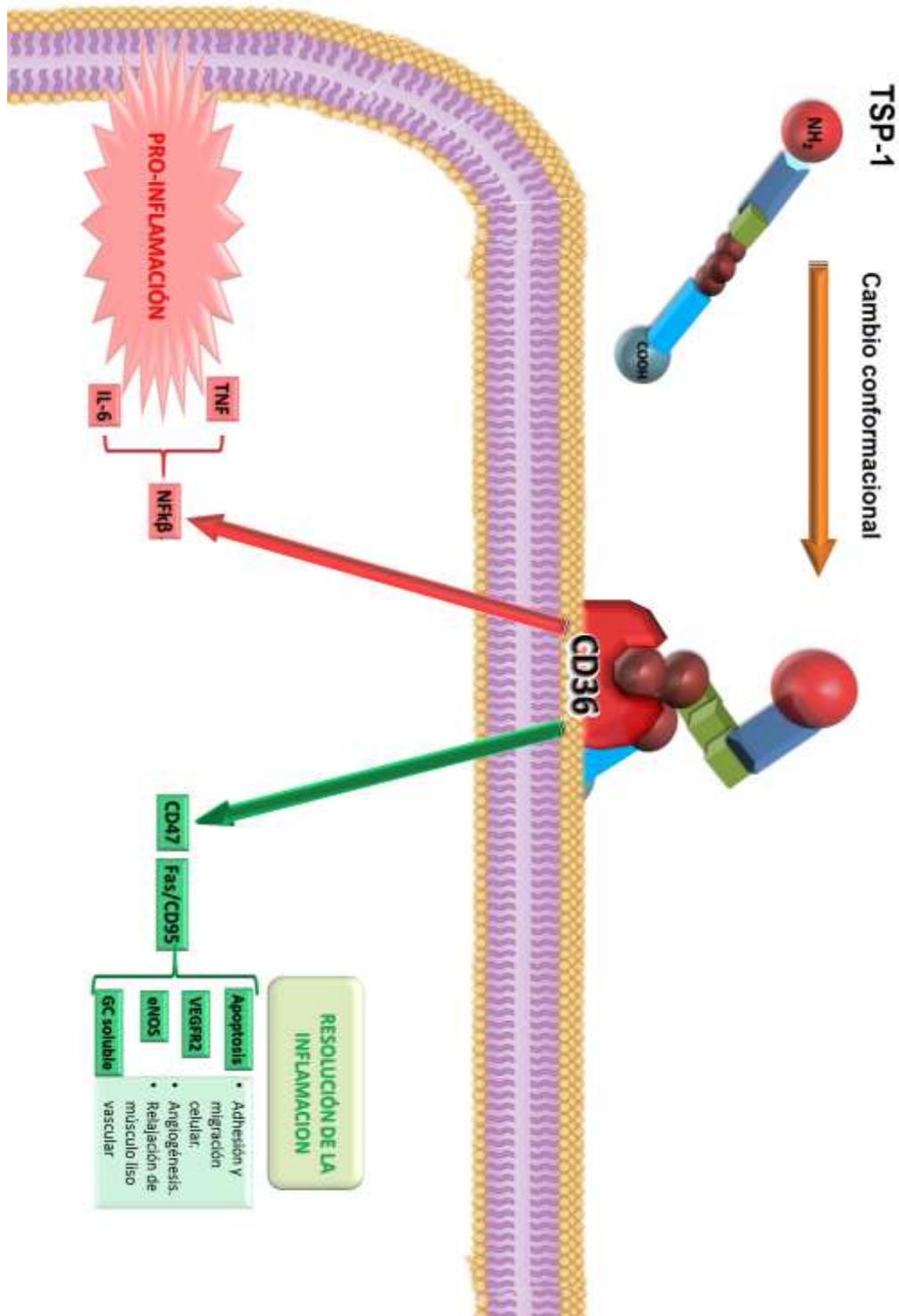


Figura 2. Principales vías de señalización de TSP-1 mediadas a través de CD36/FAT.

1.2 TSP-1 e inflamación

Gran parte de los procesos inflamatorios en el organismo se desarrollan en el aparato vascular. La vasodilatación incrementa la permeabilidad capilar y como es sabido, la liberación de agentes quimiotácticos aceleran la migración de leucocitos y monocitos al sitio de la lesión.

TSP-1 se encuentra expresada fuertemente en neutrófilos provocando quimiotáxis en dichas células en respuesta a una lesión tisular. En éste contexto, se ha demostrado el aumento temprano y transitorio de TSP-1 durante los procesos inflamatorios agudos (Lopez-Dee et al. 2011; Bigé et al. 2013). Hay datos que indican que TSP-1 favorece el término de la respuesta inflamatoria promoviendo la fagocitosis de las células lesionadas por parte de los macrófagos a través del receptor CD36 expresado en éstas células. TSP-1, también es capaz de inducir apoptosis de células endoteliales aparentemente mediado también por CD36/FAT (Mustonen et al. 2013). Por otra parte, es sabido que CD47, molécula activada por TSP-1, es un receptor crítico para la migración leucocitaria transendotelial y transepitelial (Lawler 2000; Vanhoutte & Heymans 2011).

Asimismo, niveles elevados de TSP-1 son capaces de inducir tolerancia antigénica sobre las células presentadoras de antígenos, impidiendo la sensibilización de los linfocitos T y atenuando así la respuesta inflamatoria (Krishna & Golledge 2013).

Finalmente, TSP-1 es capaz de atenuar la respuesta inflamatoria inhibiendo la producción de IL-6 (Cai et al. 2012).

Las propiedades antiinflamatorias de TSP-1 no se limitan únicamente a la respuesta celular o a la inmunidad innata; el dominio COOH de TSP-1 tiene capacidad de unión a CD47 que, por su parte, participa como regulador en la producción de óxido nítrico (NO). La unión de TSP-1 a dicho receptor inhibe la actividad de la guanidil ciclasa con reducción subsecuente en la producción de NO, así como todas sus funciones vasculares, esto incluso cuando TSP-1 está presente en concentraciones fisiológicas (Krishna & Golledge 2013). De tal manera que, la inhibición de NO por parte de TSP-1 (vía CD47), promueve la disminución en la angiogénesis y la adhesión celular (Frangogiannis et al. 2005; Lawler 2000; Lawler & Lawler 2012).

Las repeticiones tipo 3 de TSP-1 son dominios de unión a calcio y poseen secuencias de aminoácidos que activan la elastasa de neutrófilos. Por otra parte, estas mismas regiones inhiben la unión del factor de crecimiento de fibroblastos a las células endoteliales con subsecuente reducción de la angiogénesis (Cai et al. 2012).

La unión de CD47 con TSP-1 inhibe la fosforilación del receptor del factor de crecimiento vascular endotelial tipo 2 (*receptor of vascular endothelial growth factor*, VEGFR2) y subsecuentemente inhibe la angiogénesis (Bornstein & Sage 2002; Choi et al. 2012; Ferroni et al. 2012; Cai et al. 2012).

En síntesis, dados los múltiples efectos moduladores de la TSP-1 se considera que funge como factor *limitante* en la respuesta inmune evitando la lesión tisular excesiva.

1.3 TSP-1 y cardiopatía: *Ignoramus et ignorabimus*

Anteriormente se ha mencionado que TSP-1 es un importante activador del TGF β 1, el cual tiene un papel importante en el desarrollo de aterosclerosis (Choi et al. 2012; Mustonen et al. 2013) tal como explica en ésta sección.

En modelos murinos, se aprecia regulación a la alza de TGF β 1 en corazones infartados (Frangogiannis et al. 2005; Vanhoutte & Heymans 2011); distintas células inflamatorias secretan TSP-1 durante la fase aguda. TSP-1 se expresa de manera importante en el borde de la zona infartada sugiriendo que, pudiera jugar un rol inhibiendo la expansión de la inflamación a través de la activación de TGF β 1 (Choi et al. 2012; Frangogiannis et al. 2005; Krishna & Golledge 2013; Lopez-Dee et al. 2011). Estos supuestos son válidos por lo menos en modelos murinos, *donde la inhibición de TSP-1 implica una mayor extensión del infarto*. Sin embargo, en la actualidad no hay datos sobre ésta molécula en particular en seres humanos con síndromes coronarios (Choi et al. 2012).

Otros marcadores inflamatorios

Proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR)

En pacientes con enfermedad coronaria establecida, la PCR ha demostrado ser útil para predecir eventos clínicos adversos. Además, los estudios prospectivos han demostrado consistentemente que la PCR es un fuerte predictor de eventos coronarios en hombres y mujeres aparentemente sanos. El riesgo relativo asociado con la PCR es independiente de otros factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares (Rifai & Ridker 2001). Asimismo, con el

desarrollo de las determinaciones de alta sensibilidad de proteína C reactiva (PCR-as) se ha documentado que ésta posee un alto valor pronóstico en los pacientes con síndromes coronarios agudo. En éste sentido, algunos informes también han examinado la estratificación del riesgo de los pacientes por medio de PCR-as ya se de forma aislada o en combinación con la proteína A amiloide sérica como demostró Luizzo y colaboradores (Luizzo et al. 1994) en un grupo de pacientes angina inestable, donde concentraciones de PCR-as superiores a 0.3 mg / dl al ingreso se asocia con una mayor incidencia de angina recurrente, revascularización coronaria, infarto al miocardio y muerte cardiovascular.

Velocidad de sedimentación globular (VSG).

Desde finales de la década de los 80s el Comité Internacional de Normalización en Hematología (*International Council for Standardization in Haematology; ICSH*) sugirió que la velocidad de sedimentación globular podría ser una prueba particularmente robusta y adecuada para el seguimiento de los procesos inflamatorios crónicos, ya que es sensible tanto a fibrinógeno y a las inmunoglobulinas. Se considerado como una prueba rápida y de bajo costo, valiosa para evaluar la fuerza de la respuesta inflamatoria asociada con la aterosclerosis, y llevar información pronostica importante a corto y largo plazo.

El análisis por parte del grupo de Erikssen (Erikssen et al. 2000) de una cohorte de pacientes con un seguimiento de más de 20 años indicó que la velocidad de sedimentación globular se correlacionaba fuertemente con la edad, el nivel de hemoglobina, el tabaquismo, el nivel total de colesterol y la presión arterial sistólica. Después de ajustar por todas estas asociaciones en el análisis

multivariado de regresión de Cox, la VSG surgió como un fuerte predictor de corto y largo plazo de la mortalidad por cardiopatía coronaria, principalmente en hombres. VSG parece ser un marcador particularmente útil en formas agresivas de coronariopatías (Bochen et al. 2011).

1.4 Los síndromes coronarios agudos (SICA) en la cardiología contemporánea

El término SICA incluye un espectro de entidades clínicas que abarca desde la angina inestable hasta el infarto al miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) y que constituyen, en realidad, definiciones operacionales para el tratamiento de entidades fisiopatológicamente relacionadas. La participación de la activación plaquetaria en los procesos de aterotrombosis es indudable y la búsqueda de marcadores de activación plaquetaria y fármacos que reduzcan ésta es un campo de investigación activa (Ferroni et al. 2012).

Además del cuadro clínico y los hallazgos electrocardiográficos (estos últimos de gran importancia ya que permiten determinar que pacientes presentan elevación del segmento ST y por lo tanto alta probabilidad de oclusión aguda trombótica de una arteria epicárdica), el diagnóstico y estratificación de los SICA se basa en la determinación en suero o plasma de biomarcadores tales como las troponinas o péptidos natriuréticos, que suelen ser liberados después del daño miocárdico (Mozaffarian et al. 2015; Ferroni et al. 2012; Rifai & Ridker 2001; Brogan 2014).

Conforme la prevalencia de padecimientos crónico-degenerativos como obesidad, diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial y dislipidemia incrementen en una población mundial que envejece es de esperar que la enfermedad coronaria (EC) y otras vasculopatías asociadas a aterosclerosis se incrementen (Mozaffarian et al. 2015). Según datos derivados del Registro Nacional de Síndromes Coronarios Agudos (RENASICA), tan solo en México la cardiopatía isquémica fue responsable de aproximadamente 11% de todos los fallecimientos en el país (Jerjes-Sanchez et al. 2015).

La información derivada de ensayos clínicos clásicos, tales como los estudios GISSI (*Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico*) y los estudios ISIS (*International Study of Infarct Survival*), así como de los ensayos más modernos como toda la serie de estudios TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) particularmente los ya famosos CLARITY-TIMI 28 y TRITON-TIMI 38 han proporcionado, en su conjunto, una aproximación a una terapia médica óptima cuya meta definitiva es la reducción de la mortalidad atribuible a los SICA.

Los registros nacionales en la materia, a pesar de sus claros defectos metodológicos (estudios unicéntricos, con sesgos de selección y sesgos de referencia), ilustran el manejo de los SICA en México, donde el índice de revascularización en pacientes con IMCEST es tan solo un 30% y menos de una tercera parte de los pacientes que recibieron fibrinólisis presentó tiempos totales de isquemia inferiores a 120 minutos (Azpiri-lópez et al. 2005) que es tiempo considerado estándar en otras partes del globo.

A pesar de que los avances en el campo de la cardiología han logrado cambiar la historia natural de la EC (Nabel & Braunwald 2012), el camino parece largo y particularmente difícil en países como el nuestro. En éste sentido, se vuelve necesario la implementación de nuevas herramientas que permitan al clínico determinar el riesgo particular de un individuo con SICA con la finalidad de tomar una decisión congruente con respecto a su manejo, dirigiendo los mayores esfuerzos y terapéuticas a los pacientes de mayor riesgo en quienes dichas medidas han demostrado ser más benéficas.

1.5 Estratificación de los SICA: Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE)

El puntaje GRACE es un modelo predictivo logístico desarrollado desde 1999 a partir de un registro homónimo que involucró 94 hospitales en 14 países, reclutando más de 17,000 pacientes con un seguimiento inicial de hasta seis meses en el 88% de los individuos reclutados inicialmente (Eagle et al. 2004). El registro continúa recabando datos en la actualidad.

GRACE utiliza nueve variables de interés clínico que se obtienen sistemáticamente en el servicio de urgencias. Inicialmente este puntaje fue diseñado para determinar el pronóstico a corto plazo (intrahospitalario) en un amplio espectro de pacientes con SICA, posteriormente ha sido validado como predictor de eventos (que se han definido en los diversos ensayos clínicos que utilizan GRACE como compuesto de re-infarto durante la hospitalización y muerte tras el alta) hasta un periodo de seis meses (Abu-Assi et al. 2010). El

cálculo de GRACE resulta algo más complejo que el de otros puntajes, ameritando el uso de un ordenador o un asistente digital personal. Los componentes del puntaje se muestran en la figura 3. Como se aprecia la edad es uno de los factores que más contribuyen en la obtención de una puntuación elevada.

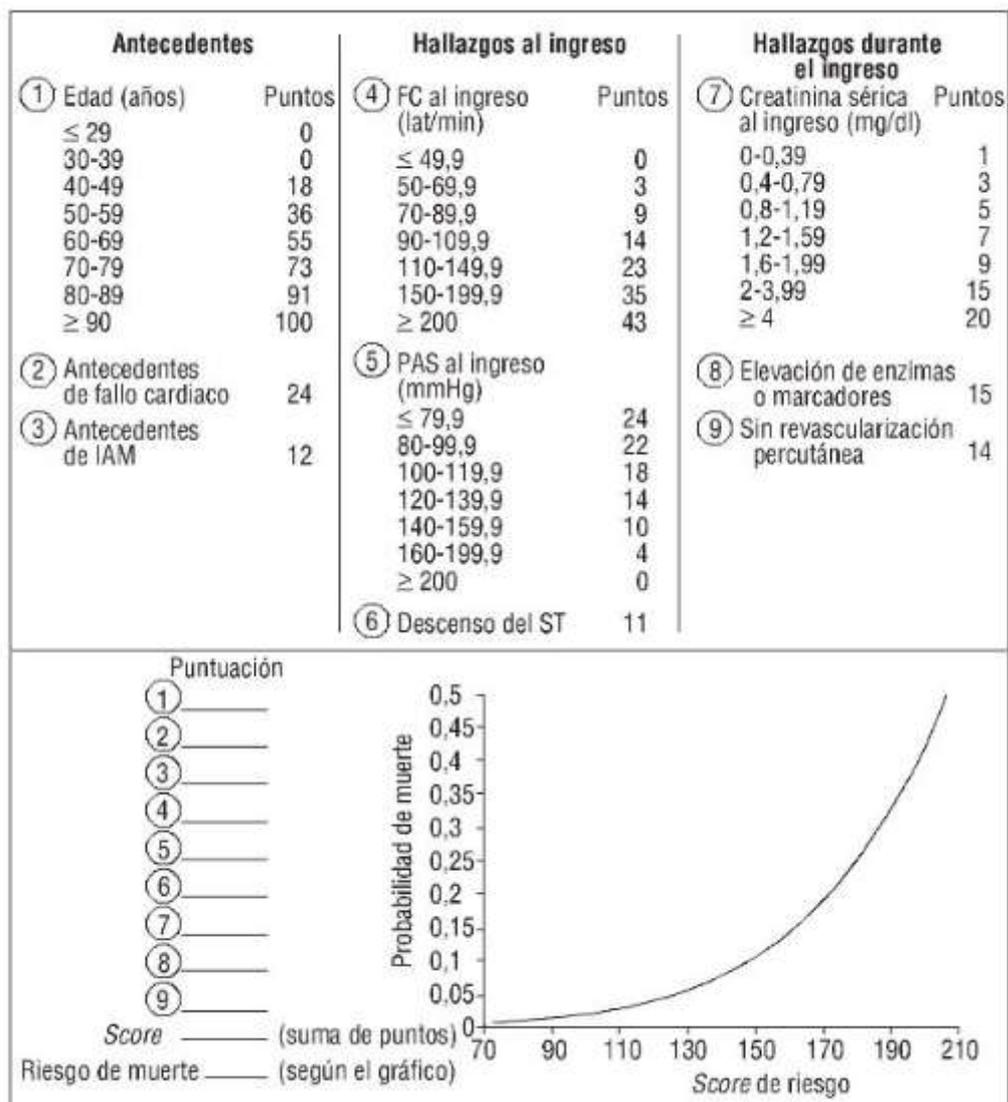


Figura 3. Componentes del puntaje de GRACE. Se muestra también el normograma derivado de la probabilidad de muerte. Nótese el gran aporte de la

edad a la puntuación final. Tomado de Abu-Assi et al. 2010 a su vez modificado del registro original GRACE (Eagle et al. 2004).

La elección de utilizar el puntaje GRACE en nuestro estudio se debe a que éste muestra un mejor desempeño y capacidad predictiva, comparado con otros puntajes de riesgo en SICA tales como el *Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable agina: Receptor Suppression Using Integrilin (PURSIT)* o los derivados del estudio *TIMI* (De Araújo Gonçalves et al. 2005).

En éste mismo sentido, en la cohorte contemporánea, de Abu-Assi y colaboradores se demostró la excelente discriminación del puntaje de GRACE en pacientes con IAMCEST en quienes dicho puntaje mostró un área bajo la curva receptor-operador de 0.86 (Abu-Assi et al. 2010). Si bien el puntaje no es perfecto da una aproximación más precisa del grupo de riesgo del paciente con SICA y ha sido validado en diversas series contemporáneas, incluyendo estudios en población latinoamericana (Aristizábal et al. 2014), asimismo dicho puntaje es recomendado por las guías nacionales de manejo del IAMCEST (García-Castillo et al. 2006).

2. JUSTIFICACIÓN & PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

TSP-1 participa en diversas vías del proceso inflamatorio, posee efectos antiangiogénicos demostrados (Mustonen et al. 2013; Frolova et al. 2010; Topol et al. 2001; Kessler et al. 2015; Lawler 2000) y muestra una relación teórica con la aterosclerosis (Moura et al. 2008; Mustonen et al. 2013; Frolova et al. 2010; Krishna & Golledge 2013; Lopez-Dee et al. 2011). El papel de ésta molécula en el desarrollo de patología cardiovascular humana se encuentra escasamente descrito. Bajo éste fundamento teórico resulta interesante bosquejar su comportamiento en seres humanos con cardiopatía isquémica aguda (un proceso inflamatorio por antonomasia) y generar conocimiento al evaluar su posible efecto como marcador pronóstico al correlacionarlo con marcadores clínicos y bioquímicos con importancia ya establecida (*vide supra*). En éste sentido debe decirse que, a nuestro conocimiento, no existen estudios realizados en seres humanos que evalúen a TSP-1 en SICA; al momento de entregar el presente documento existe un solo trabajo en humanos pero efectuado en pacientes *asintomáticos* portadores de coronariopatía (evaluada por angiografía coronaria) donde, efectivamente, los niveles de TSP-1 eran superiores en pacientes con diabetes y enfermedad coronaria (asintomática) comparados con los controles (Choi et al. 2012).

Nuestro conocimiento teórico indica que es justamente la *ausencia de SICA* lo que podría indicar que esos pacientes presenten sobreexpresión de TSP-1. En contraste, se ha demostrado – al menos en modelos murinos – que los animales con niveles bajos de TSP-1 (por ejemplo por *knock-out* genético) presentan infartos más extensos y mayor mortalidad (Moura et al. 2008;

Frangogiannis et al. 2005) que controles silvestres (*wild type*) es decir parecen perder el posible efecto *regulador-protector* de la TSP-1. En ésta línea de ideas es posible pensar que existe una correlación entre los niveles más bajos de TSP-1 y la gravedad del infarto, dado que hay plausibilidad biológica establecida.

Finalmente sobra decir que, a pesar de los asombrosos avances de la cardiología moderna en el tratamiento de los pacientes con infarto (eg introducción de concepto de “terapia médica óptima”; incluyendo el uso de β -bloqueadores, iECAS y por otro lado el uso de terapias intervencionistas para la restauración del flujo coronario), la enfermedad coronaria sigue siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en el mundo industrializado, lo cual permite proponer que es un problema de salud pública, que requiere de diversas estrategias de investigación que generen nuevas teorías y permitan a futuro proponer mejoras en la prevención y tratamientos específicos (Nabel & Braunwald 2012). Esta meta implica la estratificación apropiada de los pacientes mediante diversas herramientas (clínicas, bioquímicas y de imagen) que permita derivar a aquellos individuos con un perfil de riesgo más elevado a centros de atención especializada lo que finalmente se traduce en mejor manejo de recursos y sobre todo, en el cuidado apropiado del individuo que cursa con un evento potencialmente catastrófico.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la correlación entre los niveles séricos de TSP-1 en los pacientes con infarto al miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) y la gravedad del mismo determinado por el puntaje *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE)?

3.1 HIPOTESIS NULA

No existe correlación significativa entre los niveles séricos de TSP 1 y la gravedad de los IAMCEST.

3.2 HIPOTESIS ALTERNA

Los niveles séricos de TSP 1 se encuentran disminuidos en los pacientes con IAMCEST y guardan correlación con gravedad del infarto expresada por el puntaje de GRACE al ingreso.

4. OBJETIVOS

4.1 General:

1. Determinar la correlación entre los niveles séricos de TSP 1 y la gravedad del SICACEST no complicado, evaluada a través de los puntajes de GRACE y TIMI al ingreso al servicio de Urgencias de un centro de tercer nivel.

4.2 Particulares:

1. Determinar la correlación entre la TSP y distintas variables de interés pronóstico: proteína C reactiva (PCR), troponina I pico durante la hospitalización (TnI_p), N-terminal del péptido natriurético cerebral prohormona (NT-proBNP) y la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI).
2. Determinar la utilidad de TSP-1 como marcador pronóstico en el IAMCEST.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Características del estudio

Se trata de un estudio transversal, prospectivo, no cegado, realizado en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”. El tipo de muestreo fue aleatorio simple. Un total de 30 pacientes con infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) que acudieron al servicio de urgencias entre febrero del 2015 a enero del 2016 fueron incluidos en el estudio. IAMCEST se definió de acuerdo a las recomendaciones de la *American Heart Association* por la presencia de elevación del segmento ST de más de 1 mm en al menos dos derivaciones de las extremidades o la elevación de más de 2 mm en al menos dos derivaciones precordiales continuos asociados a elevación de troponina I en el contexto de un cuadro clínico compatible (O’Gara et al. 2013; García-Castillo et al. 2006).

En todos los pacientes se realizó historia clínica y se realizó un electrocardiograma estándar a su ingreso, en función de éste no solo se realizó el diagnóstico de IAMCEST sino que además se pudo agrupar a los pacientes en función de la localización del infarto en: anterior extenso, anterior, anteroseptal, inferior y posteroinferior.

5.1.1 Criterios de inclusión:

- Paciente mayor de 18 años
- Diagnóstico de síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST dentro de las primeras 12 horas a su ingreso al servicio de Urgencias del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” previo al tratamiento de reperfusión.
- Que otorgue consentimiento informado.

5.1.2 Criterios de exclusión:

- Pacientes con infartos no reperfundidos.
- Pacientes con SICA sin elevación del segmento ST.
- Presencia de patologías que interfieran con tratamiento de revascularización.
- Pacientes con isquemia grave previamente documentada en estudios perfusorios previos.
- Pacientes con revascularización previa ya sea por intervencionismo o cirugía de revascularización.
- Pacientes con procesos infecciosos activos documentados a su ingreso.
- Pacientes con procesos auto-inmunitarios documentados a su ingreso.
- Pacientes con procesos neoplásicos activos documentados previos a su ingreso.
- Mujeres embarazadas.

5.1.3 Criterios de eliminación:

- Paciente que retire consentimiento informado.

5.1.4 Grupo control

El grupo en nuestro estudio control para la comparación de los niveles séricos de TSP-1 estuvo conformado de individuos voluntarios (n=24) que acudieron a donación de sangre clínicamente referidos como sanos por un proceso de tamizaje clínico realizado en banco de sangre, consistente en exploración física, determinación aleatoria de presión arterial, glucometría capilar y determinación capilar de colesterol. Los pacientes portadores de diabetes, procesos neoplásicos, cardiopatía isquémica conocida son excluidos del proceso de donación y por lo tanto no fueron incluidos en nuestro estudio. El motivo de la selección de pacientes controles por éste vía, obedece a la restricción logística para la obtención de muestras en individuos *sanos*. Las muestras séricas obtenidas sufrieron el mismo proceso para la determinación de TSP-1 (*vide infra*), El contraste estadístico de las diversas variables clínicas, se realizó entre los distintos grupos de riesgo GRACE dentro de los pacientes con IAMCEST, tal como se comenta en la sección correspondiente.

5.2 Cálculo del tamaño de muestra:

Este se ha estimado en función de la media de una distribución normal (una cola) la cual se emplea cuando los datos tienen distribución normal, media y varianza conocida. Ha sido calculada basado en el estudio realizado por el grupo de Kyu-Young Choi (Choi et al. 2012); se consideró la media de 513 en pacientes sin enfermedad coronaria y 579 con enfermedad coronaria, en donde la mayor desviación estándar fue de 120, aplicamos una significancia menor al 5%, poder de 90%- Una sola cola como alternativa.

A continuación, se muestra las operaciones aritméticas para el cálculo del tamaño de la muestra:

$$n = \frac{\sigma^2 (Z_{1-\beta} + Z_{1-\alpha})^2}{(\mu_0 - \mu_1)^2} = \frac{120^2 (Z_{.9} + Z_{.95})^2}{66^2} = \frac{14400(1.28 + 1.645)^2}{66^2} = \frac{14400(8.556)^2}{4356} = 28$$

= 28 individuos por grupo

5.3 Cálculo de GRACE.

Con los datos clínicos, se calculó el puntaje GRACE mediante la aplicación en línea *MDcalc*[®] (calculadora disponible de forma abierta en: <http://www.mdcalc.com/grace-acs-risk-and-mortality-calculator/>). Una vez calculado el puntaje los pacientes fueron también estratificados en grupos de riesgo (clasificación propuesta por el mismo grupo de estudio de los investigadores de GRACE) bajo (≤ 125 puntos), riesgo intermedio (126-154 puntos) y alto riesgo (≥ 155 puntos) dicha estratificación en tertiles de riesgo se encuentra en concordancia con trabajos previos (AlFaleh et al. 2015; Abu-Assi et al. 2010) y representa una probabilidad de muerte intrahospitalaria estimada

de <2% para el grupo de bajo riesgo, de 2-5% para el grupo de riesgo intermedio y >5% para el grupo de pacientes de alto riesgo (Eagle et al. 2004).

5.4 Terapia de reperfusión:

Todos los pacientes incluidos en nuestro estudio fueron atendidos en un centro de cardiológico experimentado con laboratorio de hemodinámica disponible las 24 horas del día y los pacientes fueron llevados a angiografía coronaria diagnóstica con angioplastia primaria a discreción del cardiólogo intervencionista en turno.

En aquellas situaciones en las cuales no se estuviera disponible la sala de hemodinámica, los pacientes fueron llevados a terapia trombolítica a consideración del cardiólogo en turno. Todos los pacientes fueron llevados a terapia de reperfusión en las primeras 12 horas de presentación.

Los angiogramas fueron interpretados por cardiólogos intervencionistas expertos e independientes al estudio. Se obtuvo información concerniente al territorio vascular afectado y los pacientes también se agruparon artificialmente en infarto en territorio de la *circulación izquierda* o en territorio de la *circulación derecha*. No fue posible la obtención del puntaje SYNTAX dado que en nuestro centro aún no es una práctica sistemática.

Otra información importante derivada fue obtenida: el tiempo total de isquemia (isq_time) que se definió como el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta que se produce la reperfusión (Denktas et al. 2011) y sus derivados: el tiempo

síntomas-contacto médico (S-a-M_time) y el tiempo en el puerta-reperfusion (ya sea balón o aguja) (P-a-R_Time).

En todos los pacientes se realizó un ecocardiograma completo en los primeros 4 días después de la admisión y se calculó la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) así como el puntaje de movimiento del ventrículo izquierdo (*Wall Motion Score Index*, WMSI por sus siglas en inglés), los ecocardiogramas fueron analizados por cardiólogos ecocardiografistas expertos e independientes al estudio.

De forma sistemática, se obtuvieron diversos marcadores séricos de interés clínico y con conocido valor pronóstico: troponina I pico (TnI_p), N-terminal del péptido natriurético cerebral prohormona (NT-proBNP), proteína C-reactiva de alta sensibilidad (CRP), glucosa al ingreso, hemoglobina glicosilada (HbA1c) y perfil de lípidos.

5.5 TSP-1: recolección y procesamiento de la muestra:

Se obtuvieron las muestras de sangre del paciente antes de la terapia de reperfusión (PCI o trombolisis) y se centrifugó para obtener plasma. Las muestras se refrigeran para el análisis y la determinación de la trombospondina 1 posterior mediante el uso de una determinación de TSP-1 (*Human Quantikine trombospondin-1 ELISA Kit R & D Systems Minneapolis, MN UE*) basado en un ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima estándar. Medición de suero humano de TSP-1 usando inmunoensayo. Cuyo principio consiste en que un anticuerpo monoclonal humano específico para TSP-1 ha sido pre-revestido sobre una microplaca. Las muestras controles y las muestras problemas se

colocan mediante pipetas en los pocillos y la TSP-1 presente se unirá al anticuerpo inmovilizado. Después de lavar cualquiera de las sustancias no unidas, se añade un anticuerpo policlonal ligado a enzimas específico para TSP-1 humano a los pocillos. Después de un lavado para eliminar cualquier reactivo de anticuerpo-enzima no unido, se añade una solución de sustrato a los pocillos y se desarrolla el color en proporción a la cantidad de TSP 1 del paso inicial. El desarrollo del color se detiene y se mide la intensidad del mismo. Acorde con el fabricante, la concentración sérica de TSP-1 se puede medir en un rango de 3.5 a 2000 pg / ml, con coeficientes de variación de hasta el 10%.

5.6 Consideraciones éticas

El presente estudio se adhiere a los principios básicos para la investigación médica en seres humanos de la declaración de Helsinki (Organisation 2001). Los pacientes fueron informados y otorgaron su consentimiento (Anexo 1: consentimiento informado). El protocolo fue aceptado como parte del Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud de la UNAM (número de oficio PMDCMOS/OF029/2014; anexo 2). Asimismo, el protocolo fue aprobado por el comité de ética del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” (Anexo 3).

5.7 Conflicto de intereses:

El autor ha recibido beca por parte de la Comisión Nacional de Ciencia y Tectología (CONACYT) como parte de la maestría en Ciencias Médicas. El autor declara que no tener algún conflicto de intereses.

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables continuas se expresan como media con desviación estándar, las variables categóricas se expresan como frecuencias y porcentajes. La normalidad de las variables se evaluó mediante la prueba de Shapiro-Wilk; las variables con distribución normal se analizaron con pruebas paramétricas (prueba t de Student). Mientras que diversas pruebas no paramétricas (prueba de Mann-Whitney, Kruskal-Wallis o prueba de los rangos con signo de Wilcoxon según el caso particular) fueron usadas para contrastar variables sin distribución gaussiana.

Las variables fueron analizadas en función de diversas asociaciones; según puntuación de riesgo GRACE (estratificado tal como se indicó previamente), estatus de diabetes, circulación afectada según cateterismo, presencia o ausencia de ectasia.

El análisis estadístico fue realizado con el *software* estadístico SPSS (SPSS Inc V20.0., Chicago IL, EE.UU) y fue revisado por dos analistas independientes, los cuales desconocían los datos clínicos.

La decisión de apostar nuestro análisis a una sola cola está en función de que existe un gran fundamento teórico de que el comportamiento de nuestros datos vaya a una sola dirección, en éste caso hacia detectar valores *más bajos* de TSP-1 en pacientes con IAMCEST comparados con los controles. El análisis a una sola cola maximiza las posibilidades de encontrar efecto en dicha dirección.

7. RESULTADOS

La descripción de las características basales de los pacientes incluidos en el estudio se ilustra en la tabla 1 y 2. Destaca, de forma inicial, la mayor proporción de hombres con respecto a las mujeres (90% vs 10%). La proporción de pacientes con y sin diabetes fue de 37% y 63% respectivamente. Existe una mayor proporción de infartos de localización inferior determinada por el ECG (n=12, 40%). La mayoría de los pacientes fueron llevados a reperfusión mediante intervencionismo coronario (*Percutaneous Coronary Intervention*; PCI) y solo una minoría (13%) por fibrinólisis.

Posteriormente se realizó el correspondiente análisis bivariado de la comparación de las características basales de los pacientes incluidos en el estudio, estratificados en función del puntaje GRACE. En éste punto cabe realizar dos aclaraciones pertinentes: inicialmente, se había considerado dividir a los pacientes en tertiles de riesgo con los puntos de corte que se han descrito anteriormente en la sección de metodología (AlFaleh et al. 2015; Abu-Assi et al. 2010). Sin embargo, decidimos que para el análisis estadístico sería más representativo (dado el bajo tamaño de la muestra) combinar en un solo grupo a los pacientes de intermedio y alto riesgo formando un solo grupo denominado “intermedio-alto” el cual se comparó con el grupo correspondiente al tercil de riesgo bajo, transformando así el puntaje de GRACE de un carácter continuo a una variable categórica dicotómica, lo que también facilitaría su inclusión en un posible modelo de regresión logística ya sea como variable objetivo o variable resultado.

Tabla 1. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio.			
Variable	n	%	
Genero			
Hombres	27	90	
Mujeres	3	10	
Diabetes			
Si	11	36.7	
No	19	63.3	
Localización del infarto (ECG)			
Anterior extenso	7	23.3	
Anterior	4	13.3	
Antero-septal	5	16.7	
Inferior	12	40	
Posteroinferior	2	6.7	
Variable			
	n	media	DE
Edad (años)	30	59.53	14.5
IMC (kg/m ²)	30	28.67	4.8
Glucosa (mg/dl)	30	163.10	89
HBA1c (%)	26	6.57	1.5
LDL_col (mg/dl)	29	98.50	49
HDL_col (mg/dl)	29	38.85	11.3
TOTAL_col (mg/dl)	29	151.82	52
FEVI_Eco (%)	24	49.50	13.5
GRACE	29	114.45	42.4
CRUSADE	29	21.59	13
Tiempo S-a-M (min)	30	263.13	168
Tiempo P-a-R (min)	28	85.29	51
Tiempo Total-isq (min)	30	342.73	184
Trop_lp (ng/ml)	30	91.73	53
PCR (mg/L)	30	38.76	82
NTproBNP (pg/ml)	30	1985.9 9	3523
Lactato	20	2.519	1.18
<p>ECG: electrocardiograma; IMC: índice de masa corporal; HBA1c: hemoglobina glucosilada. LDL_col: colesterol de baja densidad. HDL_col: colesterol de alta densidad; TOTAL_col: colesterol total. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GRACE: <i>Global Registry of Acute Coronary Events</i>; CRUSADE: <i>Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines Bleeding Score</i> P-a-R_tiempo: Tiempo puerta–reperfusion; S-a-M tiempo: tiempo síntomas a medico; Tiempo total-isq: tiempo de isquemia total; Trop_lp: pico de troponina I; PCR: proteína C reactiva (alta sensibilidad); NT proBNP: péptido natriurético N-terminal.</p>			

La tabla 3 ilustra esta división y pone de manifiesto que, como era de esperarse, los pacientes de mayor riesgo presentaban una función sistólica más deteriorada en comparación con los pacientes de riesgo bajo. Asimismo, los pacientes con puntajes de GRACE en los tertiles superiores mostraban infartos de mayor expresión enzimática (un subrogado de la extensión de infarto) tal como muestra el nivel de TnI_p. Por otro lado, el mismo grupo de pacientes de intermedio-alto riesgo, muestra un puntaje de CRUSADE significativamente superior con respecto al de los pacientes de riesgo bajo lo cual resulta evidente.

Tabla 2. Estratificación de los pacientes en función de grupo de riesgo GRACE y terapia de reperfusión.		
	n	%
GRACE		
Riesgo bajo	18	60
Riesgo intermedio	6	40
Alto riesgo	6	40
Terapia de reperfusión		
PCI	26	86.7
Fibrinólisis	4	13.3
Circulación afectada (angiografía)		
Izquierda	16	53.3
Derecha	14	46.7
Ectasia		
Si	5	83.3
No	25	16.7
GRACE: <i>Global Registry of Acute Coronary Events</i> ; PCI: <i>Percutaneous Coronary Intervention</i> .		

También se observó que los pacientes en los tertiles superiores de riesgo mostraron mayor glucemia a su ingreso, aunque el valor de HBA1c era equivalente en ambos grupos. Finalmente, no hubo diferencias en el tiempo

total de isquemia o sus derivados. Asimismo, los niveles de proteína C reactiva y NT-proBNP fueron equivalentes.

Tabla 3: Comparación entre los distintos grupos de riesgo GRACE.			
Variable	Riesgo bajo	Riesgo intermedio-alto	p
Edad (años)	56 (±14)	66 (±14)	NS (0.06)
IMC (kg/m ²)	28.95 (±5.73)	28.24 (±3.24)	NS
LDL (mg/dl)	103 (±44)	92 (±56)	NS
HDL (mg/dl)	40 (±10)	37 (±13)	NS
CHOL_TOTAL (mg/dl)	158 (±47)	143 (±59)	NS
Glucosa al ingreso (mg/dl)	143 (±73)	193 (±105)	0.048
HBA1c (%)	6.47	6.76	NS
CRUSADE (puntos)	16 (±11)	31 (±11)	0.002
FEVI (%)	55 (±11)	42 (±14)	0.014
Tiempo de S-a-M (min)	237 (±149)	303 (±193)	NS
Tiempo P-a-R (min)	100 (±59)	66 (±29)	NS
Tiempo total de isquemia (min)	326 (±178)	368 (±198)	NS
Troponina I pico (ng/ml)	74(±51)	118 (±48)	0.022
PCR (mg/L)	16 (±32)	58 (±119)	NS
NT-proBNP (pg/ml)	1271 (±1566)	3846 (±7034)	NS
Lactato (mmol/L)	2.40 (±1.36)	2.68 (±0.97)	NS
TSP-1 (pg / ml)	125.94 (±65.31)	142.56 (±150.5)	NS

IMC: índice de masa corporal; HBA1c: hemoglobina glucosilada. LDL_col: colesterol de baja densidad. HDL_col: colesterol de alta densidad; TOTAL_col: colesterol total. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GRACE: *Global Registry of Acute Coronary Events*; CRUSADE: *Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines Bleeding Score* P-a-R_tiempo: Tiempo puerta-reperfusion; S-a-M tiempo: tiempo síntomas a contacto médico; Tiempo total-isq: tiempo de isquemia total; Trop_lp: pico de troponina I; PCR: proteína C reactiva (alta sensibilidad); NT proBNP: péptido natriurético N-terminal. TSP-1: trombospondina 1.

A partir de éstos datos se crearon los gráficos 1 y 2 las cuales ilustran las diferencias documentadas en la FEVI estimada por ecocardiografía y el nivel de troponina pico entre los grupos de riesgo según el puntaje GRACE. Estos hallazgos se analizan en la sección correspondiente (véase discusión).

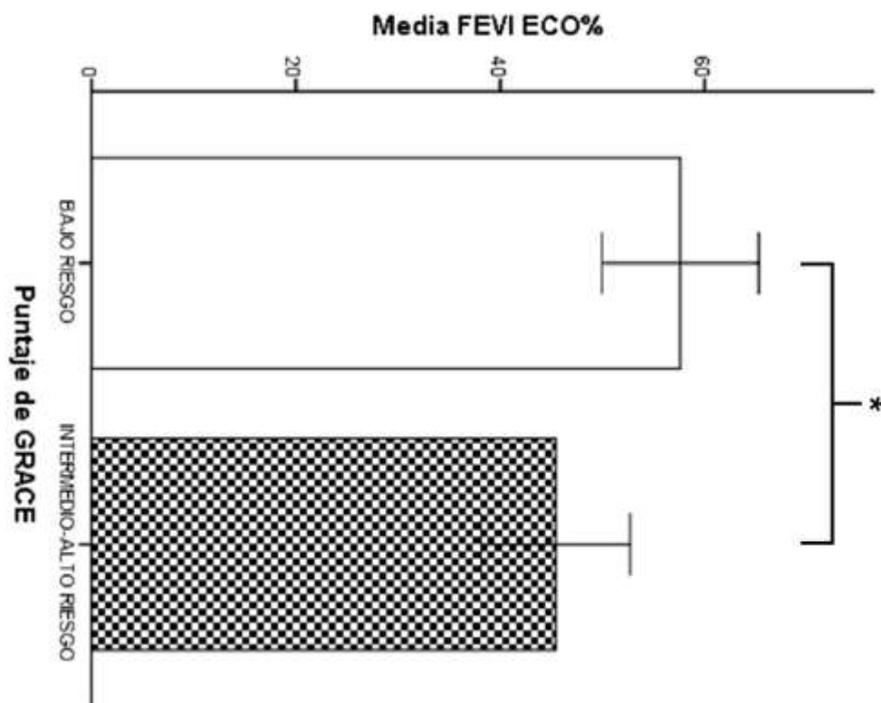


Gráfico 1. Diferencias en FEVI entre grupos de riesgo GRACE.

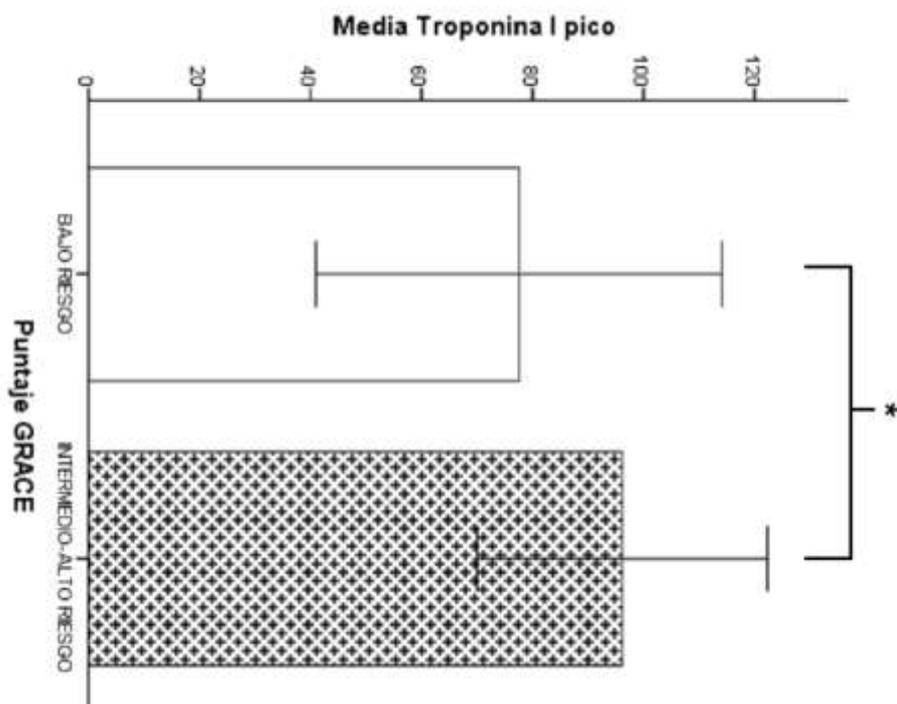


Gráfico 2. Diferencias en Troponina pico entre grupos de riesgo GRACE.

TSP-1

Tal como inicialmente postulamos, los niveles de TSP-1 fueron significativamente más bajos en los pacientes con IAMCEST en comparación con los controles pareados por edad y género (132.39 ± 19.80 vs $252,88 \pm 22,99$, respectivamente), éstos datos se resumen en la tabla 3. Por otro lado, no se documentaron diferencias estadísticas significativas en el nivel de TSP-1 entre los grupos de riesgos estratificados en función del puntaje GRACE (Gráfico 3).

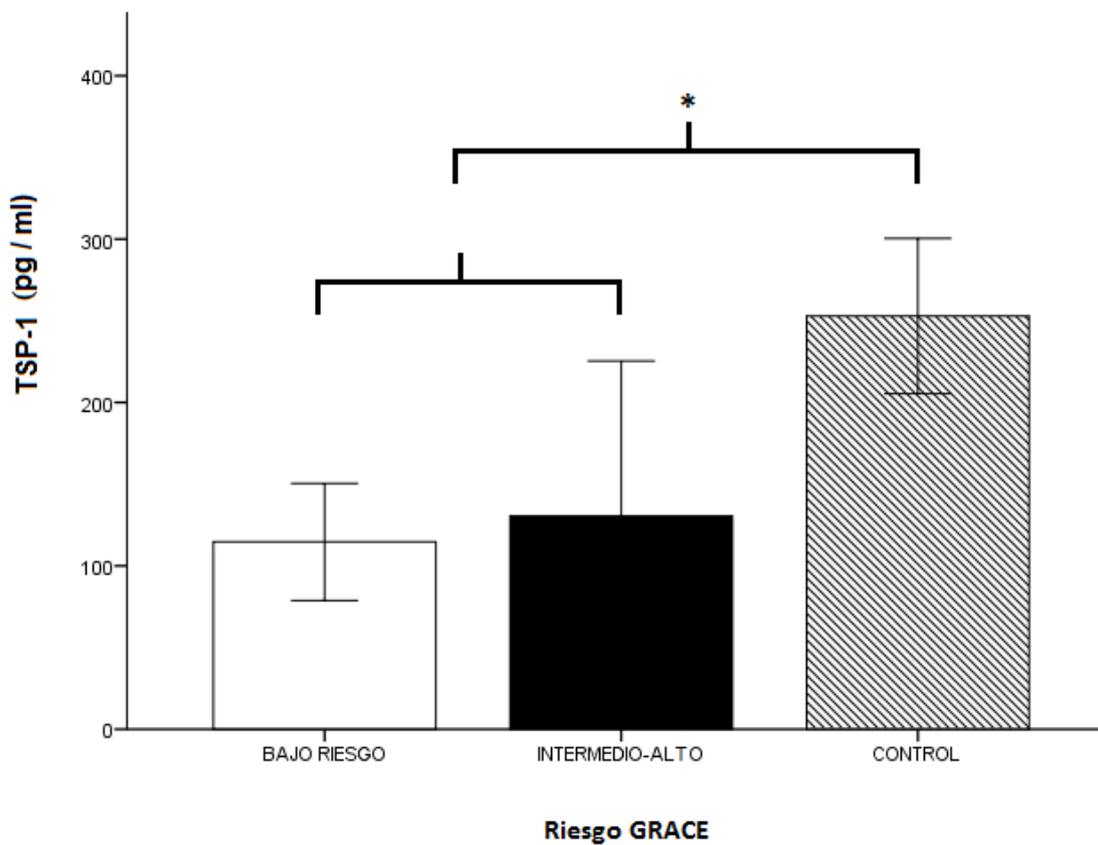


Gráfico 3. Niveles de TSP-1 entre los distintos grupos de riesgo GRACE así como en el grupo de individuos control. La media del nivel sérico de TSP-1 es inferior en los pacientes con IAMCEST en comparación con los controles.

Con los datos angiográficos, los niveles de TSP-1 entre los pacientes con IAMCEST fueron también analizados en función de la circulación coronaria afectada, en éste sentido tampoco se encontraron diferencias significativas en el nivel TSP-1 entre y la zona coronaria responsable. Asimismo, no se encontraron diferencias en los niveles de TSP-1 entre el grupo de pacientes con y sin ectasia coronaria.

Los datos de los pacientes también fueron analizados en función del status de diabetes; los niveles de TSP-1 fueron los mismos en los pacientes con y sin diabetes. La tabla 4 resume los hallazgos antes referidos.

Tabla 4. Diferencias en el nivel sérico de TSP-1 (pg / ml) entre los diversos subgrupos.			
Factor	media	DE	P
Control	252.88	104.81	<0.001
IAMCEST	132.39	112.66	
Diabetes			
Si	129.60	153.68	NS
No	113.94	70.27	
Ectasia			
Si	121.40	85.43	NS
No	134.78	110.10	
Circulación afectada			
Izquierda.	145.25	130.34	NS
Derecha.	115.25	56.92	
Puntaje de GRACE estratificado			
Bajo riesgo.	125.94	65.31	NS
Riesgo alto – intermedio.	142.36	150.5	
TSP-1: Trombospondina 1. IAMCEST: infarto al miocardio con elevación del segmento ST. GRACE: <i>Global Registry of Acute Coronary Events</i>			

En el análisis bivariado, el grupo de pacientes que se encontraban en el tercil de riesgo bajo la TSP-1 mostró una correlación estadísticamente significativa, en dirección negativa con FEVI. Por otro lado, en el grupo de pacientes de riesgo alto-intermedio se documentó correlación significativa, en sentido negativo con NTpro-BNP (Grafico 4).

Tabla 5. Correlación de variables de interés clínico con TSP-1 según categorías de riesgo GRACE (análisis bivariado)		
	Riesgo bajo (n=17)	Riesgo intermedio-alto (n=11)
	r	r
Edad (años)	0.05 (NS)	-0.12 (NS)
IMC (kg/m ²)	-0.27 (NS)	0.26 (NS)
CHOL_TOTAL (mg/dl)	0.10 (NS)	-0.28 (NS)
HDL (mg/dl)	0.35 (NS)	0.22 (NS)
LDL (mg/dl)	0.08 (NS)	-0.34 (NS)
Glucosa al ingreso (mg/dl)	0.07 (NS)	0.10 (NS)
HbA1c (%)	-0.32 (NS)	0.20 (NS)
Lactato (mmol/L)	0.47 (NS)	0.10 (NS)
NT-proBNP (pg/ml)	0.14 (NS)	-0.73 (p=0.01)
Troponina-I pico (ng/ml)	0.43 (p=0.085)	-0.43 (NS)
PCR (mg/L)	0.08 (NS)	-0.34 (NS)
FEVI (%)	-0.57 (p=0.03)	-0.33 (NS)
Tiempo_S-a-M (min)	0.17 (NS)	-0.51 (NS)
Tiempo P-a-R(min)	-0.27 (NS)	-0.27 (NS)
Tiempo_isq (min)	0.12 (NS)	-0.52 (p=0.096)
CRUSADE (puntos)	-0.039 (NS)	-0.11 (NS)

IMC: índice de masa corporal; HBA1c: hemoglobina glucosilada. LDL_col: colesterol de baja densidad. HDL_col: colesterol de alta densidad; TOTAL_col: colesterol total. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GRACE: *Global Registry of Acute Coronary Events*; CRUSADE: *Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines Bleeding Score*. P-a-R_tiempo: Tiempo puerta-reperfusion; S-a-M tiempo: tiempo síntomas a contacto médico; Tiempo total-isq: tiempo de isquemia total; Trop_lp: pico de troponina I; PCR: proteína C reactiva (alta sensibilidad); NT proBNP: péptido natriurético N-terminal. TSP-1: trombospondina 1.

En el resto de las variables, no se encontraron diferencias en el nivel de TSP-1 entre los diversos grupos de riesgo (tabla 4).

Finalmente se comparó el nivel de TSP-1 entre los grupos de pacientes estratificados según la localización electrocardiográfica del infarto (tabla 5).

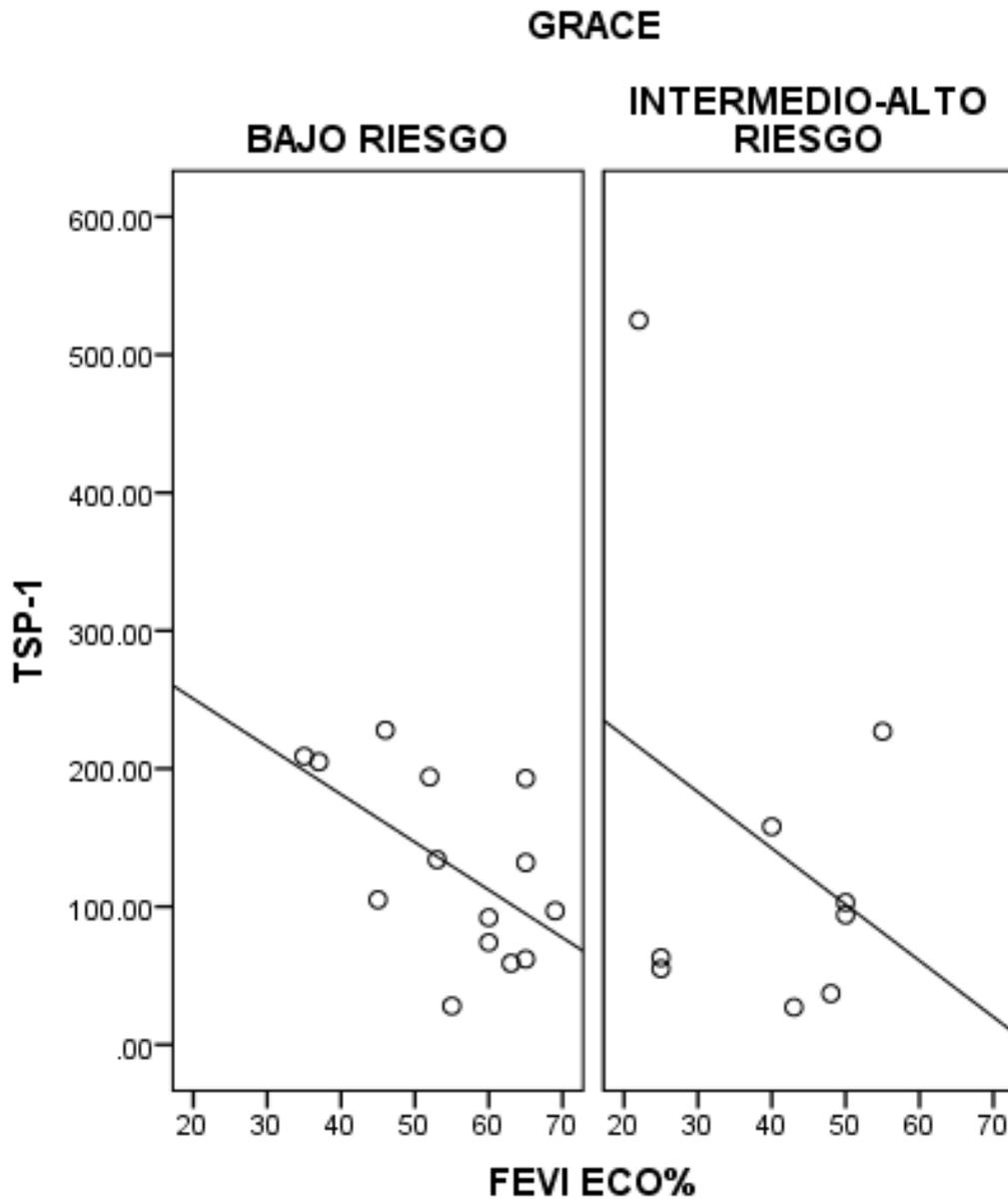


Gráfico 4. Correlación FEVI/TSP-1 entre los distintos grupos de riesgo GRACE.

Finalmente, se realizó un modelo de regresión logística (razón de verosimilitud; método *forward*) cuya variable dependiente fuera estimar la probabilidad de que determinado paciente se mostrara con un puntaje de GRACE de alto

Tabla 6. Análisis de las distintas variables en función de la localización del AMCEST (ECG)					
	Anterior ext (n=7)	Anterior (n=4)	Anteroseptal (n=5)	Inferior (n=12)	Posteroinferior (n=2)
TSP-1	105 (55-228)	126 (15-262)	44 (27-525)	100 (62-227)	110.5 (28-193)
TOTAL_col	158 (110-219)	111 (86-195)	120 (104-267)	135 (75-265)	168 (137-199)
HDL	45 (33-51)	31 (21-32)	36 (24-68)	41 (5-46)	40 (38-41)
LDL	115 (51-147)	65 (42-144)	73 (58-186)	78 (27-213)	121 (91-151)
PCR	18 (2-300)	6 (1-196)	7 (1-16)	7 (0.4-300)	5 (1-9)
Trop_Ip	133 (23-150)	136 (96-150)	112 (11-150)	41 (16-150)	84 (64-105)
NT-proBNP	2641 (41-5954)	920 (112-7865)	1680 (42-2011)	532 (11-18144)	627 (413-840)
Glucosa al ingreso	172 (120-371)	117 (109-191)	118 (93-418)	117 (91-274)	165 (88-243)
HBA1c	6 (5-10)	6.4 (6.3-8)	6 (5.6-12)	6 (5-7)	6.5 (6-7)
FEVI	41 (25-60)	58 (52-63)	43 (22-48)	55 (25-69)	60 (55-65)

IMC: índice de masa corporal; HBA1c: hemoglobina glucosilada. LDL_col: colesterol de baja densidad. HDL_col: colesterol de alta densidad; TOTAL_col: colesterol total. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GRACE: *Global Registry of Acute Coronary Events*; CRUSADE: *Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines Bleeding*. Trop_Ip: pico de troponina I; PCR: proteína C reactiva (alta sensibilidad); NT proBNP: péptido natriurético N-terminal. TSP-1: trombospondina 1.

riesgo. Tomamos, para el análisis estadístico, variables de interés clínico conocido: FEVI, PCR, troponina I pico, NT-proBNP, glucosa al ingreso, tiempo de isquemia así como TSP-1.

La única variable que se mantuvo en la ecuación fue FEVI; el modelo indica que por cada disminución de una unidad porcentual se espera un incremento del riesgo (OR) 8.9% de presentar un puntaje de GRACE de alto riesgo. Como se observó en el análisis bivariado la FEVI mostró correlación negativa de significancia estadística ($r = -0.57$) con TSP-1 sin embargo, esto solo fue cierto en los pacientes con tercil de GRACE de bajo riesgo. Nuestro análisis fue incapaz de demostrar que TSP-1 tuviera fuera predictor de un puntaje de GRACE de alto riesgo en cualquier otro grupo de pacientes.

8. DISCUSIÓN

Los hallazgos fundamentales de nuestro estudio son: 1) la presencia de niveles más bajos de TSP-1 en los pacientes con IAMCEST en comparación con controles pareados por edad y género, 2) la ausencia de correlación de TSP-1 y puntaje GRACE para cualquier estrato de riesgo 3) correlación significativa del TSP-1 con FEVI únicamente para los pacientes en el tercil de riesgo bajo de GRACE.

Consideramos apropiado iniciar la discusión de nuestros resultados bosquejando algunas de las características particulares de la población de estudio: en primer lugar, nuestro estudio incluyó una gran proporción de hombres (90%) lo cual contrasta con la cohorte del estudio GRACE, donde 67% de los individuos reclutados eran del género masculino. La edad promedio de nuestros pacientes fue de 59.5 años, que es relativamente más joven que en la cohorte original para el desarrollo del puntaje de GRACE (De Araújo Gonçalves et al. 2005) donde la edad promedio fue de 65 años de tal suerte que es más bien semejante al registro mexicano RENASICA II donde la edad promedio fue de 62 años (Azpiri-López et al. 2005). Por otro lado, 25% de los pacientes en nuestra cohorte presentaban DM lo cual es comparable con los pacientes de la descripción inicial de GRACE donde se encontró un 23.5% de pacientes con diabetes (Eagle et al. 2004). Esto implicaría que nos encontramos frente a una población más joven, pero aparentemente con un inicio más temprano de inicio de DM en comparación con otros registros.

Es importante recordar que el grupo en nuestro estudio control estuvo conformado de individuos voluntarios que acudieron a donación de sangre clínicamente referidos como sanos, con un proceso de tamizaje clínico referido con anterioridad, ninguno de ellos referido como portador de diabetes. En el resto de las variables clínicas la comparación fue realizada entre los distintos estratos de riesgo GRACE, así territorio coronario afectado y presencia/ausencia de DM entre los grupos de pacientes con IAMCEST lo cual consideramos una forma más apropiada de comparación que si ésta se hubiera realizado contra individuos *sanos*. Como se comenta en los siguientes párrafos, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de riesgo GRACE *entre* pacientes con IAMCEST; incluso tras la agrupación de los pacientes en función de diversos estratos de importancia (presencia vs ausencia de ectasia, circulación afectada o estatus de diabetes).

Otra característica de nuestra población es la baja proporción de pacientes tratados con terapia de reperfusión farmacológica (*ie* fibrinolisis) en comparación con PCI. Nos parece identificar en esto primero un sesgo de selección que es inherente a la sede de nuestro protocolo ya que el Instituto Nacional de Cardiología es un centro de tercer nivel con disponibilidad de una sala de hemodinámica las 24 horas del día, algo que es inusual en el resto del país. En segundo lugar, esto es acorde con la tendencia en Latinoamérica (como en el resto del mundo) a una mayor utilización de PCI como tratamiento de reperfusión, provocando como consecuencia la posible infrautilización del tratamiento fibrinolítico (Mele 2010).

En éste mismo sentido, destacan el tiempo síntomas-contacto médico y puerta reperusión tan prolongado (263 y 85 minutos respectivamente); los análisis comparativos regionales a partir del registro GRACE mostraron medias síntomas-contacto médico de 102 minutos para países como Australia y Nueva Zelanda, 120 minutos en Estados Unidos de Norteamérica y 180 minutos para Argentina y Brasil (Mele 2010), esto indicaría que tan solo en esta pequeña muestra de pacientes con IAMCEST, en un centro de atención de tercer nivel, en la capital del país los pacientes acuden a valoración casi tres horas más tarde (una cuarta parte de la ventana terapéutica de reperusión en el IAMCEST) en comparación los países con los mejores tiempos tras el inicio de los síntomas. Finalmente, datos nacionales ilustran que el índice de revascularización en IMCEST es tan solo un 30% y menos de una tercera parte de los pacientes que recibieron fibrinólisis mostró tiempos totales de isquemia inferiores a 120 minutos (Azpiri-lópez et al. 2005).

Como hallazgo adicional destaca que la proporción de pacientes con ectasia coronaria fue cercana al 17%, prevalencia muy superior a lo encontrado en grandes series internacionales y cuya explicación clara requerirá investigación dirigida en éste tópico.

Escasos estudios han sido conducidos en seres humanos para evaluar el papel de TSP-1 en la enfermedad arterial coronaria humana, pero es evidente que existe un vínculo; hace más de una década, el grupo de Topol (Topol et al. 2001) reportó que los polimorfismos de nucleótido único (SNP) de la TSP-1 así como en TSP-2 y TSP 4 se asociaban con el desarrollo de infarto al miocardio prematuro, definido como aquel acaecido en hombres antes de los 45 años y

en mujeres antes de los 50 años. Sin embargo estudios posteriores (Koch et al. 2008) han reportado resultados contrastantes en los que los SNP de TSP 2 y TSP 4 de hecho disminuyeron el riesgo de infarto de miocardio, o simplemente no mostraron alguna asociación estadística, tal como se aprecia en el trabajo de Koch en al en 2008 o el grupo de Ashokkumar (Ashokkumar et al. 2011), sin embargo cabe destacar que en éste último no se determinó el genotipo N700S, que si bien es infrecuente, fue en el que Topol demostró la asociación inicial (Topol et al. 2001).

Algunos datos indican que los pacientes con EC y DM, presentan niveles plasmáticos de TSP-1 superiores en comparación con aquellos sin EC y/o diabetes (Choi et al. 2012). Sin embargo en el estudio citado, todos los pacientes tenían enfermedad coronaria estable y más mujeres que hombres fueron incluidas, lo cual resulta existen datos que sugieren la posible diferencia en la expresión de TSP-1 definida según el género y con probable regulación estrogénica (Matsuo et al. 2015). Hemos demostrado que el nivel de TSP-1 en suero es menor en pacientes IAMCEST en comparación con sus controles pareados, esto puede ser explicado debido a la pérdida de un mecanismo (s) desconocido que normalmente resulta en una mayor (quizás protector) niveles de TSP- 1 en los hombres, sin embargo la descripción precisa de las vías implicadas amerita mayor investigación.

Si bien el papel de TSP-1 en el proceso de aterosclerosis había sido controversial, estudios de investigación básica demostraron su clara participación en éste proceso inflamatorio. Todos estos supuestos son válidos por lo menos en modelos murinos; tras la inducción de un infarto donde la

necrosis contribuye a la pérdida de miocitos en la fase temprana en la región del infarto y desencadena el proceso de cicatrización procesos en los que TSP-1 está involucrada (Vanhoutte & Heymans 2011; Cai et al. 2012). La apoptosis se da tanto en la fase inicial como en las fases tardías de remodelación en la zona infartada. En la fase temprana de la remodelación postinfarto, las células inflamatorias producen metaloproteinasas (MMP), especialmente la MMP 2 y MMP 9 (Kessler et al. 2015; Mustonen et al. 2013; Rogers et al. 2015), que degradan la matriz extracelular, así el contenido de colágeno aumenta rápidamente en la zona infartada (Frangogiannis et al. 2005). En su conjunto TSP-1 parece tener un papel *regulador*; tiene la capacidad de defender a la matriz extracelular cardiaca extracelular (MEC) de la remodelación; en las primeras etapas, posteriores a la lesión isquémica existe un aumento en la producción de MMP-2 y MMP-9, capaces de degradar a la MEC lo cual parece estar limitado por TPS-1 (nuevamente a través de TGF- β que a su vez favorece selectivamente de ciertos fenotipos de fibroblastos sobre otros) (Vanhoutte & Heymans 2011).

En todo caso, era biológicamente plausible esperar que la disminución de TSP-1 en el humano se tradujera en una extensión mayor de infarto y una mayor gravedad determinada por el puntaje de GRACE, el cual si bien es un índice subrogado su capacidad pronóstica está bien definida (De Araújo Gonçalves et al. 2005; Yan et al. 2007). Podría replicarse, como limitación de nuestro estudio, que éste fundamento teórico puede haberse hecho patente con una herramienta más allá de un índice pronóstico por ejemplo, mediante el uso de resonancia magnética cardiovascular (RMC) que tiene la capacidad de detectar tejido miocárdico viable y áreas de edema en el IAMCEST (Pennell et al. 2014;

Pennell 2010), lo cual pudiera correlacionarse con el nivel de TSP-1. Si bien esto es cierto, lamentablemente, la RMC es una herramienta de uso limitado solo a algunos centros, requiriendo *software* especializado y cardiólogos con experiencia en ésta área, lo cual la vuelve un recurso muy restringido cuyos hallazgos son difíciles de interpolar en el mundo real; ie en el día a día del cardiólogo que se enfrenta con un paciente con IAMCEST y que requiere información precisa para la toma rápida de decisiones importantes y donde tiempo significa músculo cardiaco salvado (Denktas et al. 2011).

Sólo hasta hace poco, TSP-1 se ha propuesto como un biomarcador de la activación plaquetaria que pudiera reflejar particularmente la secreción los gránulos- α (Ferroni et al. 2012). Sin embargo, no estaba claro si existía una verdadera utilidad de ésta molécula relativamente recientemente descubierta en la evaluación clínica que se lleva a cabo todos los días en la mayoría de centros de todo el mundo.

Matsuo (Matsuo et al. 2015) estudió los niveles séricos de TSP-1 en pacientes con obesidad, sub-análisis en el grupo masculino (pero no en el grupo femenino) no ha encontrado una correlación significativa entre TSP-1 y obesidad o diabetes. Aún más, en el mismo estudio de la expresión de TSP-1 en el tejido adiposo visceral se asocia con BMI pero no con la diabetes. El mismo grupo ha demostrado que los niveles de TSP-1 son diferentes entre sexos, siendo mayor en varones que en las mujeres que sugieren un efecto estrogénico (que resulta particularmente interesante). Esos resultados confirman no sólo la expresión selectiva de TSP-1, pero su complejo interactoma en los seres humanos (Resovi et al. 2014).

A pesar de la investigación básica apoya la teoría de una supuesta utilidad del TSP-1 como marcador en pacientes con IAMCEST. Nuestro trabajo no encontró ninguna diferencia estadística entre los grupos de riesgo clínicamente establecidas de pacientes con IAMCEST que se ven en un escenario del mundo real; incluso tras la agrupación de los pacientes en función de diversos estratos de importancia (presencia vs ausencia de ectasia, circulación afectada, puntaje de GRACE o estatus de diabetes). Diferentes explicaciones pueden ser establecidas; la primera (y probablemente el más importante) es el paradójico el comportamiento biológico de TSP-1: en ratones con Apo E^(-/-), la deficiencia de TSP-1 acelera la maduración de la placa aterosclerótica (Moura et al. 2008), sin embargo Frangogiannis (Frangogiannis et al. 2005), demostró la importancia de la expresión selectiva de TSP-1 sobre el borde de la zona de infarto para la limitación de la extensión de los daños; ratones TSP-1^(-/-) mostraron deposición más extensa de miofibroblastos y macrófagos y en consecuencia mayor remodelación posinfarto.

Otra posible explicación posible puede ser la gran proporción de hombres en nuestro estudio, esto destaca debido a que existen datos recientemente publicados, donde en pacientes con síndrome metabólico, la TSP-1 parece presentar un comportamiento en función del género: el estudio de Matsuo y colaboradores (Matsuo et al. 2015), falló en demostrar una correlación entre TSP-1 y obesidad/diabetes en hombres, aunque documentó dicha correlación en mujeres en pre-menopausia, a pesar de su búsqueda dirigida, en dicho estudio no se documentó correlación entre la hormona folículo-estimulante o estradiol con TSP-1.

Uno de nuestros hallazgos más particulares observado en el análisis bivariado, es que el grupo de pacientes que se encontraban en el tercil de riesgo bajo GRACE, la TSP-1 mostró una correlación estadísticamente significativa, en dirección negativa con FEVI. Esto implicaría que, a mayor nivel de TSP-1, la FEVI se encuentra disminuida en pacientes con IAMCEST con un riesgo bajo según GRACE, lo cual pareciera contradecir nuestra hipótesis inicial. Las posibles explicaciones podrían incluir que éstos pacientes, si bien pudieran presentar disminución de la FEVI, esta se mantendría aún por arriba de un umbral para mantener una función sistólica adecuada, dado que uno de los determinantes clínicos del puntaje de GRACE es la presencia de signos y síntomas de falla cardíaca (edema pulmonar, choque cardiogénico, entre otros) de tal suerte que un paciente en falla cardíaca difícilmente tendría un GRACE de riesgo bajo.

Por otro lado, en el grupo de pacientes de riesgo alto-intermedio se documentó correlación significativa, en sentido negativo con NTpro-BNP implicando que a menor nivel de TSP-1 mayor NTpro-BNP. Esto es congruente consideramos que uno de los principales determinantes de pronóstico en un paciente con infarto es la presencia de falla cardíaca y que los pacientes con puntajes de GRACE alto-intermedio presentan un riesgo global superior cuando el nivel de TSP-1 estuviera disminuido. Nuevamente, esto solo se cumple para los pacientes en los tertiles de riesgo alto e intermedio, por lo que el valor pronóstico añadido de la TSP-1 en éstos pacientes sería cuestionable e incluso podría considerarse fútil ya que otros parámetros podrían ser mejores. Esto lo podemos observar en nuestro análisis de regresión logística, donde de todas las variables incluidas en el modelo, solo la FEVI se mantuvo en la ecuación.

En conjunto, todos éstos datos indican el particular comportamiento de TSP-1 parece hacer de ésta una molécula poco apta para su uso cotidiano como marcador biológico, al menos en pacientes con IAMCEST, ya que si bien existe una base teórica, nuestros hallazgos no apoyan la analogía en los seres humanos dado que no logramos documentar diferencias encontradas entre los distintos grupos de riesgos o incluso entre los distintas ubicaciones de infarto ni el territorio coronario involucrados.

Esto no implica que TSP-1 no pueda tener utilidad como marcador pronóstico en los individuos con cardiopatía distinta a la isquémica; la relación entre TSP 1 y falla cardiaca ha sido observada con anterioridad; en un estudio de Battle et al en 2009 (Battle et al. 2009) se analizaron biopsias cardiacas de pacientes portadores de falla cardiaca avanzada observando disminución importante de los niveles de RNAm de TSP 1 en miocardio. Lo que concuerda con los resultados publicados que muestran menores niveles circulantes de TSP 1 en dichos pacientes. Se considera que la presencia de dilatación ventricular observada en estos pacientes puede estar relacionada con una menor expresión de la TSP 1.

Otra posibilidad es que estamos buscando el miembro equivocado de la familia de trombospondinas. TSP 4 es una proteína extracelular que se ha relacionado con varias patologías cardiovasculares, no guarda homología con la TSP 1 o TSP 2 (Bigé et al. 2013; Lopez-Dee et al. 2011) y a diferencia de éstas poseen actividades antiangiogénicas conocidas, se ha observada en experimentos de

biología celular in vitro que la TSP - 4 promueve la adhesión y la migración de los neutrófilos así como la proliferación de células de músculo liso (Frolova et al. 2010).

La expresión de la TSP-4 está aumentada en ratas después de infarto de miocardio (Mustonen et al. 2010). Asimismo, la expresión de la TSP 4 se incrementa dramáticamente en respuesta a la sobrecarga de presión en corazones en falla cardíaca, cardiopatía hipertensiva o isquémica (Mustonen et al. 2008). TSP - 4 es abundante en las lesiones ateroscleróticas y en áreas propensas al desarrollo de las lesiones y puede influir en el reclutamiento de macrófagos mediante la activación de células endoteliales y la interacción directa con los macrófagos para aumentar su adhesión y migración (Frolova et al. 2010).

Estudios poblacionales han documentado la asociación genética entre TSP 4 y aterosclerosis acelerada (Corsetti et al. 2011). Además polimorfismos en el gen A387P de TSP-4 se han relacionado con mayores niveles de CRP en un subgrupo de pacientes post-infarto con alto riesgo de eventos recurrentes (Corsetti et al. 2011). Curiosamente, el tratamiento con metoprolol reduce la expresión de TSP-4 en corazones infartados de ratas con hipertensión (Mustonen et al. 2010) lo que constituye un vínculo de esta molécula en proceso de remodelación posinfarto.

Cabe señalar, que otras moléculas parecen más prometedoras como nuevos marcadores pronósticos. Además de TSP, otras moléculas importantes son liberados de alfa-gránulos plaquetarios, por ejemplo: P-selectina soluble que los niveles plasmáticos se habían encontrado aumento en pacientes con SCA

(Shimomura et al. 1998). Por otra parte los niveles altos parece predecir de forma independiente un compuesto de eventos cardiovasculares en mujeres aparentemente sanos (Ridker et al. 2001)

A pesar de las ventajas teóricas, creemos que el comportamiento biológico complejo de TSP-1 lo hace un marcador sérico inapropiado en la práctica diaria en pacientes con IAMCEST. Por el momento, el único lugar donde TSP-1 ha demostrado ser valiosa, como un marcador biológico, se encuentra en la obesidad y el síndrome metabólico (y únicamente en las mujeres). En este sentido, por ejemplo, otras moléculas parece más prometedor P-selectina (ya sea en el suero o asociada a la membrana), o incluso SCUBE1 MMPs.

Estos hallazgos pueden ser debidos al amplio y complejo interactoma de TSP-1 o a su papel muy superior en la cascada de eventos inflamatorios.

9. CONCLUSIONES

1. El nivel sérico de TSP-1 es inferior en los pacientes con IAMCEST independientemente del grupo de riesgo GRACE en comparación con los controles pareados por edad y género.
2. En el grupo de pacientes de riesgo alto-intermedio existe correlación significativa, en sentido negativo, con NTpro-BNP implicando que a menor nivel de TSP-1 mayor NTpro-BNP. Asimismo, documentamos correlación positiva entre TSP-1 y FEVI solo en pacientes en los tertiles de riesgo bajo.
3. TSP-1 no correlaciona con el puntaje GRACE independientemente de su estratificación según distintos grupos de riesgo.

10. REFERENCIAS

- Abu-Assi, E. et al., 2010. Validation of the GRACE risk score for predicting death within 6 months of follow-up in a contemporary cohort of patients with acute coronary syndrome. *Revista española de cardiología*, 63(6), pp.640–648.
- AlFaleh, H.F. et al., 2015. Validation of the Canada Acute Coronary Syndrome Risk Score for Hospital Mortality in the Gulf Registry of Acute Coronary Events-2. *Clinical Cardiology*, 38(9), pp.542–547. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1002/clc.22446>.
- De Araújo Gonçalves, P. et al., 2005. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: Sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *European Heart Journal*, 26(9), pp.865–872.
- Aristizábal, J.C. et al., 2014. Validación de las escalas de riesgo TIMI y GRACE para el síndrome coronario agudo en una cohorte contemporánea de pacientes. *Acta Médica Colombiana*, 39(4), pp.336–343.
- Ashokkumar, M. et al., 2011. An association study of thrombospondin 1 and 2 SNPs with coronary artery disease and myocardial infarction among South Indians. *Thrombosis Research*, 128(4), pp.e49–e53.
- Azpiri-López, R. et al., 2005. Registro Mexicano de Síndromes Coronarios Agudos. , 75.
- Battle, M. et al., 2009. Decreased Expression of Thrombospondin-1 in Failing Hearts May Favor Ventricular Remodeling. *Transplantation Proceedings*, 41(6), pp.2231–2233. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0041134509007404>.

- Bigé, N., Boffa, J. & Lepeyre, F., 2013. dans le développement des maladies rénales. , 1.
- Bochen, K. et al., 2011. Erythrocyte sedimentation rate – an old marker with new applications. , 5(2), pp.50–55.
- Bornstein, P. & Sage, E.H., 2002. Matricellular proteins: Extracellular modulators of cell function. *Current Opinion in Cell Biology*, 14(5), pp.608–616.
- Brogan, R. a, 2014. Risk stratification for ST segment elevation myocardial infarction in the era of primary percutaneous coronary intervention. *World Journal of Cardiology*, 6(8), p.865.
- Cai, H. et al., 2012. Investigation of thrombospondin-1 and transforming growth factor-?? expression in the heart of aging mice. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 3(3), pp.433–436.
- Choi, K.-Y. et al., 2012. Higher plasma thrombospondin-1 levels in patients with coronary artery disease and diabetes mellitus. *Korean circulation journal*, 42(2), pp.100–6. Available at:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3291719&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- Corsetti, J.P. et al., 2011. Thrombospondin-4 polymorphism (A387P) predicts cardiovascular risk in postinfarction patients with high HDL cholesterol and C-reactive protein levels. *Thrombosis and Haemostasis*, 106(6), pp.1170–1178. Available at:
<http://www.schattauer.de/index.php?id=1214&doi=10.1160/TH11-03-0206>.
- Denktas, A.E. et al., 2011. Total ischemic time: The correct focus of attention for optimal ST-segment elevation myocardial infarction care. *JACC*:

- Cardiovascular Interventions*, 4(6), pp.599–604. Available at:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2011.02.012>.
- Eagle, K.A. et al., 2004. A Validated Prediction Model for All Forms of Acute Coronary Syndrome. *JAMA*, 291(22), p.2727.
- Erikssen, G. et al., 2000. Erythrocyte sedimentation rate: A possible marker of atherosclerosis and a strong predictor of coronary heart disease mortality. *European Heart Journal*, 21(19), pp.1614–1620.
- Ferroni, P. et al., 2012. Biomarkers of platelet activation in acute coronary syndromes. *Thrombosis and Haemostasis*, 108(6), pp.1109–1123.
- Frangogiannis, N.G. et al., 2005. Critical role of endogenous thrombospondin-1 in preventing expansion of healing myocardial infarcts. *Circulation*, 111(22), pp.2935–2942.
- Frolova, E.G. et al., 2010. Thrombospondin-4 Regulates Vascular Inflammation and Atherogenesis. *Circulation Research*, 107(11), pp.1313–1325.
Available at:
<http://circres.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIRCRESAHA.110.232371>.
- García-Castillo, A. et al., 2006. Guías clínicas para el manejo del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. *Archivos de Cardiología de México*, 76(3S3), pp.12–120.
- Jerjes-Sanchez, C. et al., 2015. Third national registry of acute coronary syndromes (RENASICA III). *Archivos de cardiología de México*, 85(3), pp.207–14.
- Kessler, T. et al., 2015. ADAMTS-7 inhibits re-endothelialization of injured arteries and promotes vascular remodeling through cleavage of thrombospondin-1. *Circulation*, 131(13), pp.1191–1201.

- Koch, W. et al., 2008. Polymorphisms in thrombospondin genes and myocardial infarction: a case-control study and a meta-analysis of available evidence. *Human Molecular Genetics*, 17(8), pp.1120–1126. Available at: <http://www.hmg.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/hmg/ddn001>.
- Kolwicz, S.C., Purohit, S. & Tian, R., 2013. Cardiac metabolism and its interactions with contraction, growth, and survival of cardiomyocytes. *Circulation Research*, 113(5), pp.603–616.
- Krishna, S.M. & Golledge, J., 2013. Review: The role of thrombospondin-1 in cardiovascular health and pathology. *International Journal of Cardiology*, 168(2), pp.692–706. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.04.139>.
- Lawler, J., 2000. The functions of thrombospondin-1 and -2. *Current Opinion in Cell Biology*, 12(5), pp.634–640.
- Lawler, P.R. & Lawler, J., 2012. Molecular basis for the regulation of angiogenesis by thrombospondin-1 and-2. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2(5), pp.a006627–a006627.
- Lopez-Dee, Z., Pidcock, K. & Gutierrez, L.S., 2011. Thrombospondin-1: Multiple Paths to Inflammation. *Mediators of Inflammation*, 2011, pp.1–10. Available at: <http://www.hindawi.com/journals/mi/2011/296069/>.
- Matsuo, Y. et al., 2015. Thrombospondin 1 as a novel biological marker of obesity and metabolic syndrome. *Metabolism*, 64(11), pp.1490–1499. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0026049515001961>.
- Mele, E.F., 2010. Realidad en Latinoamérica. , 63(Supl 2).
- Moura, R. et al., 2008. Thrombospondin-1 deficiency accelerates

- atherosclerotic plaque maturation in ApoE/ Mice. *Circulation Research*, 103(10), pp.1181–1189.
- Mozaffarian, D. et al., 2015. *Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update: A Report From the American Heart Association*,
- Mustonen, E. et al., 2010. Metoprolol Treatment Lowers Thrombospondin-4 Expression in Rats with Myocardial Infarction and Left Ventricular Hypertrophy. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 107(3), pp.709–717. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1742-7843.2010.00564.x>.
- Mustonen, E. et al., 2008. Thrombospondin-4 expression is rapidly upregulated by cardiac overload. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 373(2), pp.186–191. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006291X08010899>.
- Mustonen, E., Ruskoaho, H. & Rysä, J., 2013. Thrombospondins, potential drug targets for cardiovascular diseases. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 112, pp.4–12. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23074998>.
- Nabel, E.G. & Braunwald, E., 2012. “ R. , pp.54–63.
- O’Gara, P.T. et al., 2013. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: A report of the American college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 61(4).
- Organisation, W.H., 2001. Declaration of Helsinki World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. , 2016(02/18).
- Pennell, D.J., 2010. Cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*, 121(5),

pp.692–705.

- Pennell, D.J. et al., 2014. Review of Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 2013. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*, 16, p.100. Available at:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4256918&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- Resovi, A. et al., 2014. Current understanding of the thrombospondin-1 interactome. *Matrix Biology*, 37, pp.83–91. Available at:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.matbio.2014.01.012>.
- Ridker, P.M., Buring, J.E. & Rifai, N., 2001. Cardiovascular Events. , pp.491–495.
- Rifai, N. & Ridker, P.M., 2001. High-sensitivity C-reactive protein: A novel and promising marker of coronary heart disease. *Clinical Chemistry*, 47(3), pp.403–411.
- Rogers, N.M. et al., 2015. and Vascular Responses in Health and Disease. , (412), pp.92–101.
- Shimomura, H. et al., 1998. Serial changes in plasma levels of soluble P-selectin in patients with acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*, 81(4), pp.397–400. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9485126>.
- Topol, E.J. et al., 2001. Single Nucleotide Polymorphisms in Multiple Novel Thrombospondin Genes May Be Associated With Familial Premature Myocardial Infarction. *Circulation*, 104(22), pp.2641–2644. Available at:
<http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/hc4701.100910>.

- Vanhoutte, D. & Heymans, S., 2011. Thrombospondin 1: A protective “matrix-cellular” signal in the stressed heart. *Hypertension*, 58(5), pp.770–771.
- Weiss, R.G. & Maslov, M., 2004. Normal myocardial metabolism: Fueling cardiac contraction. *Advanced Studies in Medicine*, 4(6 B), pp.457–463.
- Yan, A.T. et al., 2007. Risk scores for risk stratification in acute coronary syndromes: Useful but simpler is not necessarily better. *European Heart Journal*, 28(9), pp.1072–1078.
- Yu, J. et al., 2012. Myocardial Protection by Salvia miltiorrhiza Injection in Streptozotoc-ininduced Diabetic Rats through Attenuation of Expression of Thrombospondin-1 and Transforming Growth Factor-beta1. *J Int Med Res*, 40(3), pp.1016–1024. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22906274>.

Recursos en línea:

<http://www.mdcalc.com/grace-acr-risk-and-mortality-calculator/>

http://www.outcomes-umassmed.org/GRACE/grace_risk_table.aspx

ANEXOS

Anexo 1: Formato de consentimiento informado:

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PROTOCOLO DE TROMBOSPONDINA-1 EN INFARTO AL MIOCARDIO

Fecha / / En: México Distrito Federal Registro

Nombre del paciente:

Diagnóstico

Yo Autorizo () Paciente () Representante ()

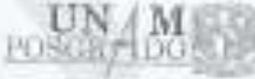
Responsable, al Dr. Vega Rosales Juan Antonio y al departamento de Inmunología, para la utilización de una muestra sanguínea para ser analizada en el protocolo correspondiente a la determinación de Trombospondina 1 sérica y otros marcadores inflamatorios en el infarto al miocardio con elevación del segmento ST. Bajo este entendimiento, reconozco que el médico arriba citado, me ha explicado la información en la que consiste el protocolo que contiene entre otros aspectos, la naturaleza del protocolo y su carácter no invasivo, asimismo está de acuerdo con la Declaración de Helsinki. Estos principios éticos también concuerdan con la Buena Práctica Clínica y con los requisitos de las Instituciones de regulación locales siendo, además, aprobado por el comité de Ética del propio Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" Asimismo se protege mi confidencialidad. Finalmente este consentimiento puede ser revocado en cualquier momento que desee. Dichos puntos los he comprendido y acepto en plena conciencia.

Nombre y firma del paciente o representante legal Nombre y firma del familiar responsable.	Nombre y firma del médico
Nombre y firma del testigo	Nombre y firma del testigo
Domicilio del testigo 1	Domicilio del testigo 2

El médico que suscribe declara haber entrevistado y explicado al paciente y/o su representante el procedimiento y/o procedimientos a realizar lo cual ha sido comprendido.

Instituto Nacional de Cardiología. Juan Badiano No. 1 Colonia sección XVI de Tlalpan. CP 14080. Teléfono 55 73 0994
 Responsables del Protocolo:
 Dr. Juan Antonio Vega Rosales. Residente de Cardiología de tercer año
 Celular: (55) 3912 23 80
 Dra. María Elena Soto. Departamento de Inmunología.

Anexo 2: Aceptación UNAM protocolo con número de oficio
PMDCMOS/OF029/2014.

 **UNAM**
POSGRADO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO
EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS
Y DE LA SALUD**



PMDCMOS/OF029/2014

C. Vega Rosales Juan Antonio
REGISTRO

Por la presente se hace constar que Usted ha sido aceptado para ingresar al Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud en:

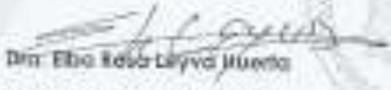
Maestría en Ciencias
Campo del Conocimiento de las
Ciencias Médicas
Campo Disciplinar
Cardiología

Con el proyecto de investigación titulado:
"Trombospeptina y otros marcadores inflamatorios en el síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST"

Fulgurando como Tutor(a) la:
Dra. María Elena Soto López

La duración del Programa será del 1º de marzo de 2014 al 28 de febrero de 2015.

Atentamente
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cd. Universitaria D.F., a 23 de enero de 2014.


Dra. Elio Roberto Ayva Huerta
Coordinadora del Programa



Bufile de Registro PE, Ciudad Universitaria, Del. Cuernavaca, QRO y México D.F. Teléfono 3431-6179 y 3179
dibaleva@universityofthepacific.com.mx dibaleva@universityofthepacific.com
www.universityofthepacific.com

Anexo 3: aceptación comité de ética Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”