



BIOMARCADORES CON IMPLICACIÓN PRONÓSTICA A LARGO PLAZO EN LOS SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS

Óscar Manuel Peiró Ibáñez

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



**UNIVERSITAT
ROVIRA i VIRGILI**

DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y CIRUGÍA

**BIOMARCADORES CON IMPLICACIÓN
PRONÓSTICA A LARGO PLAZO EN LOS
SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS**

TESIS DOCTORAL

Óscar Manuel Peiró Ibáñez

DIRECTOR

Dr. Alfredo Bardají Ruiz

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

BIOMARCADORES CON IMPLICACIÓN PRONÓSTICA A LARGO PLAZO EN LOS SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS

Óscar Manuel Peiró Ibáñez

Óscar Manuel Peiró Ibáñez

**BIOMARCADORES CON IMPLICACIÓN PRONÓSTICA
A LARGO PLAZO EN LOS SÍNDROMES CORONARIOS
AGUDOS**



UNIVERSITAT ROVIRA i VIRGILI
Departamento de medicina y cirugía

Tarragona, 2022

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

BIOMARCADORES CON IMPLICACIÓN PRONÓSTICA A LARGO PLAZO EN LOS SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS

Óscar Manuel Peiró Ibáñez



FAIG CONSTAR que aquest treball, titulat "..... Biomarcadores con implicación pronóstica a largo plazo en los síndromes coronarios agudos.....",
que presentaOscar Peiro..... per a l'obtenció del títol de Doctor, ha estat realitzat sota la meua direcció al Departamentde Medicina i Cirurgia..... d'aquesta universitat.

Tarragona, 16 de mayo de 2022,

Alfredo
Bardají
Ruiz - DNI
39656310
D (TCAT)

Firmado
digitalmente por
Alfredo Bardají
Ruiz - DNI
39656310D (TCAT)
Fecha: 2022.05.16
13:38:39 +02'00'

Prof. Dr. Alfredo Bardají
El/los director/es de la tesis doctoral

A Marina, el amor de mi vida.
A mis padres y hermano por su apoyo incondicional.

AGRADECIMIENTOS

“Si he visto más, es poniéndome sobre los hombros de gigantes”. Isaac Newton.

Como bien digo Isaac Newton en esta cita no hay trabajo posible si no contamos con la ayuda de todos aquellos que nos preceden. De la misma manera, esta tesis doctoral no hubiese sido posible sin la inestimable ayuda de todos los profesionales del Servicio de Cardiología del Hospital Joan XXIII de Tarragona. De todos ellos he aprendido y aprendo innumerables enseñanzas. Muchas gracias, a todos, por vuestra implicación, confianza y apoyo. Mi más sincera gratitud.

“El arte supremo del maestro consiste en despertar el goce de la expresión creativa y del conocimiento”. Albert Einstein.

Quiero agradecer muy especialmente al profesor Dr. Alfredo Bardají por su capacidad de despertar en mi la ilusión por perseguir el conocimiento y por transmitirme su ímpetu inagotable en la investigación. Su meritoria dedicación a la actividad clínica, formativa y científica es digna de admirar. Quiero recalcar que sin su confianza y liderazgo esta tesis doctoral no hubiese sido posible. Sin duda no podría haber tenido mejor maestro. Muchas gracias por todo.

“Todo lo que soy, o espero ser, se lo debo a mis padres”. Abraham Lincoln (modificado).

A mis padres por ser un ejemplo constante en mi vida. Gracias a su dedicación y trabajo aprendí que en la perseverancia está la superación. Muchísimas gracias por cuidarme, enseñarme, amarme y por todos los sacrificios que hicisteis por mí. Todo lo que soy es gracias a vosotros y, por tanto, todos mis logros no son más que vuestros éxitos. A mi hermano, también, por su apoyo incondicional y por las innumerables enseñanzas que me transmitió.

“Si nada nos salva de la muerte, al menos que el amor nos salve de la vida”. Pablo Neruda

A Marina, el amor de mi vida. Muchísimas gracias por salvarme de la vida cada día. Tu compañía y amor es la mayor de mis fortunas. Gracias por tu comprensión y confianza en mí. Gracias por regalarme tu sonrisa y tus abrazos. Sin duda no podría tener mejor compañera de vida. Por siempre y eternamente agradecido.

***“Lo que sabemos es una gota;
lo que ignoramos es el océano”***

Isaac Newton

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	17
RESUMEN.....	19
1. INTRODUCCIÓN.....	21
1.1. Epidemiología de los síndromes coronarios agudos.....	23
1.2. Definición de infarto agudo de miocardio.....	24
1.3. Definición y tipos de síndromes coronarios agudos.....	26
1.4. Tratamiento de los síndromes coronarios agudos y sus factores de riesgo.....	29
1.5. Pronóstico de los síndromes coronarios agudos.....	34
1.6. Definición de biomarcador.....	38
1.7. Biomarcadores pronósticos de los síndromes coronarios agudos de uso rutinario.....	41
1.8. Otros biomarcadores pronósticos de los síndromes coronarios agudos.....	42
1.9. SDF-1.....	45
1.10. GDF-15.....	46
1.11. suPAR.....	47
2. HIPÓTESIS.....	49
3. OBJETIVOS.....	53
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	57
4.1. Población y metodología del estudio.....	59
4.2. Determinación de SDF-1, GDF15 y suPAR.....	60
4.3. Seguimiento y variable de resultado principal.....	61

4.4. Análisis estadístico.....	62
4.5. Consideraciones éticas.....	63
5. RESULTADOS.....	65
5.1. Primer estudio.....	67
Stromal cell derived factor-1 and long-term prognosis in acute coronary syndrome	
5.2. Segundo estudio.....	80
Long-term prognostic value of growth differentiation factor-15 in acute coronary syndromes	
5.3. Tercer estudio.....	89
Soluble urokinase plasminogen activator receptor as a long-term prognostic biomarker in acute coronary syndromes	
6. DISCUSIÓN.....	99
6.1. Discusión general.....	101
6.2. Discusión primer estudio.....	103
6.3. Discusión segundo estudio.....	107
6.4. Discusión tercer estudio.....	111
7. LIMITACIONES.....	115
8. CONCLUSIONES.....	119
9. BIBLIOGRAFÍA.....	123

ABREVIATURAS

GDF-15: Growth Differentiation Factor-15

GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events

IAM: Infarto agudo de miocardio

IAMCEST: Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

IAMSEST: Infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST

IDI: Integrated discrimination improvement

MACCE: Major adverse cardiovascular and cerebrovascular events

MACE: Major adverse cardiovascular events

NRI: Net reclassification index

ROC: Receiver Operating Characteristic

SCACEST: Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST

SDF-1: Stromal cell derived factor-1

ST2: supresión de tumorigenicidad 2

suPAR: Soluble urokinase plasminogen activator receptor

TIMI: Thrombolysis in Myocardial Ischemia

RESUMEN

Los pacientes que sufren un síndrome coronario agudo presentan un riesgo considerable de sufrir eventos adversos a largo plazo. Por tanto, existe la necesidad de identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo para implementar medidas de prevención secundaria y mitigar así este mal pronóstico. Recientemente se han identificado biomarcadores que pueden ayudar a estratificar este riesgo. Entre estos biomarcadores destacan SDF-1, GDF-15 y suPAR. Se plantea la hipótesis que la detección de concentraciones plasmáticas elevadas de SDF-1, GDF-15 o suPAR en pacientes ingresados por un síndrome coronario agudo puede aportar información pronóstica relevante durante un seguimiento a largo plazo. Por tanto, el objetivo de esta tesis doctoral fue analizar la capacidad de dichos biomarcadores para pronosticar los eventos adversos a largo plazo en pacientes que ingresan por un síndrome coronario agudo.

La tesis doctoral consta de tres estudios realizados en pacientes con síndrome coronario agudo seguidos a largo plazo. En el primer estudio se demostró que los pacientes con niveles plasmáticos elevados de SDF-1 tenían mayor riesgo de mortalidad y mayor riesgo de presentar un evento cardiovascular y cerebrovascular mayor. En el segundo estudio se demostró que los sujetos con concentraciones plasmáticas elevadas de GDF-15 tenían mayor carga de factores de riesgo y antecedentes cardiovasculares. Asimismo, presentaban un incremento del riesgo de mortalidad, insuficiencia cardíaca y el compuesto de eventos adversos cardiovasculares mayores. En el tercer estudio una única determinación de suPAR fue capaz de identificar a los pacientes con mayor riesgo de mortalidad, insuficiencia cardíaca y el compuesto de eventos adversos cardiovasculares mayores. Finalmente, los tres biomarcadores fueron capaces de aportar información pronóstica adicional más allá de los factores de riesgo tradicionales.

Por tanto, la investigación respalda, entre otras implicaciones, el uso de dichos biomarcadores para la estratificación del riesgo en pacientes que ingresan por síndrome coronario agudo. Y, además, pone de manifiesto la necesidad de diseñar estrategias terapéuticas más intensivas y seguimientos más estrechos entre aquellos sujetos con mayor riesgo.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Epidemiología de los síndromes coronarios agudos

La cardiopatía isquémica representa una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial con aproximadamente 7 millones de muertes anuales, además de conducir a la pérdida de 129 millones de años de vida ajustados según discapacidad a nivel mundial (1). Sin embargo, esta mortalidad repercute en mayor medida en países con ingresos medios o bajos al tener su población peor acceso a tratamientos médicos y programas de prevención. En los países ricos, si bien es cierto que la mejora del tratamiento y de la prevención cardiovascular ha hecho disminuir la mortalidad en últimas décadas, la mortalidad por cardiopatía isquémica continúa siendo una lacra para estas sociedades. En nuestro entorno, concretamente en España, la cardiopatía isquémica representa la primera causa de mortalidad al menos desde el año 2002 (2), a excepción del año 2020 donde fue superada por la mortalidad debida al COVID-19 (3). Sin embargo, existe posibilidad de mejoría ya que en los datos epidemiológicos de los últimos años se observa un descenso paulatino de la mortalidad por cardiopatía isquémica. Así, en 2002 se produjeron 35947 fallecimientos mientras que en 2020 se contabilizaron 29654 muertes que corresponde a un descenso del 17,5% respecto a 2002 (2,3). Pero este descenso de la mortalidad en España no es sinónimo de menor incidencia ya que los estudios vaticinan un aumento de los casos de síndrome coronario agudo en los próximos años debido al envejecimiento poblacional (Figura 1) (4).

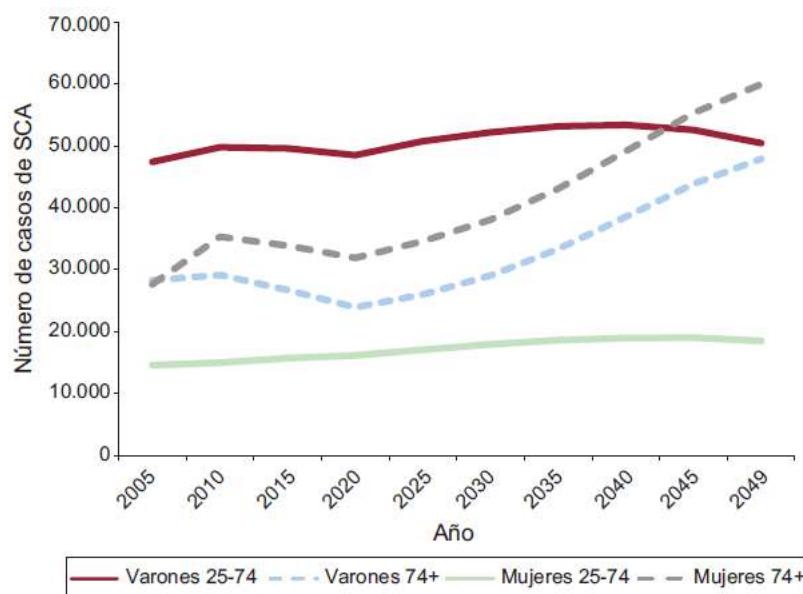


Figura 1. Casos de síndrome coronario agudo: tendencia 2005 – 2049 (4).

INTRODUCCIÓN

1.2. Definición de infarto agudo de miocardio

El infarto agudo de miocardio (IAM) se produce fisiopatológicamente cuando existe muerte celular como consecuencia de una isquemia prolongada. Así, la insuficiente perfusión sanguínea provoca un aporte deficiente de oxígeno y nutrientes a los miocitos cardíacos que conlleva una incapacidad para satisfacer las necesidades metabólicas y termina por ocasionar la necrosis celular. Al producirse la necrosis celular se liberan muchos de los componentes intracelulares al torrente sanguíneo que, actualmente, pueden ser detectados en un análisis de sangre periférica. Este es el caso de las troponinas cardíacas que son componentes intracelulares que conforman el aparato contráctil del miocito y que se abocan al componente extracelular cuando existe necrosis celular. Otros biomarcadores detectables son la creatina cinasa (la isoforma MB), la lactato deshidrogenasa, etc.

En la actualidad se define como injuria miocárdica la presencia de una concentración plasmática de troponina cardíaca por encima del percentil 99 del límite superior de referencia. Esta injuria puede ser aguda si existe un ascenso y/o descenso de la concentración plasmática de troponina cardíaca por encima del percentil 99 del límite superior de referencia o bien puede ser crónica si existe un patrón persistentemente elevado pero estable de troponina cardíaca. Por tanto, para hablar de IAM es necesario evidenciar la injuria miocárdica mediante la detección de biomarcadores de necrosis miocárdica en el contexto clínico de isquemia miocárdica aguda.

Seguidamente se exponen los diferentes tipos de IAM. Puesto que esta tesis incluye solo pacientes con IAM tipo 1 se presenta este tipo de IAM de forma detallada y, el resto, de manera muy superficial. Eso si todo en consonancia con las últimas guías clínicas (5)

Infarto agudo de miocardio tipo 1: El IAM tipo 1 es aquel producido por una o varias lesiones arterioscleróticas que ocasionan una alteración del flujo coronario que impide la correcta perfusión sanguínea hacia los miocitos. Generalmente se produce cuando estas lesiones arterioscleróticas estenóticas se complican, ya sea por ruptura o erosión de la placa, y generan a una obstrucción aterotrombótica en la coronaria

afectada. El componente aterotrombótico necesario para producir necrosis miocárdica es variable e, incluso, puede producirse una embolización distal que resulte en necrosis celular (Figura 2).

En este tipo de IAM es primordial realizar una clasificación según las recomendaciones clínicas entre infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) e infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST) ya que el tratamiento de reperfusión varía entre uno y otro.

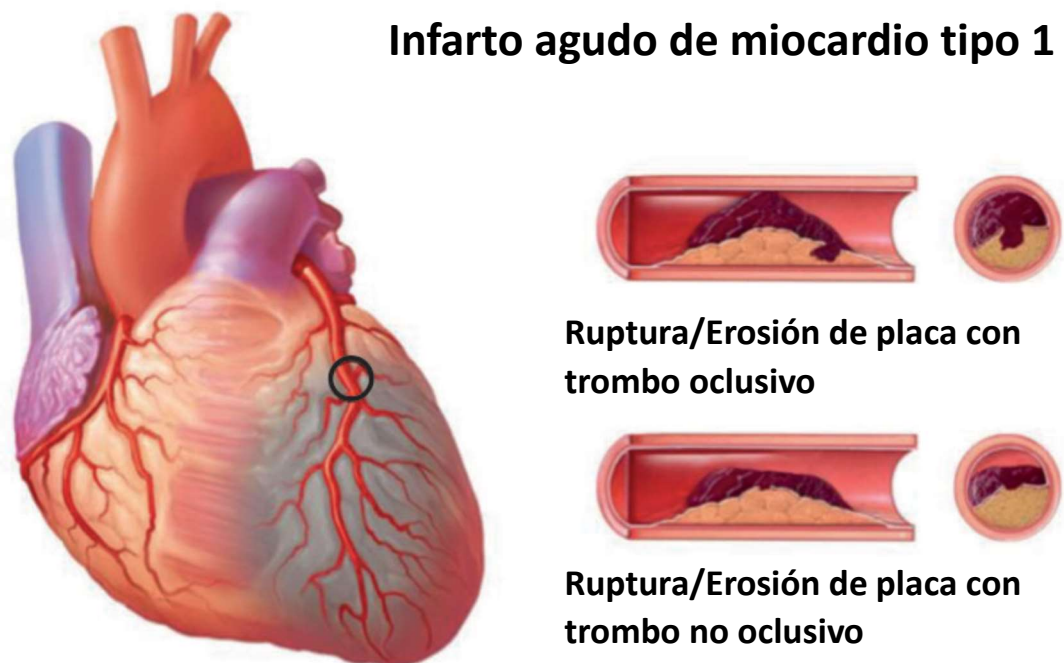


Figura 2. IAM tipo 1 (5).

Los criterios para clasificar como IAM tipo 1 son los siguientes:

- Debe detectarse el aumento o descenso de troponina cardíaca con al menos uno de los valores por encima del percentil 99 del límite superior de referencia y, además, debe cumplirse uno de los siguientes:
- Síntomas de isquemia miocárdica aguda
- Electrocardiograma con cambios isquémicos de nueva aparición
- Aparición de ondas Q patológicas

INTRODUCCIÓN

- Evidencia por imagen cardíaca de pérdida de miocardio viable o de anomalías de la motilidad segmentaria de patrón isquémico.
- Visualización de un trombo coronario por angiografía (incluida la imagen intracoronaria) o por autopsia.

Infarto agudo de miocardio tipo 2: El IAM tipo 2 se produce por una pérdida del equilibrio entre el aporte de oxígeno al miocardio y la demanda de este. Por tanto, al producirse un insuficiente aporte de oxígeno para la demanda necesaria esto conlleva a la isquemia miocárdica y, al fin, a la necrosis de los miocitos. En este tipo de IAM no existe la complicación de una placa aterosclerótica. Esta alteración del equilibrio entre oferta y demanda puede producirse en el contexto de una perfusión miocárdica disminuida por bradiarritmia severa, hipoxemia grave, la anemia marcada e hipotensión/shock, o puede deberse a un incremento de la demanda miocárdica de oxígeno secundaria a taquiarritmia sostenida o hipertensión grave, entre otros.

Infarto agudo de miocardio tipo 3: Clasificamos como IAM tipo 3 aquellos pacientes que experimentan síntomas sugestivos de isquemia miocárdica o la presencia de fibrilación ventricular y que fallecen antes de poder obtenerse una muestra sanguínea para la determinación de biomarcadores de necrosis miocárdica o cuando la muerte se produce tan rápido que no ha habido tiempo de identificar el aumento de dichos biomarcadores.

Infarto agudo de miocardio tipo 4 y 5: Los IAM tipo 4 y 5 se producen en relación con las terapias de revascularización coronaria. Así el IAM tipo 4a es el producido por el intervencionismo coronario percutáneo, el IAM tipo 4b el producido por la trombosis del stent y el IAM tipo 4c el producido por la reestenosis tras el intervencionismo coronario percutáneo. Y, finalmente, el IAM tipo 5 es aquel producido durante la revascularización quirúrgica.

1.3. Definición y tipos de síndromes coronarios agudos

Los síndromes coronarios agudos se definen como aquel conjunto de manifestaciones clínicas producidas por la isquemia miocárdica aguda a consecuencia de una pérdida súbita, o una reducción significativa, del flujo coronario(6). Entre los

diferentes tipos de síndromes coronarios agudos es especialmente importante diferenciarlos por sus características electrocardiográficas, en concreto, por las características del segmento ST. Así, existen los síndromes coronarios agudo sin elevación del segmento ST (SCAEST) y el IAMCEST. Esta diferenciación es especialmente importante ya que en los pacientes que presentan elevación persistente del segmento ST se presupone que la arteria coronaria está ocluida totalmente y, en este caso, la revascularización debe realizarse lo más rápido posible (Figura 3).

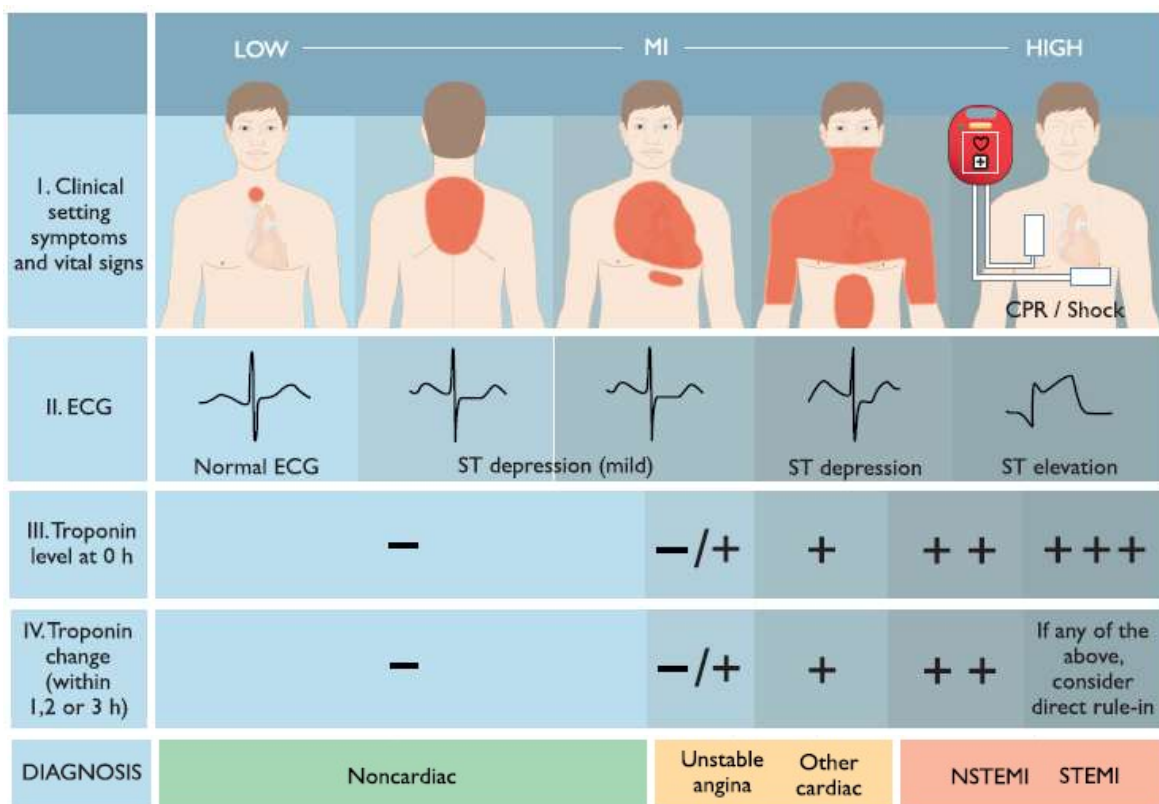


Figura 3. Algoritmo diagnóstico en los síndromes coronarios agudos (7)

A continuación, se exponen los diferentes síndromes coronarios agudos:

Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

Aquí encontramos tanto el IAMSEST como la angina inestable. La presentación clínica puede ser muy variada, pero característicamente, se presenta como un dolor súbito opresivo en la región centro-torácica o precordial que puede irradiar hacia el

INTRODUCCIÓN

cuello, región mandibular y brazo izquierdo. A estos síntomas se puede asociar sudoración intensa, vómitos, mareo, disnea o síncope. Existen también síntomas menos característicos, pero no tan infrecuentes en mujeres, como es el inicio del dolor en la zona epigástrica o la disnea como único síntoma y equivalente anginoso. Típicamente el dolor dura más de 10 minutos y suele incrementarse con la actividad física y/o con algún otro estresor. Además, suele mejorar con el reposo y con el uso de medicaciones tipo nitratos. Los hallazgos en la exploración física comprenden desde una exploración normal hasta la presencia de crepitantes pulmonares o, en casos más graves, signos de hipoperfusión secundarias a shock cardiogénico. Electrocardiográficamente estos pacientes pueden presentar descenso del segmento ST, inversión de la onda T o, inclusive, un electrocardiograma sin alteraciones relevantes. Las manifestaciones del electrocardiograma son dinámicas en el tiempo y un mismo paciente puede pasar de presentar un electrocardiograma normal a otro claramente alterado. Dichas alteraciones electrocardiográficas son más frecuentes encontrarlas cuando el paciente tiene síntomas. Analíticamente los sujetos que presentan IAMSEST presentaran concentraciones elevadas de troponina cardíaca lo cual es significativo de muerte de miocitos y cumpliendo así los criterios de IAM. Por el contrario, los pacientes que presentan angina inestable, por definición, no presentan elevación de troponina cardíaca ya que únicamente existe isquemia miocárdica sin muerte celular. Al no existir daño miocárdico, los pacientes con angina inestable suelen tener síntomas más leves(6,7).

Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

El IAMCEST se presenta clínicamente con signos y síntomas de isquemia y, por tanto, la presentación es similar a los otros tipos de síndromes coronarios agudos. Sin embargo, la intensidad de los síntomas y su gravedad suele ser mayor. Así, el dolor es con mayor frecuencia persistente y de intensidad elevada y existe mayor probabilidad de congestión pulmonar, shock cardiogénico, arritmias ventriculares malignas o de la aparición de otras complicaciones del IAM. Estos pacientes, por definición, presentan un electrocardiograma con al menos 2 derivaciones contiguas con una elevación del segmento ST $\geq 2,5$ mm en los varones menores de 40 años, ≥ 2 mm en los de 40 o más o $\geq 1,5$ mm en las mujeres en las derivaciones V2-V3 o ≥ 1 mm en otras derivaciones (en

ausencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo o bloqueo de la rama izquierda). En el caso de pacientes con IAM inferior estos pueden presentar elevación del segmento ST en las derivaciones derechas (V3R y V4R) y, en el caso de un IAM posterior pueden presentar descenso del segmento ST en las derivaciones V1-V3 y ascenso del segmento ST en las derivaciones posteriores (V7-V9). Con respecto a la presencia de bloqueo de rama en el electrocardiograma, este puede dificultar la valoración del segmento ST, en especial en el bloqueo de rama izquierda y, por tanto, deben considerarse como IAMCEST. Evidentemente, estos pacientes presentaran elevación de troponina cardiaca cumpliendo así con los criterios de IAM(8).

1.4. Tratamiento de los síndromes coronarios agudos y sus factores de riesgo

A modo resumido se exponen las diferentes estrategias terapéuticas utilizadas en los síndromes coronarios agudos(7,8):

-Técnicas de revascularización:

En este punto es donde encontramos las principales diferencias en el tratamiento entre el IAMCEST y los SCASEST. Debido a que en el IAMCEST se presupone que existe una arteria coronaria con una obstrucción total se debe reperfundir dicha arteria lo más rápido posible. Para acelerar el proceso diagnóstico y terapéutico muchos sistemas sanitarios han desarrollado una metodología de trabajo estandarizada que, en nuestro ámbito, se denomina código IAM. Así, ante un paciente con un IAMCEST deberemos realizar una terapia de reperfusión lo más rápido posible. De elección, al paciente debe realizársele una angioplastia primaria de la arteria coronaria afectada en menos de 90 minutos (60 minutos si se encuentra un hospital con capacidad de realizar angioplastia). Sin embargo, si se espera una demora de la angioplastia mayor o igual a 120 minutos se deberá realizar fibrinólisis siempre y cuando el paciente no tenga contraindicación para el uso de agentes fibrinolíticos. En caso de fibrinólisis fallida (<50% de resolución del ascenso del segmento ST en 60-90 minutos) o en caso de empeoramiento clínico debe realizarse intervencionismo coronario percutáneo de rescate. Igualmente, tras una reperfusión efectiva con fibrinolíticos, debe realizarse una coronariografía y angioplastia de la lesión culpable a las 2-24h tras al fibrinólisis.

INTRODUCCIÓN

En el caso de los SCASEST solo se reserva la estrategia invasiva inmediata (<2 horas) para aquellos pacientes de muy alto riesgo (en shock cardiogénico, dolor torácico incontrolable, presencia de arritmias malignas, etc). Para los pacientes con criterio de alto riesgo (diagnóstico de IAMSEST, alteraciones del segmento ST y onda T, o puntuación Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE] de alto riesgo) es recomendado la estrategia invasiva en menos de 24 horas y, para el resto de los pacientes, podría realizarse a posteriori, pero antes de 72 horas. En los pacientes con SCASEST, una vez realizada la coronariografía se pueden adoptar tres actitudes: realizar intervencionismo coronario percutáneo, cirugía de bypass aortocoronario o tratamiento conservador. En general, la cirugía de bypass queda reservada para aquellos pacientes en situación clínica estable que reúnan las siguientes características: diabéticos, con disfunción ventricular, lesiones de tronco común, SYNTAX elevado, enfermedad de tres vasos o lesiones no abordables por técnicas percutáneas. Por otro lado, el tratamiento conservador queda reservado para aquellos pacientes en los que presentan lesiones coronarias no susceptibles para revascularización o para aquellos pacientes en los que su situación clínica global es subsidiaria de evitar tratamientos agresivos.

-Antiagregación:

Los pacientes que sufren un IAMCEST deben recibir ácido acetilsalicílico oral o intravenoso lo más rápido posible. Y, además, deben recibir un inhibidor potente del receptor de la P2Y₁₂ (ticagrelor o prasugrel) o clopidogrel si los anteriores están contraindicados o no están disponibles. De forma similar, los pacientes con SCASEST también deben recibir tratamiento con ácido acetilsalicílico oral y un inhibidor del receptor de la P2Y₁₂ siendo de preferencia prasugrel y ticagrelor dejando al clopidogrel solo si los anteriores están contraindicados o no disponibles. Prasugrel debe ser preferencia si se procede a intervencionismo coronario percutáneo. No obstante, no se recomienda el tratamiento de rutina con un inhibidor del receptor de la P2Y₁₂ en el caso de desconocer la anatomía coronaria y realizarse una coronariografía precoz. Por otro lado, en cualquier paciente con un síndrome coronario agudo, puede considerarse el uso de cangrelor si se someten a intervencionismo coronario percutáneo y no han recibido con un inhibidor del receptor de la P2Y₁₂. Y, con respecto a los antagonistas de la glicoproteína IIb/IIIa, solo deberían usarse como medida de rescate si durante el

intervencionismo coronario percutáneo hay complicaciones trombóticas o si hay evidencia de no reflujo (Figura 4).

En los pacientes con un síndrome coronario agudo se mantendrá la doble antiagregación durante 12 meses. No obstante, existen varios escenarios donde el esquema de tratamiento durante 12 meses puede alargarse o acortarse en función de las características del paciente y el uso concomitante o no de anticoagulación oral.

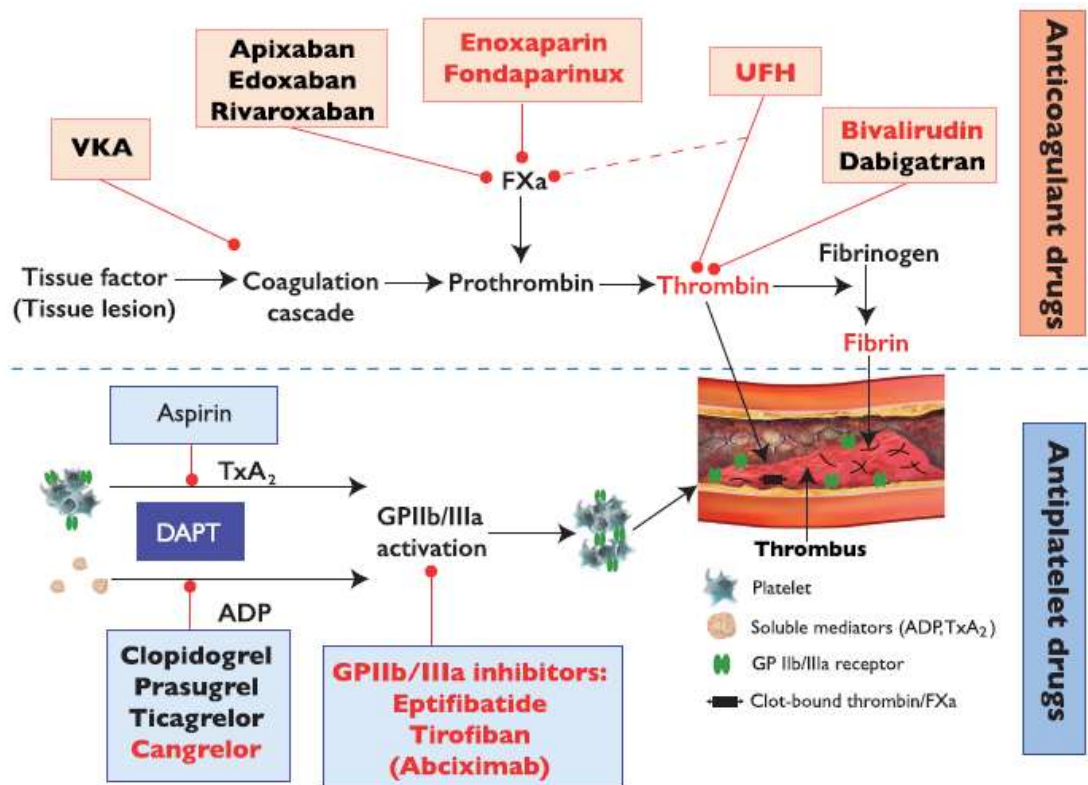


Figura 4. Esquema de tratamiento antiagregante y anticoagulante en el SCASEST (7).

-Anticoagulación:

En el contexto de un síndrome coronario agudo se recomienda el tratamiento anticoagulante para reducir la formación o la progresión del trombo intracoronario. En aquellos pacientes que presentan un IAMCEST que se someten a angioplastia primaria se recomienda el uso de heparina no fraccionada, aunque también podría considerarse el uso de enoxaparina o bivalirudina pero no así de fondaparín. Las recomendaciones

INTRODUCCIÓN

para pacientes con SCASEST son similares en cuanto a anticoagulación con la salvedad de que, si es posible utilizar fondaparinux y, si se realiza intervencionismo coronario percutáneo, se debe administrar un bolus de heparina no fraccionada (Figura 4).

-Tratamiento antianginoso:

Durante un síndrome coronario agudo es frecuente que los pacientes presenten dolor que, en ocasiones, puede ser de elevada intensidad. Por ello es importante realizar un óptimo control del dolor. La nitroglicerina tanto percutánea como endovenosa ayuda al control del dolor, así como los betabloqueantes. No obstante, ante dolor de elevada intensidad puede ser necesario el uso de analgésicos tipo mórficos.

-Tratamiento de los factores de riesgo:

- **Dislipidemia:** se recomienda el uso de estatinas en todos los pacientes que sufren un síndrome coronario agudo, independientemente de los niveles de colesterol LDL, si no tienen contraindicación para estos fármacos. Se recomiendan unos niveles de colesterol LDL <55mg/dL así como un descenso $\geq 50\%$ de las cifras basales. Para conseguir estas concentraciones de colesterol LDL se debe realizar tratamiento dietético sumado a una estatina de alta potencia y, en muchas ocasiones, asociarlo a ezetimibe. Si, aun así, no se alcanzan los niveles adecuados se puede recurrir a los anticuerpos monoclonales dirigidos a inhibir la proproteína convertasa subtilisina/kixina 9. Otras estrategias para disminuir el colesterol LDL son los secuestradores de ácidos biliares, aunque son menos utilizados. El tratamiento con ácido bempedoico, Lomipatide, Mipomersen e Inclisiran son estrategias hipolipemiantes prometedoras(9).
- **Hipertensión arterial:** en los pacientes con cardiopatía isquémica que sufren hipertensión arterial debemos tratarlos para obtener valores de tensión arterial por debajo de 130/80 mmHg pero no por debajo de 130/70 mmHg. Para ello tenemos múltiples estrategias terapéuticas. Las más interesantes para pacientes con cardiopatía isquémica son los betabloqueantes y los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (o antagonistas del receptor de la angiotensina II). En caso de asociar disfunción ventricular izquierda también podrían beneficiarse de los antagonistas del receptor mineralcorticoide y de sustituir los

inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina por los inhibidores del receptor de angiotensina-neprilisina. Si un paciente con cardiopatía isquémica asocia angina, los betabloqueantes y los calcioantagonistas serían los antihipertensivos de elección(10).

- **Diabetes mellitus:** en todo paciente con cardiopatía isquémica debe evaluarse periódicamente los niveles de glucemia o hemoglobina glicosilada para identificar si el paciente tiene o no diabetes mellitus. En el caso que el paciente tenga diabetes mellitus el control óptimo de esta enfermedad debe ser primordial. Afortunadamente existen muchas terapias para conseguir un buen control glucémico y, además, en los últimos años se han incorporado tratamientos que confieren un beneficio cardiovascular como son los inhibidores del cotrasportador de sodio-glucosa 2 y los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1. Así, se recomienda el uso de estos fármacos para reducir los eventos adversos cardiovasculares. Si aun así no se consigue un óptimo control de la glucemia se puede recurrir a otros antidiabéticos orales como la metformina o los inhibidores del dipeptidil-peptidasa IV o iniciar la insulinización del paciente(11).
- **Tabaquismo:** el cese inmediato del tabaquismo es primordial y para ello los pacientes pueden ayudarse de terapias cognitivo-conductuales, sustitutivos de la nicotina como los parches o chicles o terapias farmacológicas como el bupropión y la vareniclina.
- **Sobrepeso y obesidad, hábitos alimenticios y sedentarismo:** los pacientes tras un síndrome coronario agudo deben evitar y/o corregir el sobrepeso mediante un aporte calórico ajustado a sus necesidades y una dieta saludable como es la dieta mediterránea. Además, deben realizar ejercicio físico diario para favorecer la pérdida de masa grasa y la ganancia de masa muscular. Los programas de rehabilitación cardíaca aúnan todas estas modificaciones de estilos de vida favoreciendo la adherencia a estos cambios y, por eso, la participación en estos programas conlleva un gran beneficio para los pacientes(12).

INTRODUCCIÓN

1.5. Pronóstico de los síndromes coronarios agudos

Durante las últimas décadas la cardiología ha experimentado grandes avances en el tratamiento de los síndromes coronarios agudos tanto en su fase inicial como en el tratamiento dirigido a la prevención secundaria. Gracias a estos avances se ha podido reducir la morbilidad a corto y, también, a largo plazo. Tienen especial relevancia en la mejoría de este pronóstico las técnicas de reperfusión coronaria y el uso generalizado de la doble antiagregación. Además, el descubrimiento del efecto beneficioso de los betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, los antagonistas del receptor mineralcorticoide y desfibriladores, en caso de asociarse disfunción ventricular izquierda, y el tratamiento intensivo de los factores de riesgo con estatinas y antidiabéticos orales, así como la rehabilitación cardíaca han posibilitado esta mejoría del pronóstico(13).

No obstante, los pacientes que sufren un síndrome coronario agudo siguen presentado un pronóstico mucho más sombrío que el resto de la población general(14). El riesgo de sufrir nuevos eventos adversos cardiovasculares es especialmente importante durante el primer año después del síndrome coronario agudo. Así, el riesgo de mortalidad durante la hospitalización por IAMCEST varía entre el 5-6% y el riesgo de muerte al año entre el 7-18% en series americanas(15,16). Por otro lado, en los primeros 90 días tras el IAM existe hasta un 2,5% de probabilidad de volver a sufrir un IAM, principalmente por trombosis del stent. Además, estos pacientes que vuelven a padecer un IAM tan rápido experimentan una mortalidad del 50% a 5 años, más del doble que aquellos que no presentaron infarto recurrente a corto plazo (17). Posteriormente, el riesgo de eventos adversos cardiovasculares disminuye, pero continúa siendo alto en comparación con la población general y, hasta 1 de cada 5 pacientes pueden llegar a padecer eventos adversos durante un seguimiento a largo plazo(18). Así, los registros nacionales de diferentes países han demostrado que una gran proporción de pacientes tienen eventos cardiovasculares recurrente en los años posteriores a su ingreso inicial (19). En un registro sueco con casi 100.000 pacientes con IAM, el riesgo de sufrir el evento combinado de IAM no fatal, ictus no fatal o muerte cardiovascular era del 18% el primer año, y entre los pacientes libres de enfermedad durante el primer año, hasta un 20% presentaron eventos adversos (Figura 5) (20). Además, en el registro de

pacientes con síndrome coronario agudo del Reino Unido y Bélgica se observó una mortalidad del 20% después de 5 años, el 13% debido a causas cardiovasculares (21). Este pronóstico sombrío no solo se observa en los registros, sino que incluso en los ensayos controlados aleatorizados donde el tratamiento médico se controla de manera óptima, la incidencia de eventos cardiovasculares recurrentes sigue siendo alta (22).

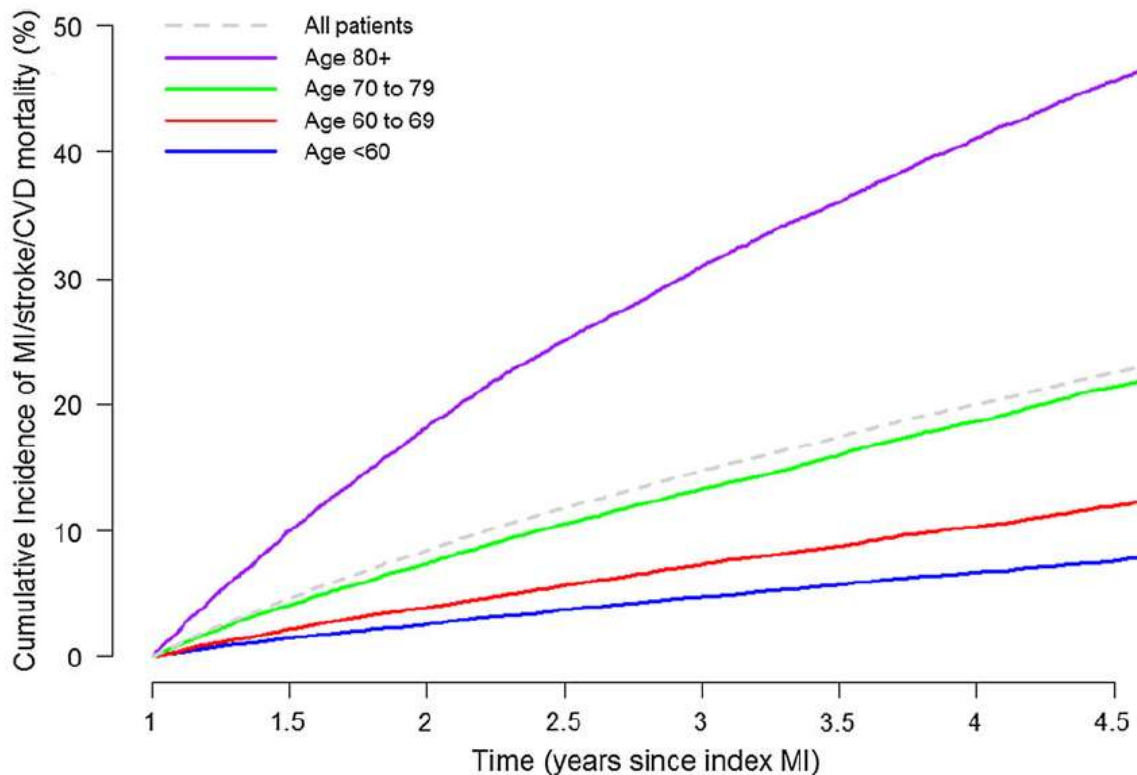


Figura 5. Incidencia acumulada del evento combinado (IAM, ictus y muerte cardiovascular) después del año del IAM índice estratificado por edad (20).

Por tanto, tras un síndrome coronario agudo se está en riesgo de una alta morbimortalidad que obliga a iniciar un tratamiento intensivo y un seguimiento estrecho. En este contexto, se hace necesario identificar aquellos pacientes que presenta mayor riesgo de eventos adversos en el seguimiento, tanto a corto como a largo plazo. Con esta idea se han diseñado varias escalas de riesgo, como son la escala de riesgo TIMI (acrónimo en inglés de Thrombolysis in Myocardial Ischemia) y la escala de riesgo GRACE. La escala de riesgo TIMI se validó en pacientes con SCASEST y se basa

INTRODUCCIÓN

en siete variables recogidas durante su estancia hospitalaria. Dichas variables son: edad ≥ 65 años, ≥ 3 factores de riesgo de enfermedad coronaria (historia familiar de cardiopatía isquémica, hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes mellitus o fumador activo), enfermedad coronaria previamente conocida (estenosis $> 50\%$), administración previa de ácido acetilsalicílico, ≥ 2 episodios de angina en las 24 horas previas, desviación del segmento ST $\geq 0,5\text{mm}$ en el ECG inicial y marcadores de daño miocárdico elevados. Cada variable presente suma un punto, por tanto, la puntuación de riesgo es el sumatorio de cada una de las variables presentes siendo el máximo 7 puntos y el mínimo 0 puntos. La escala TIMI ha demostrado ser útil en la estratificación del riesgo ya que los pacientes con mayor puntuación presentan mayor riesgo de mortalidad y de eventos isquémicos a corto plazo. Así, en el año 2000 (año de su publicación) confirió un avance significativo ya que permitía identificar aquellos pacientes de alto riesgo que se podía beneficiar de una estrategia invasiva temprana y de un tratamiento antitrombótico más intensivo (Figura 6) (23). Sin embargo, actualmente, su utilización se ha visto reducida tras ser desplazado por la escala GRACE.

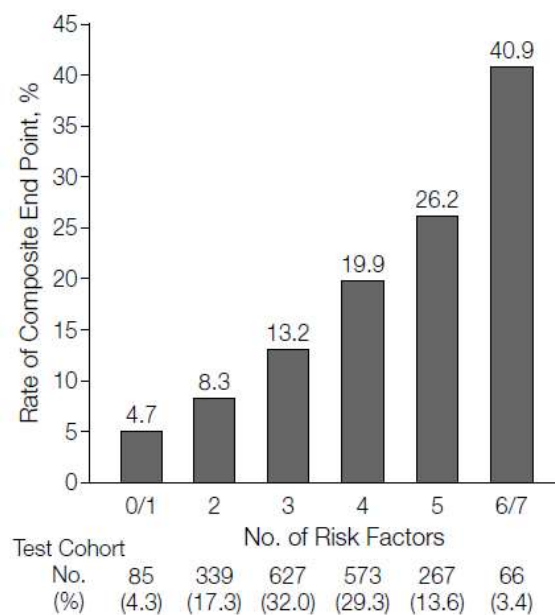


Figura 6. Escala de riesgo TIMI. Ratio del evento compuesto (mortalidad total, IAM e isquemia severa que requiera revascularización) según la puntuación de la escala TIMI (23).

La escala GRACE, a diferencia de la escala TIMI, si incluía todos los tipos de síndrome coronario agudo y se basa en la edad, frecuencia cardíaca, tensión arterial sistólica, creatinina, clasificación Killip, la presencia de paro cardíaco al ingreso, la presencia de desviación del ST o la presencia de marcadores de daño miocárdico elevados. Inicialmente, la escala GRACE, fue desarrollada para la predicción de la mortalidad intrahospitalaria. Así, en una cohorte de 11389 pacientes incluidos en los años 1999 – 2001 se validó la escala GRACE con una buena predicción de la mortalidad intrahospitalaria (estadístico C de 0,83). Sin embargo, es necesario destacar que solo el 15,2% de la cohorte recibió tratamiento de reperfusión (24). Posteriormente se validó la escala GRACE para la predicción de la mortalidad a los 6 meses desde el ingreso y el alta hospitalaria (25,26) manteniendo una buena capacidad predictiva (estadístico C de 0,79). Y, finalmente, se demostró que la escala GRACE es igualmente eficaz para determinar el pronóstico a 5 años (Figura 7) (21). Por otro lado, durante este tiempo, se diseñó una versión 2.0 de la escala GRACE que contiene estimaciones un poco más precisas de las probabilidad de muerte. La versión 2.0, a diferencia de la 1.0, en lugar de convertir las estimaciones del modelo en un sistema de puntos y usar intervalos para variables continuas como la edad utiliza directamente las propias estimaciones del modelo para calcular el riesgo (27).

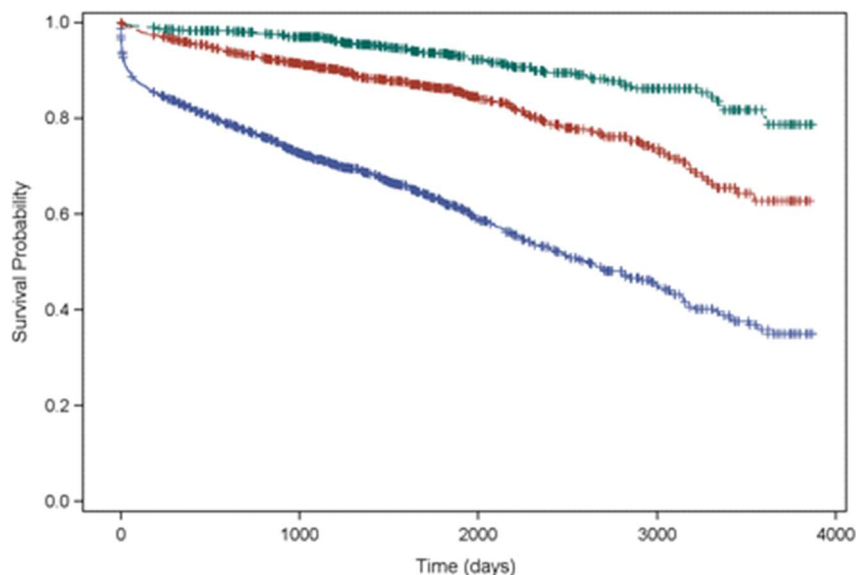


Figura 7. Supervivencia de acuerdo la escala GRACE. La línea verde indica riesgo bajo, la roja riesgo intermedio y la azul riesgo alto (21).

INTRODUCCIÓN

La escala GRACE se validó en pacientes ingresados hace ya 15-21 años cuando no se disponía tan ampliamente del tratamiento intensivo que hoy si disponemos. Sin embargo, continúa teniendo validez y está incluida en las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología. De hecho, se continúa recomendando su uso en pacientes con SCASEST para la estratificación del riesgo con una recomendación clase IIa y nivel de evidencia B. Además, se recomienda una estrategia invasiva precoz (<24h) en aquellos pacientes con un GRACE > 140 puntos con una recomendación clase I y nivel de evidencia A (7).

1.6. Definición de biomarcador

Actualmente el uso de biomarcadores en medicina es tan común que no se entiende la práctica de cualquiera de sus especialidades ni la investigación médica sin que los biomarcadores tengan una especial relevancia. A pesar de que los biomarcadores son esenciales tanto en la práctica médica como en la investigación continúa habiendo cierta confusión en su terminología y en los conceptos fundamentales para su uso(28). Por dicho motivo, a finales del siglo XX e inicios del siglo XXI la Food and Drug Administration y la National Institutes of Health de Estados Unidos propusieron una definición para biomarcador(29). Posteriormente, en un esfuerzo por armonizar la terminología relacionada con los biomarcadores crearon un grupo de trabajo que acabó publicando en 2016 el recurso BEST (Biomarkers, EndpointS and other Tools) que es un glosario de términos y usos de los biomarcadores. Así, en este grupo de trabajo se definió biomarcador como “una característica definida que es medida objetivamente y evaluada como indicador de procesos biológicos normales, procesos patógenos o respuestas a una exposición o intervención, incluidas las intervenciones terapéuticas”(30).

Existen diferentes tipos de biomarcadores como son los biomarcadores de tipo molecular, histológico, radiográfico o fisiológico. Como ejemplos de estos tipos de biomarcadores tenemos la glucemia a nivel molecular, el tamaño de tumor pulmonar a nivel radiográfico y la tensión arterial a nivel fisiológico. Por otro lado, se ha clasificado a los biomarcadores en función de su utilidad principal. No obstante, la clasificación

suele ser difícil puesto que un biomarcador puede emplearse para varias utilidades a la vez. Además, la definición de los diferentes grupos de biomarcadores en función de su utilidad presenta, en ocasiones, superposición entre grupos. A continuación se exponen los diferentes grupos y ejemplos de usos(30,31):

-Diagnóstico: diferentes entidades clínicas no podrían ser diagnosticadas sin el uso de biomarcadores. Por ejemplo, en el caso del IAM la presencia de una concentración de troponina elevada en sangre es condición necesaria para establecer el diagnóstico de IAM.

-Monitorización: cuando un biomarcador se puede medir de forma seriada para determinar el estado de una enfermedad o para detectar el efecto de una exposición médica o ambiental hablamos de un biomarcador de monitorización. Así, la presión arterial, la saturación de oxígeno y la frecuencia cardíaca son ejemplos de biomarcadores de uso sistemático en los hospitales para monitorizar el estado clínico del paciente.

-Respuesta farmacodinámica: cuando el nivel del biomarcador cambia en respuesta a un fármaco o un agente externo se puede denominar biomarcador de respuesta farmacodinámica. Por ejemplo, la hemoglobina glicosilada baja en respuesta al tratamiento con antidiabéticos o la tensión arterial disminuye al iniciar tratamiento con captopril.

-Predictivo: son biomarcadores predictivos aquellos que predicen, por su presencia o evolución temporal, que un paciente experimente una evolución favorable o desfavorable a un tratamiento o intervención. Así, las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo tendrán una respuesta favorable al tratamiento con trastuzumab.

-Pronóstico: un biomarcador pronóstico se utiliza para identificar la probabilidad de que un paciente presente un evento clínico adverso, una progresión de la enfermedad o una recurrencia de esta. Por ejemplo, aquellos pacientes que acuden a urgencias y presentan una determinación de troponina cardíaca elevada presentan con mayor frecuencia eventos clínicos adversos independientemente del motivo de consulta. Estos biomarcadores se diferencian de los biomarcadores de susceptibilidad / riesgo para diferenciar la transición entre paciente sano y enfermo.

INTRODUCCIÓN

En ocasiones puede ser difícil diferenciar entre biomarcador pronóstico y predictivo. El biomarcador pronóstico nos transmite los eventos que presentará un paciente enfrente de una determinada enfermedad y el biomarcador predictivo nos informará sobre cómo responderá a una determinada terapia. Por ejemplo, la desviación del segmento ST en el electrocardiograma es un importante biomarcador pronóstico ya que tanto el ascenso como el descenso del segmento ST confiere peor pronóstico que la ausencia de desviación. Sin embargo, la dirección de la desviación se comportará como biomarcador predictivo puesto que nos informa sobre la respuesta al tratamiento fibrinolítico. Así, el ascenso del segmento ST nos aportaría respuesta al tratamiento fibrinolítico mientras que es descenso del segmento ST no daría lugar a dicha respuesta.

-Seguridad: un biomarcador de seguridad se mide antes y después de una exposición a un tratamiento o intervención médica. Así, podemos determinar si existe la presencia de un efecto tóxico o nocivo e, incluso, determinar su extensión. En muchos aspectos clínicos es esencial controlar el hemograma, la función hepática, la función renal o incluso la toxicidad cardiovascular. Por ejemplo, tras realizar una cirugía mayor controlamos el nivel de hemoglobina para determinar si existe o no sangrado. Además, verificamos la función hepática tras el inicio de estatinas y la función renal tras iniciar antagonistas del receptor mineralcorticoide. Inclusive comprobamos la ausencia de afectación cardiovascular al medir el intervalo QT tras iniciar tratamiento con sotalol.

-Susceptibilidad / riesgo: corresponde a un biomarcador que indica el potencial de padecer una enfermedad cuando está aún no se ha desarrollado. El concepto es similar al de biomarcador pronóstico, pero con la diferencia que aquí aún no se ha establecido la enfermedad. Son biomarcadores esenciales en prevención primaria y muchos de ellos forman parte de escalas de riesgo. Por ejemplo, la escala de riesgo SCORE utiliza tanto la concentración de colesterol total como la presión arterial sistólica para determinar el riesgo a 10 años de padecer un evento cardiovascular fatal.

El biomarcador ideal sería aquel fácil de medir, altamente reproducible, con alta sensibilidad y especificidad, específico de un órgano, coste-efectivo, fácilmente interpretable y presente en muestras fácilmente de obtener (por ejemplo, sangre, orina, saliva, etc). Además, tiene que haber sido validado clínicamente para corroborar que el biomarcador aporta información relevante.

1.7. Biomarcadores pronósticos de los síndromes coronarios agudos de uso rutinario

-Troponina cardíaca

El complejo troponina juega un papel significativo en la regulación de la contracción muscular. El complejo está compuesto por tres subunidades: la troponina C que se une con el Ca^{2+} , la troponina I que se une a la actina e inhibe la interacción actina-miosina y troponina T que se une a tropomiosina uniendo así el complejo troponina al filamento delgado y, por tanto, regula la contracción de los cardiomiocitos. La troponina C se encuentra tanto en el músculo esquelético como en el músculo miocárdico. Las isoformas de troponina T e I son altamente específicas y sensibles a los miocitos cardíacos y, por tanto, se conocen como troponinas cardíacas. De hecho, se sabe que las troponinas cardíacas son más sensibles y específicas de lesión de los cardiomiocitos que la isoenzima MB de creatina quinasa y mioglobina (32).

A parte del uso necesario para poder establecer el diagnóstico de IAM, las troponinas cardíacas también aportan valor pronóstico tanto a corto como a largo plazo (33,34). De hecho, las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología recomiendan la seriación de troponinas cardíacas en los SCASEST (7). Sin embargo, en pacientes con IAMCEST existen artículos que sugieren que las troponinas cardíacas aportan un valor pronóstico limitado (35).

-Péptidos natriuréticos

El péptido natriurético tipo B y la porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B se secretan en respuesta al aumento de la tensión de la pared cardíaca. El péptido natriurético tipo B se une a los receptores celulares que los activa y provoca una cascada de reacciones que provocaran vasodilatación, inhibición del sistema renina angiotensina aldosterona y natriuresis. Los péptidos natriuréticos se utilizan principalmente para el diagnóstico de la descompensación en la insuficiencia cardíaca aguda y para monitorizar la eficacia terapéutica en pacientes con insuficiencia cardíaca. Sin embargo, los péptidos natriuréticos también pueden utilizarse para el pronóstico en pacientes con síndrome coronario agudo ya que se han asociado con el riesgo de muerte (Figura 8), insuficiencia

INTRODUCCIÓN

cardíaca aguda e incluso con la fibrilación auricular y aportan información pronóstica más allá de la troponina cardíaca e, incluso, la escala GRACE (36–39).

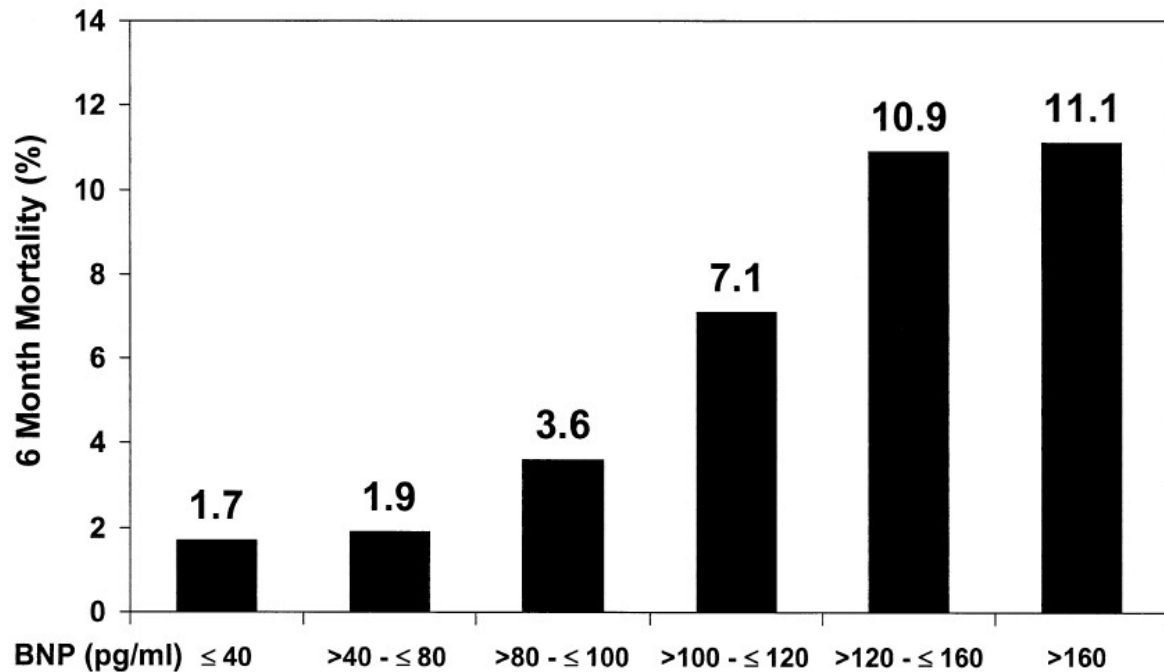


Figura 8. Riesgo de mortalidad estratificado por nivel de péptido natriurético tipo B (BNP) en pacientes con SCASEST tras un seguimiento de 6 meses (38).

1.8. Otros biomarcadores pronósticos de los síndromes coronarios agudos

-Proteína C reactiva de alta sensibilidad

La inflamación juega un papel fundamental en todas las fases de la aterosclerosis y, por consiguiente, en la obstrucción coronaria y el IAM. La proteína C reactiva se considera un reactante de fase aguda y un marcador inflamatorio inespecífico. La proteína C reactiva es capaz de predecir el IAM, el ictus, la enfermedad arterial periférica y la muerte súbita cardíaca entre personas aparentemente sanas (40). Además, en el contexto de un síndrome coronario agudo, la proteína C reactiva es capaz de predecir la muerte, el IAM y la insuficiencia cardíaca (41).

-Interleucina 6

Al igual que la proteína C reactiva, la interleucina-6, es un biomarcador de inflamación y está relacionado con todo el proceso fisiopatológico de la arteriosclerosis. En el contexto de un síndrome coronario agudo la interleucina-6 se eleva y, de hecho, los pacientes con mayores elevaciones de interleucina-6 en el contexto de un síndrome coronario agudo se han relacionado con eventos adversos en el seguimiento (42).

-Galectina 3

La Galectina-3 tiene un papel destacado en la inflamación crónica y se ha implicado en el desarrollo de diversas patologías, incluidas las cardiopatías. La Galectina-3 se ha asociado a la dilatación del ventrículo izquierdo y se ha mostrado como un biomarcador pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca. Además, se ha asociado a la formación, desestabilización y ruptura de la placa aterosclerótica. Y, en pacientes con síndrome coronario agudo, se ha asociado con eventos adversos en el seguimiento, sobre todo con la disfunción ventricular y la incidencia de insuficiencia cardíaca (43,44).

-Copeptina

La copeptina es un péptido glicosilado de 39 aminoácidos que forma la parte C-terminal de la prohormona vasopresina. La copeptina se ha utilizado juntamente con las troponinas cardíacas para descartar con mayor seguridad la presencia de un IAM de forma rápida. Además de su función diagnóstica, la copeptina se ha identificado como un predictor independiente de mortalidad total en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. Asimismo, en el contexto de un síndrome coronario agudo, la copeptina se ha asociado con la mortalidad (45,46).

-Pro-adrenomedulina regional media

La adrenomedulina es un potente vasodilatador sintetizado en la médula suprarrenal, las células endoteliales, el corazón y otros lugares en respuesta a la sobrecarga de presión y volumen. La pro-adrenomedulina regional media se ha identificado como un biomarcador prometedor y es capaz de pronosticar la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca isquémica. Además, las concentraciones plasmáticas elevadas de la pro-adrenomedulina regional media están fuertemente

INTRODUCCIÓN

asociadas con factores de riesgo cardiovascular clásicos y la cardiopatía isquémica e incluso se ha identificado como biomarcador pronóstico de mortalidad e insuficiencia cardíaca en el contexto de un síndrome coronario agudo (47,48).

-Proteína plasmática A asociada al embarazo

La proteína plasmática A asociada al embarazo es una metaloproteinasa, originalmente identificada en mujeres embarazadas, que induce la activación del factor de crecimiento derivado de la insulina 1 que a su vez promueve la inflamación y absorción de lípidos que pueden contribuir a la aterogénesis e inestabilidad de la placa. Diversos estudios han relacionado la concentración de proteína plasmática A asociada al embarazo con eventos isquémicos recurrentes y mortalidad en pacientes con síndrome coronario agudo (Figura 9) (49,50).

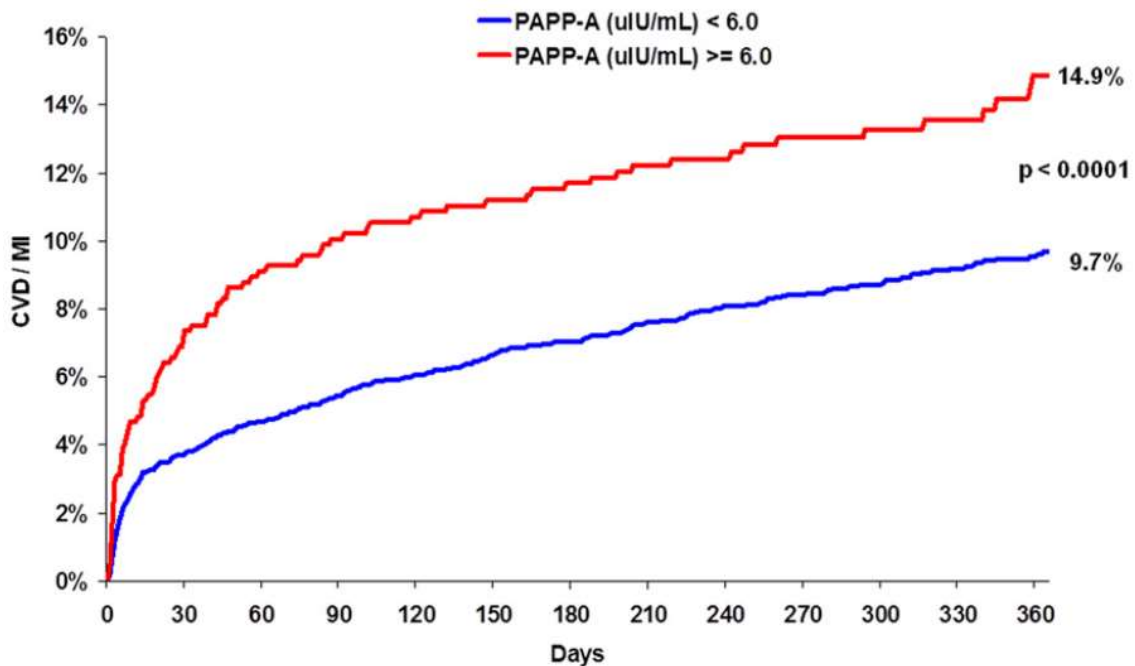


Figura 9. Incidencia de muerte cardiovascular (CVD) o infarto de miocardio (MI) en función de la concentración de proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) en pacientes con síndrome coronario agudo (50).

- Supresión soluble de tumorigenicidad (sST2)

La proteína de supresión de tumorigenicidad 2 (ST2) es miembro de la familia de receptores de interleucina-1 con dos formas: la forma transmembrana y la forma soluble. La ST2 ha demostrado tener una alta expresión en pacientes con IAM y a concentraciones elevadas es un predictor de eventos cardíacos adversos. Además, los niveles séricos elevados de ST2 se correlacionan positivamente con la interleucina-33 y los péptidos natriuréticos y todos estos biomarcadores son predictores independientes de eventos cardíacos adversos mayores (MACE; por sus siglas en inglés de major adverse cardiovascular events) en pacientes con IAM en los que se realizó intervencionismo coronario percutáneo. Además, ST2 es capaz de aportar información pronóstica relevante en pacientes con insuficiencia cardíaca (45,51).

1.9. Stromal cell derived factor 1

Durante el síndrome coronario agudo se produce daño celular e incluso muerte celular de los cardiomiocitos. Este proceso activa una respuesta inflamatoria que induce la producción de citocinas y otras vías de señalización que atraen a los leucocitos (en especial a los neutrófilos y los macrófagos) hacia el tejido dañado. Así, se produce la limpieza de los detritos celulares y de la matriz extracelular mientras se van activando las vías de señalización que conducirán a la reparación del tejido(52). En este escenario Stromal cell derived factor 1 (SDF-1; también conocido como CXCL-12), y sus receptores CXCR4 y CXCR7, juegan un papel importante(53). SDF-1 es una quimiocina de la familia CXC (contiene la secuencia Cys-X-Cys en su extremo-C terminal) que se expresa en cardiomiocitos, fibroblastos, células endoteliales, células de musculo liso, plaquetas y leucocitos(54,55). Tiene dos receptores conocidos: el receptor CXCR4 y, el de mayor afinidad, CXCR7 (también conocido como ACKR3) ambos receptores tipo 7 dominios transmembrana acoplados a proteína G(56). SDF-1 se expresa en diferentes tejidos en respuesta a la hipoxia celular a través de la activación del factor inducible por la hipoxia-1(54,57). De hecho, la expresión de SDF-1 en el miocardio se aumenta tras sufrir un IAM(55). En estos tejidos isquémicos SDF-1 actúa como un agente quimiotático para

INTRODUCCIÓN

células progenitoras hematopoyéticas creando así un ambiente favorable para la reparación celular(58).

Por todo esto se pensó que SDF-1 podría tener un papel significativo en la reparación miocárdica tras un IAM y se llevaron a cabo diversos estudios experimentales, principalmente en animales, para probar esta teoría. Estos estudios demostraron que SDF-1 producía unos efectos beneficiosos en el proceso reparativo del corazón tras un IAM(55,59). Además, se publicó que unos niveles altos de SDF-1 en el miocardio isquémico conducía a una mejoría de la función cardíaca(59,60). Sin embargo, los estudios clínicos en humanos con síndrome coronario agudo correlacionaban las concentraciones elevadas de SDF-1 con un peor pronóstico a corto plazo(61,62). Por tanto, parece haber información, a priori, discordante entre los estudios y una falta de estudios clínicos con seguimiento a largo plazo.

1.10. GDF-15

El factor de crecimiento diferenciado 15 (GDF-15; por sus siglas en inglés de Growth Differentiation Factor-15) es un miembro de la superfamilia de citoquinas del factor de crecimiento transformante- β (63) que parece participar en la regulación del peso corporal y la ingesta de alimentos actuando a través de la familia de factores neurotróficos derivados de la línea de célula glial (64,65). En condiciones fisiológicas, GDF-15 se expresa débilmente en una amplia variedad de células y tejidos, excepto en la placenta, donde se produce y secreta en grandes cantidades (66). Sin embargo, la expresión de GDF-15 aumenta en el miocardio, la placa arterioesclerótica y otros tejidos como resultado de la inflamación, el estrés oxidativo y la lesión tisular (67,68). En modelos experimentales con animales GDF-15 protege del daño cardíaco por su efecto protector contra la inflamación, la apoptosis y la hipertrofia (69–71). Así y todo, el significado biológico del aumento de GDF-15 en el corazón humano sigue sin estar claro debido a la falta de conocimiento de las vías de señalización que impulsa sus acciones (72).

En humanos, se ha observado una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y mayor incidencia de morbilidad cardiovascular en aquellos

sujetos con concentraciones circulantes de GDF-15 elevadas (73–77). En el contexto de un síndrome coronario agudo la presencia de niveles elevados de GDF-15 fue predictor de mortalidad por cualquier causa, IAM, insuficiencia cardíaca y sangrado mayor no relacionado con cirugía de bypass aortocoronario en el seguimiento a corto plazo (78–83) pero con datos limitado a largo plazo (84,85). De hecho, este escenario ha sido recogido en un reciente metanálisis (86) en el que muy pocos estudios proporcionan resultados a largo plazo. Además, sólo dos estudios aportaron datos sobre la incidencia de insuficiencia cardíaca en un seguimiento de dos años y con alta heterogeneidad entre ellos.

1.11. SUPAR

El receptor soluble del activador de plasminógeno tipo uroquinasa (suPAR; por sus siglas en inglés de soluble urokinase plasminogen activator receptor) es un biomarcador de inflamación de bajo grado liberado a la circulación sanguínea por la escisión de uPAR (87,88). uPAR es una proteína ligada a la membrana celular que se expresa en varios tipos de células tales como células inflamatorias, células endoteliales, células del músculo liso o los podocitos (88–90). Este receptor, tanto en su forma unida a la membrana y como en su forma soluble, se ha relacionado con la vía de activación del plasminógeno, la señalización celular a través de integrinas, la adhesión celular, la migración y la proliferación celular (88,90). De hecho, estos mecanismos se han relacionado con la aterogénesis, la progresión de la aterosclerosis y la desestabilización de la placa (91,92). Además, suPAR está involucrado en la patogenia de la enfermedad renal ya que concentraciones elevadas de suPAR se han asociado con una mayor incidencia de enfermedad renal crónica y con la disminución de la función renal (93). Como biomarcador pronóstico suPAR se ha relacionado con el cáncer, las enfermedades cardiovasculares y la mortalidad por todas las causas en poblaciones presuntamente sanas (94–97). Además, en pacientes afectados por una patología aguda, por enfermedad renal crónica o por enfermedad cardiovascular las concentraciones elevadas de suPAR también se han relacionado con resultados adversos (98–101). Sin embargo, hay información limitada sobre el valor pronóstico a largo plazo de suPAR en el contexto de un síndrome coronario agudo (98).

2. HIPÓTESIS

Hipótesis fundamental

La detección de concentraciones plasmáticas elevadas de SDF-1, GDF-15 o suPAR en pacientes ingresados por síndrome coronario agudo favorece la identificación de sujetos con mayor riesgo de mortalidad por cualquier causa durante un seguimiento a largo plazo.

Hipótesis secundarias

Los pacientes ingresados por síndrome coronario agudo que tienen niveles plasmáticos elevados de SDF-1, GDF-15 o suPAR presenta mayor riesgo de MACE durante un seguimiento a largo plazo.

Al ingreso por síndrome coronario agudo aquellos sujetos que presentan concentraciones plasmáticas elevadas de SDF-1, GDF-15 o suPAR experimentan con mayor frecuencia nuevos episodios de IAM durante un seguimiento a largo plazo.

La detección niveles plasmáticas elevados de SDF-1, GDF-15 o suPAR en pacientes ingresados por síndrome coronario agudo permite identificar aquellos pacientes con mayor riesgo de sufrir insuficiencia cardíaca durante un seguimiento a largo plazo.

3. OBJETIVOS

Objetivo principal

Analizar la capacidad de SDF-1, GDF-15 y suPAR para pronosticar la mortalidad a largo plazo en pacientes que ingresan por un síndrome coronario agudo.

Objetivos secundarios

1. En el contexto de un síndrome coronario agudo, evaluar la información pronóstica que aporta SDF-1, GDF-15 y suPAR para predecir la ocurrencia de MACE tras un seguimiento a largo plazo.
2. Determinar si las concentraciones plasmáticas de SDF-1, GDF-15 y suPAR durante un síndrome coronario agudo permiten pronosticar, a largo plazo, el reingreso por IAM.
3. Analizar el valor de SDF-1, GDF-15 y suPAR como biomarcador pronóstico a largo plazo de insuficiencia cardíaca en pacientes ingresados por un síndrome coronario agudo.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Población y metodología del estudio

Los tres trabajos presentados se caracterizan por ser estudios observacionales y retrospectivos que incluyeron de forma consecutiva pacientes ingresados en el Hospital Universitario Joan XXIII por síndrome coronario agudo y a quienes se les realizó una coronariografía. El primero de los trabajos incluyó a pacientes en el periodo comprendido entre enero 2011 y mayo 2013. Los dos estudios restantes incluyeron pacientes entre enero 2011 y diciembre de 2014.

El diagnóstico de IAM se realizó de acuerdo con la Definición Universal de infarto de miocardio de 2012(102). Siguiendo las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología, la angina inestable se definió como la presencia de síntomas compatibles con síndrome coronario agudo en reposo o con un mínimo esfuerzo en ausencia de necrosis de cardiomiocitos(103). Para clasificar y tratar a los pacientes con angina inestable, IAMSEST e IAMCEST también se utilizaron los criterios propuestos por las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología. Por tanto, solo fueron incluidos pacientes con IAM tipo 1 y se excluyeron a los sujetos con otro tipo de IAM según los criterios de la Definición Universal de infarto de miocardio. Además, se excluyeron aquellos pacientes extranjeros en los fuera imposible realizar un seguimiento ulterior.

Durante el ingreso hospitalario se recogieron los datos demográficos, los factores de riesgo cardiovascular, los antecedentes médicos, el tratamiento ambulatorio, los síntomas previos y los hallazgos clínicos en el ingreso (exploración física, datos analíticos, características de la anatomía coronaria, fracción de eyección del ventrículo izquierdo y diagnóstico al alta hospitalaria).

El filtrado glomerular estimado se calculó con el valor al ingreso de la creatinina sérica utilizando la fórmula Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration y se definió la presencia de insuficiencia renal si el filtrado glomerular estimado era inferior a 60 mL/min/1.73m². Las determinaciones de troponina I cardíaca se realizaron mediante técnica de inmunoensayo (Troponin I-Ultra, Advia Centaur, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany). Como describe el fabricante el límite inferior de detección es de 0,006 µg/L, el percentil 99 de referencia es 0,040 µg/L y puede ser

MATERIAL Y MÉTODOS

detectada hasta 50 µg/L (con un coeficiente de variación del 8%). La fracción de eyección del ventrículo izquierdo se calculó 24-48 horas antes del alta hospitalaria utilizando el método de Simpson. Se definió una fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 40% como reducida en grado moderado-severo. Se consideró estenosis significativa de tres vasos si existían obstrucciones superiores al 70% en las tres arterias coronarias principales. El Syntax Score I fue calculado por un cardiólogo intervencionista utilizando la calculadora del Syntax Score. Se estableció un Syntax Score moderado o alto si la puntuación Syntax Score era mayor o igual a 23 puntos. Además, se calculó el score GRACE 1.0 y se definió una puntuación moderada-alta si presentaban una puntuación mayor o igual a 100 en pacientes con IAMCEST y mayor o igual a 89 en el resto de los pacientes.

4.2. Determinación de SDF-1, GDF15 y suPAR

Se recogieron muestras sanguíneas en tubos de EDTA durante la realización de la coronariografía. Posteriormente las muestras fueron procesadas en el Biobanco del Instituto de Investigación Sanitaria Pere Virgili del Hospital Universitario Joan XXIII. Se centrifugaron las muestras sanguíneas obteniendo el plasma y este se almacenó en alícuotas que se conservaron a -80°C hasta su posterior análisis. Para realizar la determinación de los biomarcadores se descongelaron las alícuotas, así todas las alícuotas fueron congeladas y descongeladas en una única ocasión. Las concentraciones de los diferentes biomarcadores se analizaron de la siguiente manera:

• SDF-1

Las concentraciones plasmáticas de SDF-1 se determinaron mediante técnica ELISA (Human CXCL12/SDF1 α Quantikine ELISA SixPak, R&D Systems, MN, USA). Según la descripción del fabricante, el límite inferior de detección es de 18 pg/mL. Los coeficientes de variación intraensayo e interensayo fueron 4,2% y 4,1% respectivamente.

• **GDF-15**

Los niveles plasmáticos de GDF-15 se analizaron mediante técnica ELISA (Elecys GDF-15, Roche Diagnostics, Basel, Switzerland). Según la información técnica del fabricante el límite inferior de detección es de 400ng/L y el límite superior de 20000ng/L. El coeficiente de variación intraensayo e interensayo fueron <0,9% y <2,3%, respectivamente.

• **suPAR**

Las concentraciones plasmáticas de suPAR se determinaron mediante técnica ELISA (suPARnostic AUTO Flex ELISA; ViroGates, Birkerød, Denmark). Según las especificaciones técnicas del fabricante el límite inferior de detección es de 0,1 ng/mL y el coeficiente de variación intra e interensayo fue de 2,8% y 9,2% respectivamente.

Asimismo, durante todo el proceso de determinación de los biomarcadores, los investigadores desconocían las variables clínicas y de seguimiento de los pacientes para asegurar una obtención de los valores plasmáticos ciegos a cualquier otra variable de estudio.

4.3. Seguimiento y variable de resultado principal

En los tres estudios se realizó un seguimiento a largo plazo. Específicamente, en el primer estudio un seguimiento máximo de 5 años y en el segundo y tercer estudio un seguimiento máximo de 6,5 años. La mortalidad y los reingresos hospitalarios se identificaron mediante la revisión de los registros médicos electrónicos o bien mediante contacto telefónico. Para reducir sesgos el investigador que realizó la adjudicación de los eventos durante el seguimiento desconocía los resultados analíticos de los biomarcadores.

En el primer estudio, la variable de resultado principal fue la mortalidad por cualquier causa. También se analizó un combinado de eventos adversos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores (MACCE; por sus siglas en inglés de major adverse cardiovascular and cerebrovascular events) formado por la mortalidad por

MATERIAL Y MÉTODOS

cualquier causa, el reingreso por IAM y el reingreso por ictus. Asimismo, se estudiaron los eventos del compuesto de forma individualmente.

En el segundo y tercer estudio, la variable de resultado principal también fue la mortalidad por cualquier causa. Además, se evaluó el reingreso por IAM y, por otro lado, el reingreso por insuficiencia cardíaca. Con las tres variables analizadas (mortalidad total, IAM e insuficiencia cardíaca) se formó y analizó un compuesto MACE.

4.4. Análisis estadístico

En todos los estudios las variables categóricas se expresaron en números y porcentajes y las variables continuas en medianas y rangos intercuartiles. En las comparaciones de las variables categóricas se utilizó la prueba del Ji cuadrado mientras que para las variables continuas se realizó la prueba de Kruskal-Wallis. Para estudiar la relación entre las concentraciones de los biomarcadores y los eventos a largo plazo se categorizó la población de estudio de la siguiente manera:

• Primer estudio

En el primer estudio se categorizó la población por terciles de SDF-1. Como los pacientes del primer y segundo tercil presentaban características basales y eventos a largo plazo similares se decidió comparar el tercer tercil ($SDF-1 \geq 3315,545$ pg/ml) respecto el combinado del primer y segundo tercil ($SDF-1 < 3315,545$ pg/ml).

• Segundo estudio

En el segundo estudio se agrupó a la población según la concentración de GDF-15 en tres grupos de riesgo propuesto en publicaciones previas. Por tanto, se define un grupo de baja concentración ($GDF-15 < 1200$ ng/L), un grupo intermedio ($GDF-15 1200 - 1800$ ng/L) y otro de concentración elevada ($GDF-15 > 1800$ ng/L).

• Tercer estudio

En el tercer estudio se buscó el punto de corte óptimo de suPAR para la muerte por todas las causas (índice de Youden) mediante el análisis de curva la característica operativa del receptor (ROC; de sus siglas en inglés de receiver operating characteristic)

y, posteriormente, se dividió la población de estudio en dos grupos alrededor de dicho punto de corte. Así, se estableció un grupo con baja concentración de suPAR (< 2,6 ng/mL) y otro de alta concentración ($\geq 2,6$ ng/mL).

El análisis de supervivencia se realizó con el método de Kaplan-Meier y la comparación entre grupos mediante el log-rank test. Para determinar si las diferentes concentraciones de los biomarcadores se asociaban con los eventos adversos en el seguimiento se analizó mediante regresión de Cox tanto univariable como multivariable. En el análisis multivariable se utilizaron todas aquellas variables relevantes a nivel clínico y las variables que presentaron significación estadística en el análisis univariante. Para el estudio de los eventos de IAM, insuficiencia cardíaca e ictus se realizó un análisis de riesgo competitivo mediante el método de Gray y se incluyó el evento de mortalidad como riesgo competitivo. Finalmente, para estimar la capacidad de mejora en la predicción de la mortalidad por cualquier causa a largo plazo se construyó un modelo clínico y se analizó su capacidad predictiva antes y después de añadir el biomarcador mediante el análisis de la curva ROC y la mejoría de la reclasificación y la discriminación (mediante el método descrito por Pencina et al.).

Todos los análisis estadísticos fueron realizados mediante el programa estadístico STATA 14.2 (StataCorp, College Station, Texas, USA) y se consideró una diferencia estadísticamente significativa si $p < 0,05$.

4.5. Consideraciones éticas

Todos los estudios fueron aprobados por el comité ético local y cumplieron con los preceptos de la Declaración de Helsinki. Además, todos los pacientes dieron consentimiento escrito para la participación en dichos estudios.

5. RESULTADOS

5.1. Primer studio

Stromal cell derived factor-1 and long-term prognosis in acute coronary syndrome

Peiró ÓM, Farré N, Cediél G, Bonet G, Rojas S, Quintern V, et al. *Biomark Med.* 2019;13(14):1187-1198.

RESULTADOS

Research Article

For reprint orders, please contact: reprints@futuremedicine.com

Biomarkers in Medicine



Stromal cell derived factor-1 and long-term prognosis in acute coronary syndrome

Óscar M Peiró^{1,2} , Nuria Farré^{3,4,5}, German Cediell⁶, Gil Bonet^{1,2}, Sergio Rojas^{1,2}, Verónica Quintern^{1,2} & Alfredo Bardají^{*1,2}

¹Department of Cardiology, Joan XXIII University Hospital, Tarragona, Spain

²Pere Virgili Health Research Institute, Rovira i Virgili University, Tarragona, Spain

³Heart Failure Unit, Department of Cardiology, Hospital del Mar, Barcelona, Spain

⁴Heart Diseases Biomedical Research Group, IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona, Spain

⁵Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

⁶Heart Institute, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain

*Author for correspondence: Tel.: +977 29 58 34; Fax: +977 29 58 59; abardaji.hj23.ics@gencat.cat

Aim: To explore long-term prognostic value of SDF-1 in acute coronary syndrome (ACS). **Materials & methods:** We included 254 patients with ACS. Plasma SDF-1 was measured and patients were classified into tertiles of SDF-1. **Results:** Multivariate analysis showed third tertile of SDF-1 as an independent predictor of all-cause death (HR: 2.5; 95% CI: 1.2–5.2; $p = 0.011$) and the composite of major adverse cardiovascular and cerebrovascular events (HR: 1.8; 95% CI: 1.1–3.1; $p = 0.031$). SDF-1 added to a clinical model can improve all-cause death prediction (net reclassification improvement 0.362; 95% CI: 0.423–0.681; $p = 0.027$). **Conclusion:** SDF-1 is an independent predictor of all-cause mortality and major adverse cardiovascular and cerebrovascular events in long-term follow-up of patients with ACS and adds prognostic information beyond traditional cardiovascular risks factors.

First draft submitted: 31 March 2019; Accepted for publication: 11 July 2019; Published online: 27 September 2019

Keywords: acute coronary syndrome • biomarker • heart failure • long-term • myocardial infarction • NSTEMI • prognosis • STEMI • stromal cell derived factor-1 • unstable angina

Biomarkers play a critical role in diagnostic, prognostication and decision-making in cardiovascular medicine. Beyond the established prognostic value of cardiac troponin in the setting of acute coronary syndrome (ACS), there is an intense search for cardiovascular biomarkers that might add to the prognostic information obtained from troponin.

Cardiomyocyte injury and death generate an inflammatory response that induces the production of cytokines, chemokines and other inflammatory signals, which recruit leukocytes (especially neutrophils and macrophages) to the damaged tissue. This leads to the clearance of cellular and matrix detritus while reparative pathways are activated [1]. In this setting SDF-1 (also known as CXCL-12), and its receptors CXCR4 and CXCR7 play an important role [2]. SDF-1 is a CXC chemokine expressed in several tissues in response to hypoxia through activation of hypoxia-induced factor-1 [3,4]. In fact, SDF-1 expression is upregulated in the heart after myocardial infarction [5]. In those ischemic tissues, SDF-1 acts as a chemoattractant for hematopoietic cells and creates a stem cell-attracting environment [6]. Based on these data, experimental studies have been performed to prove the regenerative role of SDF-1 in the heart by attracting stem cells. These studies have shown that SDF-1 exerts beneficial effects on the reparative process after myocardial infarction [5,7]. In addition, it has been reported that high SDF-1 levels in ischemic myocardium leads to improved myocardial function [7,8]. However, there are discordant data about the role of SDF-1 in ischemic heart disease and a lack of reports on long-term prognosis. Some clinical follow-up studies correlate high levels of SDF-1 in ACS [9,10] with adverse short-term prognosis. Therefore, the aim of our study was to analyze the influence of SDF-1 on the long-term prognosis in patients admitted with ACS.

Future
Medicine

Materials & methods

Study setting

The Joan XXIII University Hospital is a tertiary hospital located in South Europe (Tarragona, Spain). The Biobank of the Pere Virgili Health Research Institute, registered in the National Biobank Network, processes, stores and manages human biological samples from the Joan XXIII University Hospital.

Study population

We included patients with ACS admitted to our hospital from January 2011 to May 2013, who underwent a coronary angiography. Acute myocardial infarction was diagnosed according to the current universal definition of myocardial infarction [11]. Following the European Society of Cardiology Guidelines, unstable angina was defined as the presence of ACS symptoms at rest or with minimal exertion in the absence of cardiomyocyte necrosis [12]. To classify and treat the study patients in ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI), non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) and unstable angina, we also used the current European Society of Cardiology guidelines criteria. We excluded patients who suffered a different type of myocardial infarction than type 1 according to the universal definition of myocardial infarction and those foreign residents that were impossible to follow-up. Hospital Joan XXIII is the only hospital in our region capable of doing angiograms and percutaneous coronary intervention. Hence, many patients were only treated at the hospital during the acute phase and were followed-up by their local cardiologist after discharge. Therefore, most of these patients were not included as they were difficult to follow-up.

During hospital admission, baseline demographics, cardiovascular risks factors, medical history, ambulatory treatment, previous symptoms and clinical characteristics during admission (physical examination, laboratory findings, coronary angiography information, left ventricular ejection fraction [LVEF] and diagnostic at discharge) were collected. The estimated glomerular filtration rate was calculated by using the value of creatinine at admission with the Modification of Diet in Renal Disease study equation. Chronic kidney disease was defined as an estimated glomerular filtration rate of <60 ml/min/1.73 m² [2]. Cardiac troponin I levels were measured by using the same immunoassay (Troponin I-Ultra, Siemens, Advia Centaur, Erlangen, Germany). As described by the manufacturer, the detection upper limit was 50 ng/ml and the lower limit was 0.006 ng/ml. The 99th percentile for normal was 0.039 ng/l or below (coefficient of variation of $<10\%$). LVEF was measured within 24–48 h before discharge by using Simpson's methodology. A moderate to severe reduction of LVEF was defined as LVEF $<40\%$. Significant three vessels stenosis was defined as an obstruction $>70\%$ in the three main coronary arteries. Syntax Score I was calculated by an experienced interventional cardiologist by using the Syntax Score calculator. An intermediate or high SYNTAX Score was defined as a score of 23 or more [13]. Similarly, the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) score was calculated. An intermediate or high GRACE score was defined as a score ≥ 100 in patients with ST-segment myocardial infarction and ≥ 89 in the remaining patients [14]. We also registered deaths and all complications during hospital admission. These complications were defined as worsening of Killip classification, mechanical complication, second (Mobitz II) or third degree auriculoventricular block, stroke, major hemorrhage, new myocardial infarction or cardiac arrest.

SDF-1 analysis

Blood samples were collected into EDTA tubes during coronary angiography from the radial artery. Samples were obtained in a median time of 48 h (interquartile range: 24–96 h). After the sample was centrifuged, plasma aliquots of the sample were stored at -80°C until analysis. Human plasma SDF-1 concentrations were measured by the enzyme-linked immunosorbent assay method (Human CXCL12/SDF1 α Quantikine ELISA SixPak, R&D Systems, MN, USA). As described by the manufacturer, the lower limit of detection was 18 pg/ml. The mean intra-assay and interassay coefficients of variance were 4.2 and 4.1%, respectively.

Follow-up & outcomes

Patients were followed for events for a maximum of 5 years. Deaths and hospital readmissions were identified by telephone interview and/or review of electronic medical records.

The primary outcome of this study was all-cause death. A secondary outcome was the composite of major adverse cardiovascular and cerebrovascular events (MACCEs), which were identified as all-cause death, nonfatal myocardial infarction and stroke. Individual secondary outcomes were nonfatal myocardial infarction, admission for heart failure or stroke.

RESULTADOS

Statistical analysis

Categorical variables are expressed as numbers and percentages, whereas continuous variables are expressed as the median and interquartile range. Comparisons of categorical data were performed with χ^2 tests, whereas numerical data were analyzed with the Kruskal–Wallis test. The optimal SDF-1 cut-off point for receiver operating characteristic (ROC) curves was defined. To study the relationship between SDF-1 and outcomes, SDF-1 was categorized into tertiles. As patients with SDF-1 levels in the first and second tertiles were similar in basal characteristics and outcomes (Supplementary Tables 1–3), we decided to compare patients in the third tertile versus the combined patients of the first and second tertiles. Survival probabilities of SDF-1 tertiles were estimated by the Kaplan–Meier method and compared with the Log-rank test. To determine if the third tertile of SDF-1 was an independent predictor of primary and secondary end points, univariable and multivariable Cox regressions were performed with the backward stepwise procedure. Multivariable Cox regression analyses included the following variables: age, medical history of myocardial infarction, diabetes mellitus, chronic kidney disease, intermediate or high GRACE score, troponin I peak (logarithm transformed), significant three vessels stenosis, LVEF <40% at discharge, discharge diagnostic of NSTEMI, diagnostic of unstable angina and third tertile of SDF-1. The proportional hazards assumption was analyzed by Schoenfeld residuals. Multicollinearity was searched by calculating the variance inflation factor. For heart failure, stroke and myocardial infarction related hospitalization during follow-up, all-cause death was included in all the analyses as a competing risk, and the Gray method was used. Cumulative incidence curves by using the competing risk model were performed. Finally, to estimate the ability of SDF-1 to improve long-term risk prediction of all-cause death beyond to a clinical model, we performed ROC curve analyses and the Hosmer–Lemeshow test. The clinical model includes age, GRACE score and LVEF <40% at discharge, and was compared with the same clinical model adding troponin I peak and the clinical model with SDF-1 (both logarithms transformed). We also calculated the continuous net reclassification improvement. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. STATA 14.2 (StataCorp, College Station, TX, USA) was used for statistical analysis.

Ethics

The study was approved by the local ethical committee and complies with the Declaration of Helsinki. All patients gave written consent for their participation in this study.

Results

Baseline characteristics

A total of 254 patients were included in the study. The median (interquartile range) age was 63.8 (55.4–73.9) years and 67 (26.38%) were female. Of all patients, 61.02% were admitted with NSTEMI, 23.23% with STEMI and 15.75% with unstable angina. The median SDF-1 value was 3025.6 pg/ml and groups of SDF-1 were defined as first tertile (SDF <2798.687 pg/ml), second tertile (SDF \geq 2798.687 pg/ml and SDF <3315.545 pg/ml) and third tertile (SDF \geq 3315.545 pg/ml). Patients with higher values of SDF-1 were associated with older age, hypertension, use of statins and comorbidities such as chronic kidney disease and peripheral arterial disease (Table 1 & Supplementary Table 1). In addition, they were more likely to have atrial fibrillation/flutter, worse Killip–Kimball class and renal impairment at admission. Despite reduction in LVEF <40% and significant three vessels stenosis was increased in patients with higher values of SDF-1, no differences were found in complications and death during hospitalization and discharge diagnostic (Table 2 & Supplementary Table 2).

Primary end point

During 5 years of follow-up (mean follow-up of 4.4 [SD = 1.3] years), 40 patients died. Of those patients, 13 (7.7%) were in the first and second SDF-1 tertiles and 27 (31.8%) were in the third tertile (Figure 1 & Supplementary Table 3). Higher values of SDF-1 were associated with an increased risk of all-cause death (unadjusted hazard ratio [HR]: 4.9; 95% CI: 2.5–9.5; $p < 0.001$). After adjustment for a multivariate Cox regression model, the third tertile of SDF-1 was still independently associated with a higher risk of all-cause death (adjusted HR: 2.5; 95% CI: 1.2–5.2; $p = 0.011$; Table 3). Even more, if we remove patients with LVEF <40%, SDF-1 also was an independent predictor of all-cause death (adjusted HR: 3.4; 95% CI: 1.5–7.8; $p = 0.004$).

Research Article Peiró, Farré, Cediél et al.

Variable	Overall (n = 254)	1 st and 2 nd tertile (n = 169)	3 rd tertile (n = 85)	p-value
Demographics				
Age (years)	63.8 (55.4–73.9)	62.8 (53.7–69.8)	69.6 (58.2–79.1)	<0.001
Male sex	187 (73.6)	127 (75.2)	60 (70.6)	0.436
Cardiovascular risk factors				
Current smoker	86 (33.9)	66 (39.1)	20 (23.5)	0.014
Hypertension	173 (68.1)	106 (62.7)	67 (78.8)	0.009
Diabetes mellitus	99 (39.0)	62 (36.7)	37 (43.5)	0.291
Hypercholesterolemia	149 (58.7)	96 (56.8)	53 (62.4)	0.397
Obesity (BMI ≥ 30 kg/m ²)	63 (27.9)	38 (24.7)	25 (34.7)	0.117
Medical history				
Myocardial infarction	58 (22.8)	33 (19.5)	25 (29.4)	0.077
Heart failure	2 (0.8)	2 (1.2)	0 (0.0)	0.314
Cerebrovascular disease	18 (7.1)	9 (5.3)	9 (10.6)	0.123
Peripheral arterial disease	27 (10.6)	13 (7.7)	14 (16.5)	0.032
Chronic kidney disease	21 (8.3)	5 (3.0)	16 (18.8)	<0.001
PCI	38 (15.0)	25 (14.8)	13 (15.3)	0.916
Cardiac surgery	7 (2.8)	3 (1.8)	4 (4.7)	0.178
Ambulatory treatment				
Acetylsalicylic acid	100 (39.4)	61 (36.1)	39 (45.9)	0.132
Other antiplatelet drugs	46 (18.1)	25 (14.8)	21 (24.7)	0.053
Oral anticoagulant	5 (2.0)	2 (1.2)	3 (3.5)	0.204
β blockers	79 (31.1)	48 (28.4)	31 (36.5)	0.190
ACE inhibitors	67 (26.4)	50 (29.6)	17 (20.0)	0.102
ARBs	40 (15.8)	23 (13.6)	17 (20.0)	0.187
MRA	5 (2.0)	3 (1.8)	2 (2.4)	0.754
Diuretics	62 (24.4)	34 (20.1)	28 (32.9)	0.025
Oral antidiabetic drugs	54 (21.3)	35 (20.8)	19 (22.4)	0.781
Insulin	26 (10.2)	14 (8.3)	12 (14.1)	0.148
Statins	120 (47.2)	70 (41.4)	50 (58.8)	0.009

Data represent the number (percentage) or median (interquartile range).
 ACEI: Angiotensin-converting enzyme rate; ARB: Angiotensin II receptor blocker; MRA: Mineralocorticoid receptor antagonists; PCI: Percutaneous coronary intervention;

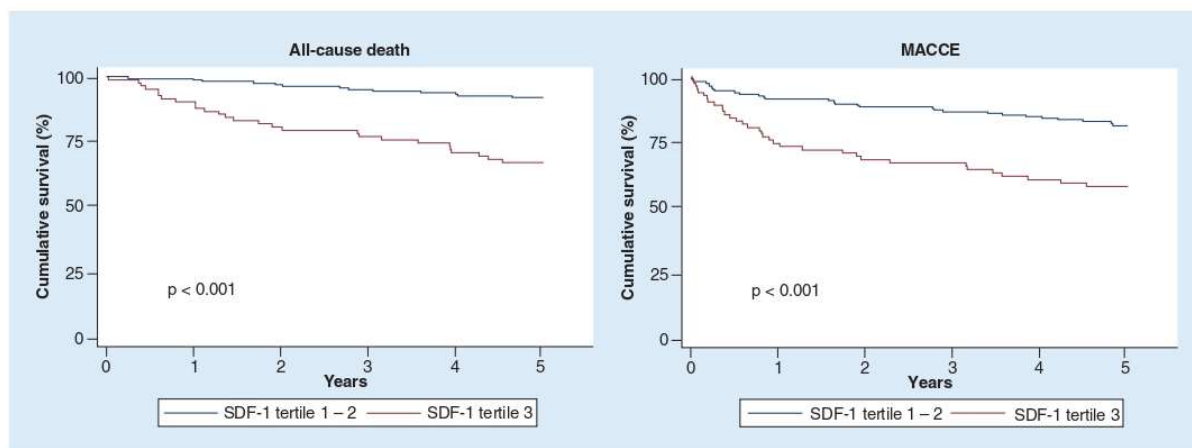


Figure 1. All-cause death and major adverse cardiovascular and cerebrovascular events (all-cause death, nonfatal myocardial infarction and stroke) cumulative survival in patients with SDF-1 tertile 1–2 and SDF-1 tertile 3. MACCE: Major adverse cardiovascular and cerebrovascular events.

RESULTADOS

Table 2. Clinical characteristics during admission.

Variable	Overall (n = 254)	1 ^o and 2 ^o tertile (n = 169)	3 ^o tertile (n = 85)	p-value
Previous symptoms				
Angina previous month	59 (23.2)	38 (22.5)	21 (24.7)	0.692
Angina in the previous 24 h	93 (36.6)	64 (37.9)	29 (34.1)	0.558
Physical examination at admission				
Systolic arterial pressure (mmHg)	140 (126–154)	141 (128–155)	134 (115–153)	0.057
Atrial fibrillation/flutter	10 (3.9)	1 (0.6)	9 (11.0)	<0.001
Killip class >I	21 (8.3)	9 (5.3)	12 (14.1)	0.016
Laboratory findings at admission				
Glycemia (mg/dl)	122 (100–166)	120 (100–166)	128 (100–168)	0.418
eGFR (ml/min per 1.73 m ²)	83 (66–103)	88 (75–106)	66 (47–92)	<0.001
LDL cholesterol (mg/dl)	100 (78–118)	103 (79–121)	96 (75–115)	0.102
HDL cholesterol (mg/dl)	37 (31–44)	37 (33–44)	37 (29–44)	0.507
Troponin I peak (ng/ml)	2.2 (0.2–19.9)	1.7 (0.1–19.6)	3.2 (0.2–19.9)	0.474
GRACE score				
Intermediate or high GRACE	158 (62.2)	92 (54.4)	66 (77.7)	<0.001
Coronary angiography				
Significant three vessels stenosis	60 (23.9)	33 (19.6)	27 (32.5)	0.024
Intermediate or high Syntax Score	50 (20.0)	30 (17.8)	20 (24.7)	0.199
PCI	161 (64.1)	110 (65.5)	51 (61.5)	0.318
LVEF at discharge				
LVEF <40%	28 (11.0)	12 (7.1)	16 (18.8)	0.005
Complications during hospitalization				
Complications	42 (16.5)	26 (15.4)	16 (18.8)	0.486
Death during hospitalization	2 (0.8)	1 (0.6)	1 (1.2)	0.619
Discharge diagnostic				
STEMI	59 (23.2)	41 (24.3)	18 (21.2)	0.583
NSTEMI	155 (61.0)	98 (58.0)	57 (67.1)	0.162
Unstable angina	40 (15.8)	30 (17.8)	10 (11.8)	0.216

Data represent the number (percentage) or median (interquartile range).
 eGFR: Estimated glomerular filtration rate; GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events; LVEF: Left ventricle ejection fraction; PCI: Percutaneous coronary intervention; STEMI: ST elevation myocardial infarction; NSTEMI: Non-ST elevation myocardial infarction.

Table 3. Hazard ratios associated with all-cause death in univariate and multivariate Cox regression analysis.

Variables	Univariate Cox regression		Multivariate Cox regression	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
Age	1.08 (1.05–1.12)	<0.001	1.08 (1.04–1.12)	<0.001
Diabetes mellitus	1.64 (0.98–3.05)	0.056	–	–
Previous myocardial infarction	2.03 (1.07–3.86)	0.030	–	–
Chronic kidney disease	3.88 (1.85–8.16)	<0.001	–	–
GRACE score	1.03 (1.02–1.04)	<0.001	–	–
Troponin I peak	1.13 (1.00–1.27)	0.048	–	–
Significant three vessels stenosis	1.87 (0.97–3.59)	0.062	–	–
LVEF <40%	4.47 (2.27–8.81)	<0.001	3.67 (1.76–7.64)	0.001
NSTEMI	2.40 (1.14–5.05)	0.021	–	–
Unstable angina	0.13 (0.02–0.92)	0.041	0.12 (0.02–0.90)	0.039
Third tertile SDF-1 [†]	4.90 (2.53–9.50)	<0.001	2.53 (1.24–5.16)	0.011

[†] Global registry of acute coronary event score.
 HR: Hazard ratio; GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events; LVEF: Left ventricle ejection fraction; NSTEMI: Non-ST elevation myocardial infarction.

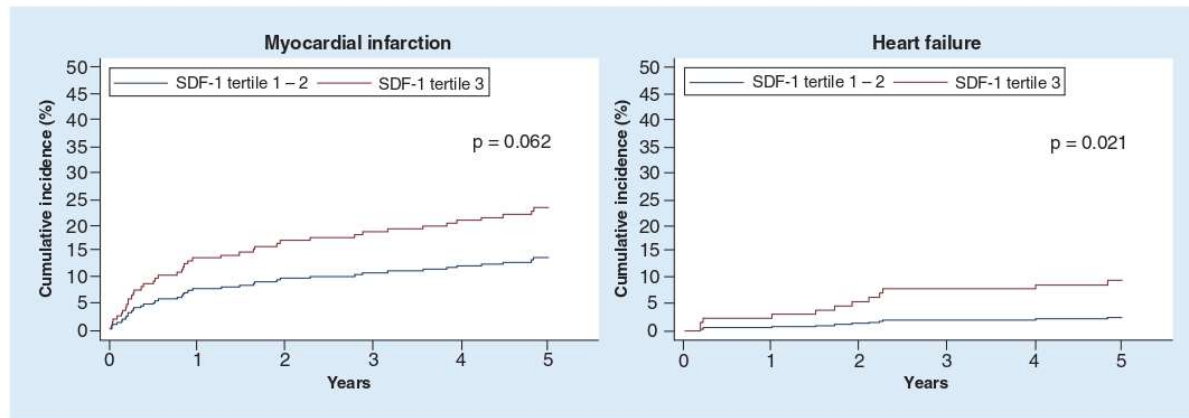


Figure 2. Cumulative incidence of readmission for myocardial infarction and heart failure in patients with SDF-1 tertile 1-2 and SDF-1.

Secondary end points

A composite of major cardiovascular and cerebrovascular events was analyzed during follow-up. In this way, 64 events of MACCEs were observed. Of those patients, 30 (17.8%) were in first and second SDF-1 tertiles and 34 (40.0%) were in the third tertile (Figure 1 & Supplementary Table 3). An unadjusted analysis of these data showed that the third tertile of SDF-1 had an increased risk of MACCEs (unadjusted HR: 2.7; 95% CI: 1.7–4.5; $p < 0.001$). This excess risk was partially diminished, but still significant, after adjustment for a multivariate Cox regression model (adjusted HR: 1.8; 95% CI: 1.1–3.1; $p = 0.031$).

A total of 42 patients suffered a new myocardial infarction during follow-up (23 [13.6%] patients in the first and second SDF-1 tertiles and 19 [22.4%] in the third tertile; Figure 2 & Supplementary Table 3). Although there was a higher percentage of myocardial infarction in the third tertile, the univariate competing risk regression did not reach a statistically significant association. During the follow-up, only seven patients had a stroke, three (1.8%) patients in the first and second SDF-1 tertiles and four (4.7%) in the third tertile. This low incidence of stroke led to a nonsignificant association between the third tertile of SDF-1 and stroke. Finally, 12 patients developed heart failure during follow-up (four [2.4%] patients in the first and second SDF-1 tertiles and eight [9.4%] in the third tertile; Figure 2 & Supplementary Table 3). Patients with higher values of SDF-1 had an increased risk of heart failure in the univariate analysis (unadjusted competing risk HR: 4.1; 95% CI: 1.2–13.5; $p = 0.021$). However, the multivariate competing risk analysis led to a nonsignificant association between the third tertile of SDF-1 and heart failure.

Analysis of ROC curves & SDF-1 risk prediction

The best SDF-1 cut-off point for the prediction of all-cause death was 3410.0 pg/ml (area under the curve 0.697; sensitivity 61%; specificity 78%). ROC curves were performed to determine whether SDF-1 could improve long-term risk prediction of all-cause death. C-statistics were 0.828 (95% CI: 0.760–0.895) for clinical model, 0.846 (95% CI: 0.785–0.908) for clinical model with SDF-1 and 0.829 (95% CI: 0.759–0.899) for clinical model with troponin peak. C-statistics analysis showed nonsignificant differences in the clinical model alone compared with the clinical model with SDF-1 ($p = 0.386$) or troponin peak ($p = 0.919$). Overall net reclassification improvement showed a significant improvement of risk prediction between the clinical model alone compared with the clinical model with SDF-1 (0.362; 95% CI: 0.423–0.681; $p = 0.027$). This benefit of risk prediction was nonsignificant between the clinical model alone compared with the clinical model with peak troponin (0.116; 95% CI: -0.207–0.439; $p = 0.481$; Figure 3).

Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study to demonstrate SDF-1 as an independent predictor of all-cause mortality and MACCEs in long-term follow-up of patients admitted with ACS. Our data also showed that SDF-1

RESULTADOS

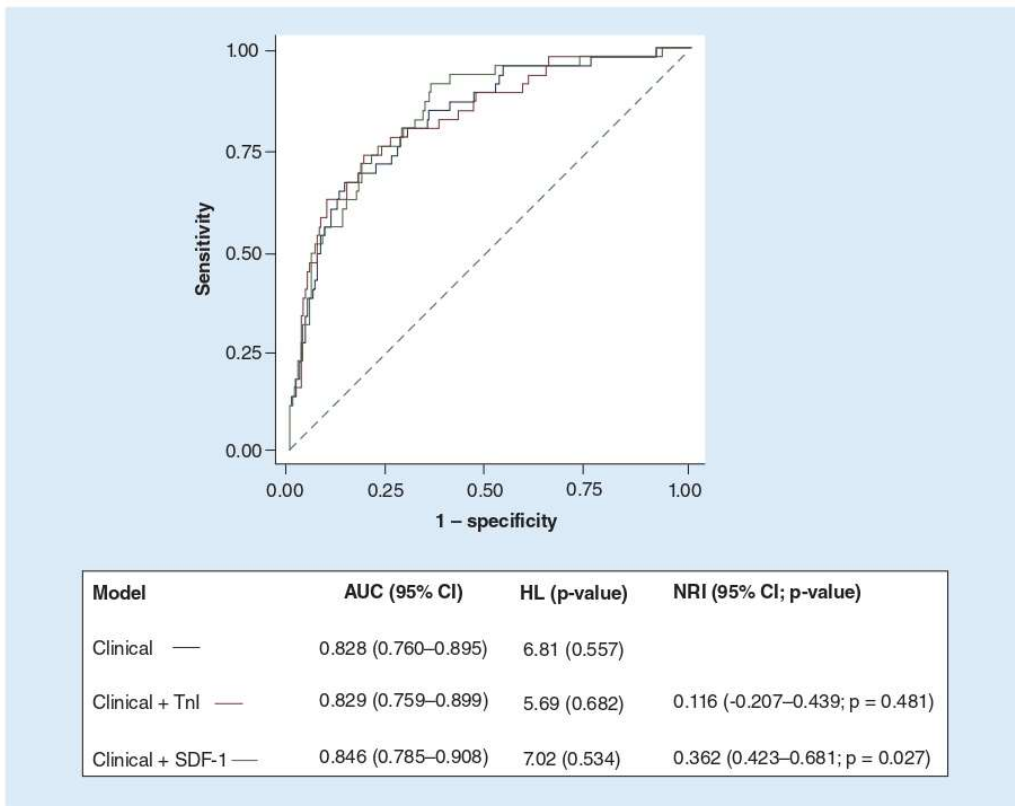


Figure 3. Discrimination ability, calibration and risk category net reclassification improvement of the clinical model for predicting all-cause death alone and with troponin I or SDF-1. The clinical model includes age, GRACE score and left ventricular ejection fraction <40% at discharge. AUC: Area under the curve; HL: Hosmer–Lemeshow; NRI: Net reclassification improvement.

added to a clinical model can improve all-cause death prediction after an ACS. However, SDF-1 was not associated with development of myocardial infarction, stroke and heart failure during the follow-up.

SDF-1 is a CXC chemokine expressed in cardiomyocytes, fibroblasts, endothelial cells, smooth muscle cells, platelets and leukocytes [4,5]. It has two known seven transmembrane-spanning receptors; the G protein-coupled receptor CXCR4 and the higher affinity receptor CXCR7 (also known as ACKR3) [15]. Interestingly, serum levels of SDF-1 rise on the setting of a STEMI [16], NSTEMI [10] and unstable angina [17]. In this context, the expression of CXCR4 and CXCR7 was also found to be upregulated [18].

As mentioned above, SDF-1 has been related to the healing process after an acute myocardial infarction based on its ability to attract stem cells, protect against apoptosis and promote angiogenesis [3,5,19]. In fact, animal experiments artificially augmenting SDF-1 levels on infarcted myocardium have been conducted. In those studies, a reduction of infarct area and improvement of cardiac function was seen [5,7,19–22]. Similar results were also found after overexpression of CXCR4 [23] or CXCR7 [2] in the ischemic myocardium. Despite these encouraging results in animal experiments, human trial STOP-HF results were less impressive. In that study, a plasmid of SDF-1 that increased SDF-1 expression was delivered via endomyocardial injection into the peri-infarct area to patients with ischemic heart failure. Unfortunately, the primary end point, a composite score of 6-min walk distance and quality-of-life questionnaire, was not met and only the subgroup of patients with worse left ventricular ejection fraction showed a statistical improvement of myocardial function [24].

In this view, our findings could be interpreted as unexpected. Nevertheless, human observational studies have linked high SDF-1 levels after an acute myocardial infarction with worse prognosis. Fortunato *et al.* described

SDF-1 as a predictor of a combined end point of death, acute myocardial infarction and new-onset heart failure in patients admitted with an acute myocardial infarction after 1 year of follow-up [9]. Regarding patients with unstable angina and NSTEMI, Tong *et al.* reported high levels of serum SDF-1 as a predictor of left ventricular remodelling, death, myocardial infarction and heart failure after 18 months of follow-up [10]. In this study, SDF-1 was positively correlated with concentration of N-proBNP, hs-CRP and cardiac troponin I peak; however, in the multivariable analysis, SDF-1 was an independent predictor of adverse outcomes. Rath *et al.* measured platelet surface expression of SDF-1 in patients with stable and acute coronary disease and followed-up during 1 year for events demonstrating SDF-1 as a predictor of a composite end point of all-cause death, myocardial infarction or ischemic stroke, and the secondary end point of all-cause death [25]. Unlike previous reports, our population study was represented in the same study with all types of ACS. Moreover, this is the first study to demonstrate that high concentrations of plasma SDF-1 in the setting of an ACS as an independent predictor of all-cause mortality and MACCEs after 5 years of follow-up. We also demonstrated that SDF-1 added to a clinical model can improve all-cause death risk prediction after an ACS. Even more this slightly but significant improvement was not seen in the clinical model with troponin. Following Pencina *et al.* [26] studies on C-statistic and reclassification, this SDF-1 improvement could be missed with sole reliance on the C-statistic. Ghasemzadeh *et al.* [27] also found an association between elevated SDF-1 concentration and adverse cardiovascular long-term outcomes (mean follow-up: 2.6 years). However, only 7% of the population included in this study had an acute myocardial infarction unlike our study where all patients were admitted with an ACS.

Despite there being a trend toward myocardial infarction at the highest values of SDF-1, we could not find that SDF-1 was an independent predictor of myocardial infarction. Similarly, development of heart failure during follow-up was more frequent at higher values of SDF-1, but not statistically significant. In our study, we also observed higher SDF-1 concentrations in LVEF <40% and Killip class <1. Therefore, following our observations and the previous report by Tong *et al.* [10], these nonsignificant results on heart failure were probably due to the low rate of events. According to the findings of Rath *et al.* in short-term prognosis [25], we found no association of SDF-1 with stroke. In other human observational studies, chronic release of SDF-1 (6 months) after myocardial infarction has been reported and associated with left ventricular adverse remodeling [28]. In fact, high levels of SDF-1 in patients with chronic ischemic heart disease were linked to secondary events [29]. Even more, genetic polymorphisms of locus 10q11 (close to the *SDF-1* gene) were associated with higher levels of plasma SDF-1 [30] and with coronary artery disease [31].

As we know by Jackson *et al.* [32] study, SDF-1 not only induces proliferation, hypertrophy and collagen production of cardiac fibroblasts but also of renal microvascular smooth muscle cells and glomerular mesangial cells explaining its relationship with kidney disease. In our study, 21 patients had prior chronic kidney disease. In those patients, there was higher prevalence of elevated SDF-1 concentrations. Even more, at admission patients on third tertile of SDF-1 had an increase prevalence of renal impairment. Therefore, SDF-1 was related with chronic kidney disease. However, SDF-1 was an independent predictor of adverse outcomes even after adjustment by chronic kidney disease. It is important to notice that there was no multicollinearity among variables included in the multivariable Cox regression analysis. Similar findings in relation with renal impairment were seen in other studies of SDF-1 and cardiovascular adverse events. SDF-1 was an independent predictor after adjustment by chronic kidney disease or renal impairment at admission [10,27,29]. In addition, in a cohort of patients with chronic kidney disease, higher values of SDF-1 predicted myocardial infarction and death [33] and in the Framingham Heart Study, SDF-1 was associated with heart failure and death [34].

Altogether, there is contradictory information from animal experiments versus human observations because a healing related chemokine has been identified as a biomarker of adverse outcomes. Despite there not being a valid explanation for this scenario, some hypotheses need to be highlighted. SDF-1 has been related to myocardial fibrosis by enhanced proliferation of cardiac fibroblasts and production of collagen, facilitating worse cardiac remodeling [32]. Furthermore, it is highly expressed in atherosclerotic plaques and related to the pro-thrombotic environment [35]. In another way, there is an idea that patients having higher levels of SDF-1 are due to larger infarcts and by that reason had a worse prognosis, but this must be taken with caution since we saw contradictory findings. In our study, there were no differences in baseline characteristics in SDF-1 tertiles based on the type of infarct and troponin I peak. Conversely, there was a higher proportion of significant three vessel stenosis and left ventricular dysfunction. Despite all that, SDF-1 was an independent predictor of all-cause death, even if we remove patients with larger infarcts (LVEF <40%). Stellos *et al.* [36] found plasma to be significantly decreased in patients with STEMI which is counterintuitive if we think in bigger infarct reflects in higher SDF-1 concentration.

RESULTADOS

The following factors may influence Stellos' finding: 1) STEMI samples were taken earlier than NSTEMI and SDF-1 peak did not reach 2) increased binding of SDF-1 and its receptors in STEMI 3) cohort size. Another hypothesis is that NSTEMI and stable angina pectoris presents a higher inflammatory burden than STEMI (more acutely presentation). As we mentioned, we did not find differences between in SDF-1 concentrations in STEMI, NSTEMI and unstable angina. As there are very few published papers with patients presenting in the same cohort the three types of ACS, our findings need to be confirmed by another larger studies.

Regarding extension of SDF-1 half-life in plasma by using DPP4 inhibitors, large randomized clinical trials and meta-analysis have failed to show the benefits in cardiovascular disease [37], and have even been related to an increase in heart failure [38]. Although our study did not focus on DPP4 treatment, SDF-1 was not associated with antidiabetic treatment. Finally, it is necessary to focus on the CXCR4 and CXCR7 role for understanding SDF-1 actions. The SDF-1/CXCR4 axis has been linked with regenerative pathways after myocardial infarction. However, overexpression of CXCR4 is related to higher inflammatory cell recruitment, production of TNF α and apoptotic environment [39]. Similarly, it was reported that CXCR4 heterozygous mice (CXCR4 [+/-]) had a reduction of infarct area compared with wild-type mice due to a reduction of inflammatory cells [40]. On the other hand, CXCR7 plays a key role in the heart by promoting endothelial proliferation and angiogenesis. Interestingly, Hao *et al.* reported that CXCR7 deletion mice showed increased infarct area with a reduction of vascular density, in addition to intercurrent elevated SDF-1 levels. Furthermore, after treating mice with a CXCR7-agonist and a CXCR4-antagonist, they showed a reduction in infarct size [2]. Therefore, all of the above reflects a complex, and not completely understood, relationship between the actions of SDF-1 and the interactions with its receptors. In this sense, more research is necessary to advance the knowledge of its receptors in humans and, thus, be able to develop targeted therapies to favor tissue regeneration after acute myocardial infarction. What we do know, and this work contributes to this, is that SDF-1 measured in plasma during ACS gives us powerful prognosis information in the short and long term.

Limitations

Our study had the following limitations. It is a one-centered observational study with a relatively small sample size. We only measure SDF-1 once at the time of coronary angiography during admission, so we are unaware of the kinetics of SDF-1 in the acute phase of ACSs and if the time between symptoms onset and sample extraction have an influence on the results. Similarly, the possible chronical release of this biomarker has not been established. After hospital discharge and during follow-up, treatment of patients was unknown and their influence on the outcomes cannot be identified.

Conclusion

In conclusion, this is the first study to show that high levels of SDF-1 in patients admitted with ACS correlate with an adverse prognosis in long-term follow-up. SDF-1 is an interesting biomarker that adds prognostic information to traditional risk factors. To facilitate this, larger studies are needed to determine the exact value on a risk scale along with other risk factors.

Supplementary data

To view the supplementary data that accompany this paper please visit the journal website at: www.futuremedicine.com/doi/suppl/10.2217/bmm-2019-0133

Acknowledgments

We acknowledge the doctors and nurses of the cardiology department who actively participated in the collection of the biobank.

Financial & competing interests disclosure

The authors have no relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript. This includes employment, consultancies, honoraria, stock ownership or options, expert testimony, grants or patents received or pending, or royalties.

No writing assistance was utilized in the production of this manuscript.

Research Article Peiró, Farré, Cediél *et al.*

Ethical conduct of research

The study was approved by the local ethical committee and complies with the Declaration of Helsinki. All patients gave written consent for their participation in this study.

Summary points

- SDF-1 acts as a chemoattractant for hematopoietic cells and creates a stem cell-attracting environment.
- Some clinical follow-up studies correlate high levels of SDF-1 in acute coronary syndrome.
- There are discordant data about the role of SDF-1 in ischemic heart disease and a lack of reports on long-term prognosis.
- The aim of our study was to analyze the influence of SDF-1 on the long-term prognosis in patients admitted with acute coronary syndrome.
- We included 254 patients with ACS who underwent coronary angiography. Plasma SDF-1 was measured by the enzyme-linked immunosorbent assay method.
- Patients were divided into tertiles of SDF-1 and comparisons of the third tertile versus the combined first and second tertiles were done.
- SDF-1 was identified as an independent predictor of long-term all-cause death and the composite of major adverse cardiovascular and cerebrovascular events.
- SDF-1 added to a clinical model can improve long-term all-cause death prediction.
- No significant associations were found in the incidence of myocardial infarction, heart failure and stroke.
- SDF-1 is an independent predictor of all-cause mortality and MACCEs in long-term follow-up of patients with ACS and add prognostic information beyond traditional cardiovascular risks factors.

References

Papers of special note have been highlighted as: • of interest; •• of considerable interest

1. Frangogiannis NG. Regulation of the inflammatory response in cardiac repair. *Circ. Res.* 110(1), 159–173 (2012).
2. Hao H, Hu S, Chen H *et al.* Loss of endothelial CXCR7 impairs vascular homeostasis and cardiac remodeling after myocardial infarction: Implications for cardiovascular drug discovery. *Circulation* 135(15), 1253–1254 (2017).
- **Shows CXCR7 is expressed in injured arteries and that endothelium-specific deletion of CXCR7 impairs postmyocardial infarction survival, heart function and remodeling.**
3. Ghadge SK, Mühlstedt S, Özcelik C, Bader M. SDF-1 α as a therapeutic stem cell homing factor in myocardial infarction. *Pharmacol. Ther.* 129(1), 97–108 (2011).
4. Chatterjee M, Gawaz M. Platelet-derived CXCL12 (SDF-1 α): basic mechanisms and clinical implications. *J. Thromb. Haemost.* 11(11), 1954–1967 (2013).
5. Hu X, Dai S, Wu W-J *et al.* Stromal cell derived factor-1 confers protection against myocardial ischemia/reperfusion injury: role of the cardiac stromal cell derived factor-1 CXCR4 axis. *Circulation* 116(6), 654–663 (2007).
- **One of the first animal studies which demonstrated the protective role of SDF-1.**
6. Aiuti A, Webb IJ, Bleul C, Springer T. New mechanism to explain the mobilization of CD34⁺ progenitors to peripheral blood. *J. Exp. Med.* 185(1), 111–120 (1997).
7. Saxena A, Fish JE, White MD *et al.* Stromal cell-derived factor-1 α is cardioprotective after myocardial infarction. *Circulation* 117(17), 2224–2231 (2008).
8. Segers VFM, Tokunou T, Higgins LJ, MacGillivray C, Gannon J, Lee RT. Local delivery of protease-resistant stromal cell derived factor-1 for stem cell recruitment after myocardial infarction. *Circulation* 116(169), 1683–1692 (2007).
9. Fortunato O, Spinetti G, Specchia C, Cangiano E, Valgimigli M, Madeddu P. Migratory activity of circulating progenitor cells and serum SDF-1 α predict adverse events in patients with myocardial infarction. *Cardiovasc. Res.* 100(2), 192–200 (2013).
- **One of the first human studies which demonstrated SDF-1 as a short-term predictor of adverse events in patients with myocardial infarction.**
10. Tong G, Wang N, Zhou Y, Leng J. Role of stromal cell-derived factor-1 in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Int. Heart J.* 55(3), 219–227 (2014).
- **Showed SDF-1 as a short-term predictor of adverse cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome.**
11. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS *et al.* Third universal definition of myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 33(20), 2551–2567 (2012).
12. Roffi M, Patrono C, Collet JP *et al.* 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 37(3), 267–315 (2016).

RESULTADOS

13. Serruys P, Morice M-C, Kappetein AP *et al*. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 360(10), 961–972 (2009).
14. Tang EW, Wong CK, Herbison P. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) hospital discharge risk score accurately predicts long-term mortality post acute coronary syndrome. *Am. Heart J.* 153(1), 29–35 (2007).
15. Balabanian K, Lagane B, Infantino S *et al*. The chemokine SDF-1/CXCL12 binds to and signals through the orphan receptor RDC1 in T lymphocytes. *J. Biol. Chem.* 280(42), 35760–35766 (2005).
16. Chang L, Yuen C, Sun C *et al*. Role of stromal cell-derived factor-1 α level and value of circulating interleukin-10 and endothelial progenitor cells in patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary angioplasty. *Circ. J.* 73(6), 1097–1104 (2009).
17. Stellos K, Bigalke B, Langer H *et al*. Expression of stromal-cell-derived factor-1 on circulating platelets is increased in patients with acute coronary syndrome and correlates with the number of CD34⁺ progenitor cells. *Eur. Heart J.* 30(5), 584–593 (2009).
18. Rath D, Chatterjee M, Borst O *et al*. Expression of stromal cell-derived factor-1 receptors CXCR4 and CXCR7 on circulating platelets of patients with acute coronary syndrome and association with left ventricular functional recovery. *Eur. Heart J.* 35(6), 386–3894 (2014).
19. Elmadbouh I, Haider HK, Jiang S, Idris NM, Lu G, Ashraf M. *Ex vivo* delivered stromal cell-derived factor-1 α promotes stem cell homing and induces angiogenesis in the infarcted myocardium. *J. Mol. Cell Cardiol.* 42(4), 792–803 (2007).
20. Tang J, Wang J, Song H *et al*. Adenovirus-mediated stromal cell-derived factor-1 alpha gene transfer improves cardiac structure and function after experimental myocardial infarction through angiogenic and antifibrotic actions. *Mol. Biol. Rep.* 37(4), 1957–1969 (2010).
21. Askari AT, Unzek S, Popovic ZB *et al*. Effect of stromal-cell-derived factor-1 on stem cell homing and tissue regeneration in ischaemic cardiomyopathy. *Lancet* 362(9385), 697–703 (2003).
22. Ziegler M, Elvers M, Baumer Y *et al*. The bispecific SDF1–GPVI fusion protein preserves myocardial function after transient ischemia in mice. *Circulation* 125(5), 685–696 (2012).
23. Tang YL, Zhu W, Cheng M *et al*. Hypoxic preconditioning enhances the benefit of cardiac progenitor cell therapy for treatment of myocardial infarction by inducing CXCR4 expression. *Circ. Res.* 104(10), 1209–1216 (2009).
24. Chung ES, Miller L, Patel AN *et al*. Changes in ventricular remodelling and clinical status during the year following a single administration of stromal cell-derived factor-1 non-viral gene therapy in chronic ischaemic heart failure patients: the STOP-HF randomized Phase II trial. *Eur. Heart J.* 36(33), 2228–2238 (2015).
25. Rath D, Chatterjee M, Bongartz A *et al*. Platelet surface expression of SDF-1 is associated with clinical outcomes in the patients with cardiovascular disease. *Platelets* 28(1), 34–39 (2017).
26. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, D'Agostino RB Jr, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat. Med.* 27(2), 157–172 (2008).
27. Ghasemzadeh N, Hritani AW, De Staercke C *et al*. Plasma stromal cell-derived factor 1 α /CXCL12 level predicts long-term adverse cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 238(1), 113–118 (2015).
- **Demonstrated that SDF-1 predicts long-term adverse cardiovascular events in patients undergoing coronary angiography.**
28. Uematsu M, Yoshizaki T, Shimizu T *et al*. Sustained myocardial production of stromal cell-derived factor-1 α was associated with left ventricular adverse remodelling in patients with myocardial infarction. *Am. J. Physiol. Hear. Circ. Physiol.* 309(10), 1764–1711 (2015).
- **Showed that production of SDF-1 in infarcted myocardium in the chronic phase of myocardial infarction is associated with left ventricular adverse remodeling and progressive dysfunction.**
29. Matsuoka S, Uematsu M, Nakamura T *et al*. High levels of stromal cell-derived factor-1 α predict secondary cardiac events in stable patients with a history of myocardial infarction. *J. Cardiol.* 69(1), 320–325 (2017).
- **SDF-1 predicts adverse events in patients with prior myocardial infarction.**
30. Mehta NN, Li M, William D *et al*. The novel atherosclerosis locus at 10q11 regulates plasma CXCL12 levels. *Eur. Heart J.* 32(8), 963–971 (2011).
31. Samani NJ, Erdmann J, Hall AS *et al*. Genomewide association analysis of coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 357(5), 443–453 (2007).
32. Jackson EK, Zhang Y, Gillespie DD, Zhu X, Cheng D, Jackson TC. SDF-1 α (stromal cell-derived factor-1 α) induces cardiac fibroblasts, renal microvascular smooth muscle cells, and glomerular mesangial cells to proliferate, cause hypertrophy, and produce collagen. *J. Am. Heart Assoc.* 6(11), e007253 (2017).
33. Mehta NN, Matthews GJ, Krishnamoorthy P *et al*. Higher plasma CXCL12 levels predict incident myocardial infarction and death in chronic kidney disease: findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort study the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Investigators. *Eur. Heart J.* 35(31), 2115–2122 (2014).
- **Demonstrated SDF-1 as a predictor of adverse cardiovascular events even in patient with chronic kidney disease.**
34. Subramanian S, Liu C, Aviv A *et al*. Stromal cell-derived factor-1 as a biomarker of heart failure and mortality risk. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 34(9), 2100–2105 (2014).
35. Abi-Younes S, Sauty A, Mach F, Sukhova GK, Libby P, Luster AD. The stromal cell-derived factor-1 chemokine is a potent platelet agonist highly expressed in atherosclerotic plaques. *Circ. Res.* 86(2), 131–138 (2000).

Research Article Peiró, Farré, Cediél *et al.*

36. Stellos K, Ruf M, Sopova K *et al.* Plasma levels of stromal cell-derived factor-1 in patients with coronary artery disease: effect of clinical presentation and cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 219(2), 913–916 (2011).
37. Savarese G, D'Amore C, Federici M *et al.* Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sodium-glucose linked cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events in patients with Type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Int. J. Cardiol.* 220, 595–601 (2016).
38. Li L, Li S, Deng K *et al.* Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in Type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomized and observational studies. *BMJ* 352, i610 (2016).
39. Chen J, Chemaly E, Liang L *et al.* Effects of *CXCR4* gene transfer on cardiac function after ischemia-reperfusion injury. *Am. J. Pathol.* 176(4), 1705–1715 (2010).
40. Liehn EA, Tuchscheerer N, Kanzler I *et al.* Double-edged role of the CXCL12/CXCR4 axis in experimental myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 58(23), 2415–2423 (2011).

RESULTADOS

5.2. Segundo estudio

Long-term prognostic value of growth differentiation factor-15 in acute coronary syndromes

Peiró ÓM, García-Osuna Á, Ordóñez-Llanos J, Cediell G, Bonet G, Rojas S, et al. Long-term prognostic value of growth differentiation factor-15 in acute coronary syndromes. Clin Biochem. 2019;73:62-69.



Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Biochemistry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/clinbiochem



Long-term prognostic value of growth differentiation factor-15 in acute coronary syndromes



Óscar M. Peiró^{a,b}, Álvaro García-Osuna^{c,d}, Jordi Ordóñez-Llanos^{c,d}, German Cediel^e, Gil Bonet^{a,b}, Sergio Rojas^{a,b}, Verónica Quintern^{a,b}, Alfredo Bardaji^{a,b,*}

^a Department of Cardiology, Joan XXIII University Hospital, Tarragona, Spain

^b Pere Virgili Health Research Institute, Rovira i Virgili University, Tarragona, Spain

^c Department of Clinical Biochemistry, Institute of Biomedical Research, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain

^d Department of Biochemistry and Molecular Biology, Universitat Autònoma, Barcelona, Spain

^e Heart Institute, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain

ABSTRACT

Background: Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15) predicts death and cardiovascular events in acute coronary syndromes (ACS). We aimed to assess the long-term prognostic value of GDF-15 in ACS.

Methods: We included 358 patients with ACS who underwent coronary angiography. Plasma GDF-15 was measured and clinical data and long-term events were registered. Incremental value of GDF-15 for prognosing all-cause death above a clinical model including GRACE score, left ventricular ejection fraction < 40%, prior myocardial infarction and age was assessed.

Results: GDF-15 concentrations > 1800 ng/L were associated with an increased prevalence of cardiovascular risk factors. During 6.5 years of follow-up 56 patients died, 7 had values of GDF-15 < 1200 ng/L, 7 between 1200 and 1800 ng/L and 42 > 1800 ng/L. After adjustment for potential confounders, GDF-15 > 1800 ng/L were independently associated with all-cause death (HR 4.09; 95% CI 1.57–10.71; $p = .004$) and the composite of major adverse cardiovascular events (MACE) (HR 2.48; 95% CI 1.41–4.34; $p = .001$). For long-term all-cause death a significant increase of ROC curve was seen after addition of GDF-15 to a clinical model 0.876 (95% CI 0.823–0.928; $p = .014$). Same improvements were found for net reclassification improvement (0.776; 95% CI 0.494–1.037; $p < .001$) and integrated discrimination improvement (0.112; 95% CI 0.055–0.169; $p < .001$). Multivariate competing risk model showed a significant association between GDF-15 > 1800 ng/L and the incidence of heart failure but not of myocardial infarction.

Conclusions: In the setting of ACS, GDF-15 is associated with long-term all-cause death, MACE and heart failure and provides incremental prognostic value beyond traditional risks factor.

1. Introduction

After an acute coronary syndrome (ACS) patients are at high risk of cardiovascular morbidity and mortality. Although in recent decades there have been important advances in the treatment of ACS such as widespread use of dual antiplatelet therapy or angioplasty the management of these patients still is a challenge, especially on the long-term [1]. In this scenario, biomarkers could play an essential role with prognostication and therapeutic decision-making.

Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15) is a member of the transforming growth factor- β cytokine superfamily [2] that appears to

be involved in the regulation of body weight and food intake acting through the receptor glial cell line-derived neurotrophic factor family receptor α -like [3,4]. Under physiological conditions GDF-15 is weakly expressed by a wide range of cells and tissues except in placenta where is highly produced and secreted [5]. In contrast, GDF-15 increases in the myocardium, arteriosclerotic plaque and other tissues as a result of inflammation, oxidative stress and tissue injury [6,7]. In experimental animal models, GDF-15 seems to protect against cardiac injury by an anti-inflammatory, anti-apoptotic and anti-hypertrophic effects [8–10]. However, the exact biological significance of GDF-15 increase in human heart remains unclear due to a lack of knowledge of the signalling

Abbreviations: GDF-15, growth differentiation factor-15; ACS, acute coronary syndromes; MI, myocardial infarction; STEMI, ST-segment elevation myocardial infarction; NSTEMI, non-ST-segment elevation myocardial infarction; LVEF, left ventricular ejection fraction; GRACE, Global Registry of Acute Coronary Events; MACE, major adverse cardiovascular events; ROC, receiver operating characteristic; NRI, net reclassification improvement; IDI, integrated discrimination improvement

* Corresponding author at: Department of Cardiology, Joan XXIII University Hospital, Tarragona, Spain, Dr Mallafre Guasch 4, 43007 Tarragona, Spain.

E-mail address: abardaji.hj23.ics@gencat.cat (A. Bardaji).

<https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2019.07.014>

Received 28 April 2019; Received in revised form 17 July 2019; Accepted 29 July 2019

Available online 29 July 2019

0009-9120/ © 2019 The Canadian Society of Clinical Chemists. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

RESULTADOS

Ó.M. Peiró, et al.

Clinical Biochemistry 73 (2019) 62–69

pathways that drive its actions [11].

An increase in circulating concentrations of GDF-15 has been associated with higher prevalence of cardiovascular risk factors and higher incidence of cardiovascular morbidity and mortality [12–16]. In the setting of an ACS, higher GDF-15 concentrations have been found to be prognostic of all-cause mortality, myocardial infarction (MI), heart failure and non-coronary artery bypass grafting-related major bleeding mainly in the short-term [17–22] with limited data on the long-term [23,24] follow-up. In fact, this scenario has been reported in a recent meta-analysis [25] in which very few studies provide long-term outcomes. Moreover, only two studies informed congestive heart failure as outcome with a maximum follow-up of two years and high heterogeneity between them. Therefore, the aim of our study was to analyse the long-term prognostic value of GDF-15 in patients admitted with ACS.

2. Materials and methods

2.1. Study setting

The Joan XXIII University Hospital is a tertiary hospital located in South Europe (Tarragona, Spain). The Biobank of the Pere Virgili Health Research Institute, registered in the National Biobank Network, processes, stores and manages human biological samples from the Joan XXIII University Hospital.

2.2. Study population

This is a retrospective observational study that included consecutive patients admitted to our hospital from January 2011 to December 2014 with ACS who underwent coronary angiography. Acute MI was diagnosed according to the 2012 Universal Definition of MI [26]. Following the European Society of Cardiology guidelines, unstable angina was defined as the presence of ACS symptoms at rest or with minimal exertion in the absence of cardiomyocyte necrosis [27]. To classify and treat the study patients as ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI), non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) and unstable angina we also used the current European Society of Cardiology guidelines criteria. We excluded patients who suffered a different type of MI than type 1 according to the universal definition of MI and those foreign residents that were impossible to follow-up. Hospital Joan XXIII is the only hospital in our region capable of doing angiograms and percutaneous coronary intervention. Hence, many patients were only treated at the hospital during the acute phase and were followed-up by their local cardiologist after discharge. Therefore, of 1083 patients with the diagnosis of ACS and coronary angiography performed, 358 had a long-term follow-up available.

During hospital admission, baseline demographics, cardiovascular risks factors, medical history, ambulatory treatment, previous symptoms and clinical characteristics during admission (physical examination, laboratory findings, coronary angiography information, left ventricular ejection fraction [LVEF] and diagnostic at discharge) were registered. The estimated glomerular filtration rate was calculated with the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formula. Impaired kidney disease was defined as an estimated glomerular filtration rate $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$. Cardiac troponin I concentrations were measured with an automated immunoassay (Troponin I-Ultra, Advia Centaur, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany). As described by the manufacturer, the cardiac troponin I detection limit is of $0.006 \mu\text{g/L}$, the 99th reference percentile is of $0.040 \mu\text{g/L}$ and can be detected up to $50 \mu\text{g/L}$ (measured with a coefficient of variation of 8%). LVEF was measured within 24–48 h before discharge by using Simpson's methodology. A moderate to severe reduction of LVEF was defined as $\text{LVEF} < 40\%$. Significant three vessels stenosis was defined as an obstruction $> 70\%$ in the three main coronary arteries. Syntax Score I was calculated by an experienced interventional cardiologist by

using the Syntax Score calculator. An intermediate or high Syntax Score was defined as a score of 23 or more [28]. Similarly, the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) score was calculated. An intermediate or high GRACE score was defined as a score ≥ 100 in patients with STEMI and ≥ 89 in the remaining patients [29].

2.3. GDF-15 analysis

Blood samples were collected into EDTA tubes during coronary angiography. After centrifugation, plasma aliquots were stored at -80°C until analysis. Plasma GDF-15 concentrations were measured by an electrochemiluminescence immunoassay (Elecsys GDF-15, Roche Diagnostics, Basel, Switzerland). Laboratory measures were performed by investigators in a blinded fashion. According to the manufacturer, the detection limit is of 400 ng/L and the maximum detectable concentration of $20,000 \text{ ng/L}$. The intra and inter-assay imprecisions were $< 0.9\%$ and $< 2.3\%$, respectively, in a concentration range between 1100 and $18,600 \text{ ng/L}$. As previously reported, GDF-15 concentration of 1200 ng/L has been proposed as the upper limit of normality in healthy elderly adults [30] and risk categories were defined as low risk ($< 1200 \text{ ng/L}$), intermediate ($1200\text{--}1800 \text{ ng/L}$) and high risk ($> 1800 \text{ ng/L}$) [17].

2.4. Follow-up and outcomes

Patients were followed for events for a maximum of 6.5 years. Deaths and hospital re-admissions were identified by telephone interview and/or review of electronic medical records. Follow-up adjudication was performed by an investigator without knowing GDF-15 measurements. Deaths, non-fatal MI and admission for heart failure were recorded during follow-up.

The primary outcome of this study was all-cause death. A secondary outcome was the composite of major adverse cardiovascular events (MACE), which were identified as all-cause death, non-fatal MI and admission for heart failure. For patients with recurrent events the time to the first event was recorded. Individual secondary outcomes were non-fatal MI and admission for heart failure.

2.5. Statistical analysis

Categorical variables are expressed as numbers and percentages whereas continuous variables are expressed as the median and interquartile range. Comparisons of categorical data were performed with chi-squared tests whereas continuous data were analysed with the Kruskal-Wallis test. The optimal GDF-15 cut-off point for all-cause death was defined by receiver operating characteristic (ROC) curves. To study the relationship between GDF-15 and outcomes, patients were categorised into groups according to their GDF-15 concentrations (low $< 1200 \text{ ng/L}$, medium $1200\text{--}1800 \text{ ng/L}$, high $> 1800 \text{ ng/L}$). Survival probabilities were estimated by the Kaplan-Meier method and compared with the Log-rank test. Kaplan-Meier estimates were also calculated with its confidence interval. To determine if GDF-15 groups were associated with primary and secondary endpoints, univariable and multivariable Cox regressions were performed with the backward stepwise procedure. In the multivariable analysis, clinically relevant and significant variables in the univariable analysis were included. Therefore, multivariable Cox regression analyses were adjusted by age, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, medical history of MI and renal impairment, intermediate or high GRACE score, significant three vessels stenosis and $\text{LVEF} < 40\%$ at discharge. The proportional hazards assumption was analysed by Schoenfeld residuals. Multicollinearity was searched by calculating the variance inflation factor. For heart failure and MI related hospitalization during follow-up, all-cause death was included in all the analyses as a competing risk, and the Gray method was used. Cumulative incidence curves by using the competing risk model were performed. Finally, to estimate the

ability of GDF-15 to improve long-term risk prediction of all-cause death beyond to a clinical model that included age, medical history of MI, GRACE score and LVEF < 40% we performed ROC curve analyses and the Hosmer-Lemeshow test. The clinical model was compared before and after adding cardiac troponin I peak and GDF-15 concentrations (both logarithms transformed). We also calculated the continuous net reclassification improvement (NRI) and integrated discrimination improvement (IDI) as described by Pencina et al. [31] Differences were considered statistically significant at $p < .05$. STATA 14.2 (StataCorp, College Station, Texas, USA) was used for statistical analysis.

2.6. Ethics

The study was approved by the local ethical committee and complies with the Declaration of Helsinki. All patients gave their written consent for participation in the study.

3. Results

3.1. Baseline characteristics

A total of 358 patients were included in the study. The median (interquartile range) age was 64.8 (55.6–74.3) years and 260 (72.6%) were male. Of all patients, 61.5% were admitted with NSTEMI, 24.0% with STEMI and 14.5% with unstable angina. The median (interquartile range) GDF-15 value was 1328 (930–2171) ng/L. GDF-15 values below 1200 ng/L were observed in 157 patients, between 1200 and 1800 ng/L in 85 subjects and above 1800 ng/L in 116 patients. Patients with higher values of GDF-15 were associated with older age, cardiovascular risk factors (hypertension, diabetes mellitus and hypercholesterolemia), chronic kidney disease and medical history of cardiovascular diseases (MI, cerebrovascular disease and peripheral arterial disease; Table 1). During admission they were more likely to have atrial fibrillation/flutter, worse Killip-Kimball class, renal impairment and higher GRACE score. In addition, they had an increase incidence of coronary stenosis, ventricular dysfunction (LVEF < 40%) and complications during hospitalization. An increased use of statins and lower values of LDL cholesterol were seen among patients with higher values of GDF-15. Regarding the cardiac troponin I peak and discharge diagnostic no differences were found. Finally, only 4 deaths were seen during hospitalization and all of them had values of GDF-15 above 1800 ng/L (Table 2).

3.2. Primary endpoint

During 6.5 years of follow-up (median follow-up of 4.9 [interquartile range 4.2–5.8] years), 56 patients died. Of those patients, 7 (4.9%; 95% CI 2.3%–10.0%) had values of GDF-15 below 1200 ng/L, 7 (15.4%; 95% CI 6.3%–34.6%) between 1200 and 1800 ng/L and 42 (44.7%; 95% CI 32.9%–58.6%) above 1800 ng/L (Fig. 1). Only GDF-15 values > 1800 ng/L were associated with an increased risk of all-cause death (unadjusted HR 10.63; 95% CI 4.77–23.69; $p < .001$). After adjustment for potential confounders, higher GDF-15 concentrations were still independently associated with all-cause death (adjusted HR 4.09; 95% CI 1.57–10.71; $p = .004$; Table 3).

3.3. Secondary endpoints

A composite of major adverse cardiovascular events was analysed during follow-up. In this way, 101 events of MACE were observed. Of those, 24 (17.5%; 95% CI 11.9%–25.4%) events occurred in patients with low GDF-15 values, 20 (35.4%; 95% CI 22.5%–52.8%) events in medium values and 57 (53.3%; 95% CI 43.8%–63.4%) in high GDF-15 values (Fig. 1). An unadjusted analysis of these data showed that higher GDF-15 values (> 1800 ng/L) had an increased risk of MACE (unadjusted HR 4.36; 95% CI 2.70–7.03; $p < .001$) while medium values were not statistically significant (unadjusted HR 1.54; 95% CI

0.85–2.78; $p = .155$). This excess risk of higher GDF-15 values was partially diminished, but still significant, after adjustment for potential confounders (adjusted HR 2.48; 95% CI 1.41–4.34; $p = .001$).

A total of 59 patients suffered a new MI during follow-up (20 [14.7%; 95% CI 9.5%–22.3%] patients with low GDF-15 values, 14 [22.5%; 95% CI 13.7%–37.0%] with medium GDF-15 values and 25 [23.9%; 95% CI 16.8%–33.4%] in the higher values; Fig. 2). Although higher GDF-15 values (> 1800 ng/L) had an increased risk of new MI (unadjusted competing risk HR 1.89; 95% CI 1.04–3.43; $p = .037$) the multivariate competing risk regression did not reach a statistically significant association.

During the follow-up, 18 patients developed heart failure (0 [0.0%; 95% CI 0.0%–0.0%] patients with low GDF-15 values, 1 [2.4%; 95% CI 0.4%–16.1%] with medium GDF-15 values and 17 [21.2%; 95% CI 12.9%–33.8%] in the higher values; Fig. 2). Univariate competing risk analysis showed a non-significant association between medium GDF-15 values and heart failure but, on the contrary, higher GDF-15 values had a significant increase risk of heart failure (unadjusted competing risk HR 39.53; 95% CI 5.32–293.86; $p < .001$). After adjustment for potential confounders, the higher GDF-15 values persist associated with an increased risk of heart failure (adjusted competing risk HR 30.77; 95% CI 4.09–231.54; $p < .001$).

3.4. Analysis of ROC curves and GDF-15 risk prediction

ROC curves were performed to determine whether GDF-15 could improve long-term risk prediction. The best GDF-15 cut-off value for the prediction of all-cause death was 1759 ng/L (area under the curve 0.826; sensitivity 78.3%; specificity 76.2%). ROC curve were 0.825 (95% CI 0.766–0.885) for clinical model, 0.826 (95% CI 0.764–0.887) for GDF-15 alone, 0.826 (95% CI 0.766–0.886) for clinical model with cardiac troponin I peak and 0.876 (95% CI 0.823–0.928) for clinical model including GDF-15. ROC curve analysis showed non-significant differences in the clinical model alone compared to the clinical model with cardiac troponin I peak ($p = .905$) or GDF-15 alone ($p = .993$), however there was a significant difference compared to the clinical model with GDF-15 ($p = .014$). Similar pattern was observed for NRI and IDI. Overall NRI showed a significant improvement of risk prediction between the clinical model alone compared to the clinical model with GDF-15 (0.776; 95% CI 0.494–1.037; $p < .001$) as also was the case for IDI (0.112; 95% CI 0.055–0.169; $p < .001$). This benefit of risk prediction was non-significant between the clinical model alone compared to the clinical model with cardiac troponin I peak (NRI -0.128; 95% CI -0.410–0.154; $p = .813$; IDI 0.002; 95% CI -0.002–0.006; $p = .156$). (Fig. 3).

For MACE outcomes ROC curves were 0.749 (95% CI 0.692–0.806) for clinical model alone and 0.789 (95% CI 0.736–0.842) for clinical model including GDF-15. Compared to clinical model alone ROC curves showed a significant improvement after the addition of GDF-15 to the clinical model ($p = .033$). Overall NRI showed a significant improvement of risk prediction between the clinical model alone compared to the clinical model with GDF-15 (0.582; 95% CI 0.352–0.812; $p < .001$) as also was the case for IDI (0.078; 95% CI 0.044–0.113; $p < .001$).

For heart failure ROC curves were 0.714 (95% CI 0.580–0.849) for clinical model alone and 0.868 (95% CI 0.803–0.933) for clinical model including GDF-15. Compared to clinical model alone ROC curves showed a significant improvement after the addition of GDF-15 to the clinical model ($p = .012$). Overall NRI showed a significant improvement of risk prediction between the clinical model alone compared to the clinical model with GDF-15 (0.943; 95% CI 0.469–1.417; $p < .001$) as also was the case for IDI (0.086; 95% CI 0.034–0.138; $p = .041$).

4. Discussion

In this study, we analysed the power of a single value of GDF-15 to stratify the risk of adverse events in ACS patients followed during one of the longest periods reported up to date. We found that GDF-15

RESULTADOS

Ó.M. Peiró, et al.

Clinical Biochemistry 73 (2019) 62–69

Table 1
 Demographics, cardiovascular risk factors, medical history and ambulatory treatment.

Variable	GDF-15 Cut-off point (ng/L)				P Value
	Overall (N = 358)	< 1200 (N = 157)	1200–1800 (N = 85)	> 1800 (N = 116)	
Demographics					
Age, years	64.8 (55.6–74.3)	58.2 (49.4–64.8)	69.8 (60.2–76.0)	72.4 (64.6–79.4)	< 0.001
Male sex	260 (72.6)	122 (77.7)	63 (74.1)	75 (64.7)	0.054
Cardiovascular risk factors					
Current smoker	115 (32.1)	67 (42.7)	28 (32.9)	20 (17.2)	< 0.001
Hypertension	243 (67.9)	92 (58.6)	56 (65.9)	95 (81.9)	< 0.001
Diabetes mellitus	130 (36.3)	38 (24.2)	31 (36.5)	61 (52.6)	< 0.001
Hypercholesterolemia	217 (60.6)	83 (52.9)	49 (57.7)	85 (73.3)	0.002
Obesity (BMI \geq 30 kg/m ²)	93 (28.5)	39 (27.7)	24 (29.6)	30 (28.9)	0.949
Medical history					
Myocardial infarction	80 (22.4)	21 (13.4)	22 (25.9)	37 (31.9)	0.001
Heart failure	4 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.2)	3 (2.6)	0.133
Cerebrovascular disease	21 (5.9)	2 (1.3)	4 (4.7)	15 (12.9)	< 0.001
Peripheral arterial disease	38 (10.6)	6 (3.8)	3 (3.5)	29 (25.0)	< 0.001
Chronic kidney disease	28 (7.8)	1 (0.6)	3 (3.5)	24 (20.7)	< 0.001
PCI	51 (14.3)	17 (10.8)	13 (15.3)	21 (18.1)	0.224
Cardiac surgery	8 (2.3)	3 (1.9)	2 (2.4)	3 (2.6)	0.929
Ambulatory treatment					
Acetylsalicylic acid	139 (38.8)	40 (25.5)	36 (42.4)	63 (54.3)	< 0.001
Other antiplatelet drugs	52 (14.5)	14 (8.9)	14 (16.5)	24 (20.7)	0.020
Oral anticoagulant	9 (2.5)	2 (1.3)	2 (2.4)	5 (4.3)	0.283
Beta blockers	104 (29.1)	38 (24.2)	24 (28.2)	42 (36.2)	0.095
ACE inhibitors	107 (29.9)	46 (29.3)	28 (32.9)	33 (28.5)	0.772
ARBs	51 (14.3)	16 (10.2)	10 (11.8)	25 (21.6)	0.022
MRAs	7 (2.0)	2 (1.3)	1 (1.2)	4 (3.5)	0.368
Diuretics	87 (24.3)	24 (15.3)	22 (25.9)	41 (35.3)	0.001
Oral antidiabetic drugs	80 (22.4)	26 (16.6)	17 (20.0)	37 (31.9)	0.009
Insulin	31 (8.7)	3 (1.9)	9 (10.6)	19 (16.4)	< 0.001
Statins	176 (49.2)	56 (35.7)	43 (50.6)	77 (66.4)	< 0.001

Data represent the number (percentage) or median (interquartile range). BMI indicates body mass index. PCI indicates percutaneous coronary intervention; ACE: angiotensin-converting enzyme; ARBs: angiotensin II receptor blockers; MRAs: mineralocorticoid receptor antagonists.

concentrations higher than 1800 ng/L were associated with an increased risk of all-cause death, MACE and hospitalization for heart failure, but not with new admission for MI. Even more, we observed that GDF-15 had an incremental prognostic value beyond a clinical model for all-cause death, MACE and heart failure risk. Finally, higher GDF-15 concentrations in the setting of an ACS were consistently related with an increased prevalence of cardiovascular risk factors, medical history of cardiovascular diseases and worse outcomes during admission. Our results provide updated information on the long-term prognostic role of GDF-15 in ACS, previously analysed in scenarios with different standard of care than the currently available.

As mentioned above, previous investigations about GDF-15 have reported its association with cardiovascular risk morbidity and mortality. Nevertheless, it is unclear which is the main tissue that produce GDF-15 in patients with cardiovascular disease. For now, it has been reported that visceral and subcutaneous adipocytes [32] as well as arteriosclerotic plaques [33,34] are a source of GDF-15. In case of patients with end-stage non-ischaemic dilated cardiomyopathy, cardiac GDF-15 expression is very low suggesting that the increased concentration of circulating GDF-15 may be produced by peripheral tissues [35]. After an acute MI GDF-15 is upregulated in the heart [9]. Thus, circulating GDF-15 level increased significantly after an ACS but the increase has been reported as slight and unrelated to infarct size [17,19,20]. Consistently with this observation, we found that GDF-15 concentrations were not associated with cardiac troponin I peak nor with the type of ACS reflecting their independence of the myocardial damage extension. In fact, circulating levels of GDF-15 after an ACS have been reported to remain relatively stable for 6 months, suggesting an underlying chronic disease burden [21,23].

In the setting of an ACS, GDF-15 has been related with an increased risk of all-cause death, MI, heart failure and non-coronary artery bypass

grafting-related major bleeding after short-term follow-up [17–22]. However, in the long-term follow-up there is a lack of updated information because most of previous findings were done in a time when early revascularization or intense secondary prevention with modern dual antiplatelet therapy, high-dose statins or angiotensin-converting enzyme inhibitors were not the standard of care [23,24,36,37]. In that scenario, our study provides a unique and renewed prognostic information that could be extrapolated to the patients who currently suffer an ACS. Similar to previous publications our study showed that higher GDF-15 values were associated with an increased risk of all-cause death after a long-term follow-up. Of note, we found by ROC curve a GDF-15 value for death risk of 1759 ng/L quite similar than the previously reported of 1800 ng/L. Nevertheless, there are discordant data regarding incremental prognostic value of GDF-15 for long-term mortality risk stratification. Kempf et al. could not find a significant improvement after addition of GDF-15 to a clinical model in an ACS cohort [36]. Similarly, in a study with non-ST-elevation ACS patients, GDF-15 only showed a significant improvement on IDI but not on ROC curve and NRI [24]. Our study, however, demonstrated that the addition of GDF-15 over age, previous MI, GRACE score and LVEF < 40% had an incremental prognostic value with a concordant and significant improvement on ROC curve, NRI and IDI. Furthermore, GDF-15 provided better prognostic information than the cardiac troponin I peak. In that line, Eggers calculated GRACE score in 453 chest pain patients and demonstrated that its predictive value could be enhanced by GDF-15 [37]. However, unlike our study where all patients suffered an ACS, < 50% of the patients in the Eggers study had a final diagnosis of an ACS. In addition, also different from Eggers' study, we evaluated the incremental prognostic value with NRI and IDI beyond a clinical model that includes not only GRACE score but age, prior MI and LVEF < 40%. Based on a population with an acute MI, Skau et al. evaluated GDF-15

Table 2
 Clinical characteristics during admission.

Variable	GDF-15 Cut-off point (ng/L)				P value
	Overall (N = 358)	< 1200 (N = 157)	1200–1800 (N = 85)	> 1800 (N = 116)	
Previous symptoms					
Angina previous month	74 (20.7)	29 (18.5)	17 (20.0)	28 (24.1)	0.513
Angina in the previous 24 h	112 (31.3)	51 (32.5)	24 (28.2)	37 (31.9)	0.782
Physical examination at admission					
Systolic arterial pressure (mmHg)	139 (121–153)	140 (127–155)	138 (117–150)	134 (120–153)	0.125
Atrial fibrillation/flutter	17 (4.8)	3 (1.9)	3 (3.5)	11 (9.5)	0.012
Killip class > I	38 (10.6)	3 (1.9)	6 (7.1)	29 (25.0)	< 0.001
Laboratory findings at admission					
Glycemia (mg/dL)	121 (100–166)	113 (98–149)	120 (97–160)	147 (104–218)	< 0.001
eGFR (mL/min per 1.73 m ²)	84 (63–98)	95 (81–104)	84 (69–93)	60 (42–80)	< 0.001
LDL cholesterol (mg/dL)	98.2 (77–118)	106.9 (84.5–125.5)	98 (79–117)	86 (67.5–107.5)	< 0.001
HDL cholesterol (mg/dL)	37 (31–44)	37 (31.5–44)	39 (33–44.5)	37 (29–44.5)	0.269
Cardiac troponin I peak (ng/mL)	3.0 (0.2–21.8)	2.1 (0.2–20.5)	2.8 (0.1–21.0)	3.8 (0.2–25.8)	0.520
GRACE score					
Intermediate or high GRACE	228 (63.7)	59 (37.6)	65 (76.5)	104 (89.7)	< 0.001
Coronary angiography					
Significant three vessels stenosis	82 (22.9)	23 (14.7)	21 (24.7)	38 (32.8)	0.002
Intermediate or high Syntax Score	66 (18.9)	20 (12.9)	16 (19.3)	30 (26.8)	0.017
PCI	248 (69.3)	111 (70.7)	60 (70.6)	77 (66.4)	0.713
LVEF at discharge					
LVEF < 40%	31 (8.9)	7 (4.6)	2 (2.4)	22 (19.1)	< 0.001
Complications during hospitalization					
Complications	50 (14.0)	15 (9.6)	6 (7.1)	29 (25.0)	< 0.001
Death during hospitalization	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.5)	0.015
Discharge diagnostic					
STEMI	86 (24.0)	42 (26.8)	19 (22.4)	25 (21.6)	0.560
NSTEMI	220 (61.5)	93 (59.2)	49 (57.7)	78 (67.2)	0.288
Unstable angina	52 (14.5)	22 (14.0)	17 (20.0)	13 (11.2)	0.211

Data represent the number (percentage) or median (interquartile range). eGFR indicates estimated glomerular filtration rate; LVEF: left ventricle ejection fraction; PCI: percutaneous coronary intervention; STEMI: ST elevation myocardial infarction; NSTEMI: non-ST elevation myocardial infarction.

along with other 92 biomarkers in a proximity extension assay chip. However, there were not an absolute quantification of GDF-15 and the incremental prognostic value was analysed in combination with other biomarkers [38]. In a recent investigation by Rueda et al. [39] where only patients with STEMI were admitted and followed for a median of 3.1 years, the addition of GDF-15 to a clinical model did not increase discrimination or reclassification. Therefore, our study that includes all types of ACS and longer follow-up provides relevant information about GDF-15 prognostic value.

After an ACS GDF-15 has been associated, not only with all-cause death, but also with major adverse cardiovascular events. In previous studies higher GDF-15 value has been related to a combine endpoint of mortality or new MI [23,24,36]. In that line our study, for the first time, demonstrated that higher GDF-15 values were associated independently with long-term all-cause death, new MI or heart failure. Regarding the GDF-15 association with the incidence of new MI there are contradictory observations. In a meta-analysis, Zang et al. reported a significant correlation of GDF-15 with the recurrence of MI only for

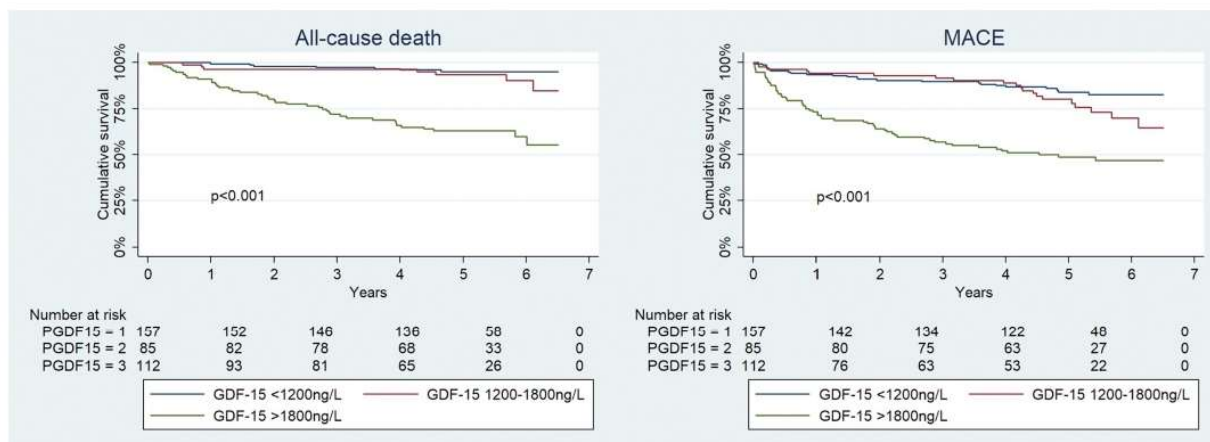


Fig. 1. All-cause death and major adverse cardiovascular events (all-cause death, non-fatal myocardial infarction and heart failure) cumulative survival.

RESULTADOS

Ó.M. Peiró, et al.

Clinical Biochemistry 73 (2019) 62–69

Table 3
 Hazard ratios associated with all-cause death in univariate and multivariate Cox regression analysis.

Variables	Univariate Cox regression		Multivariate Cox regression	
	HR (95% CI)	P-Value	HR (95% CI)	P-Value
Age	1.09 (1.06–1.12)	< 0.001	1.06 (1.02–1.09)	0.001
Diabetes mellitus	2.11 (1.25–3.56)	0.005	–	–
Hypercholesterolemia	1.94 (1.07–3.51)	0.028	–	–
Chronic kidney disease	4.59 (2.46–8.54)	< 0.001	–	–
Previous myocardial infarction	2.67 (1.57–4.53)	< 0.001	1.74 (1.00–3.01)	0.048
Intermediate or high GRACE score	5.22 (2.24–12.18)	< 0.001	–	–
Significant three vessels stenosis	2.03 (1.17–3.50)	0.011	–	–
LVEF < 40%	4.67 (2.49–8.76)	< 0.001	3.25 (1.70–7.22)	< 0.001
GDF-15 1200–1800 ng/L	1.90 (0.67–5.41)	0.231	–	–
GDF-15 > 1800 ng/L	10.63 (4.77–23.69)	< 0.001	4.09 (1.57–10.71)	0.004

GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events score; HR: hazard ratio; CI: confidence interval; LVEF: left ventricle ejection fraction; GDF-15: growth differentiation factor-15.

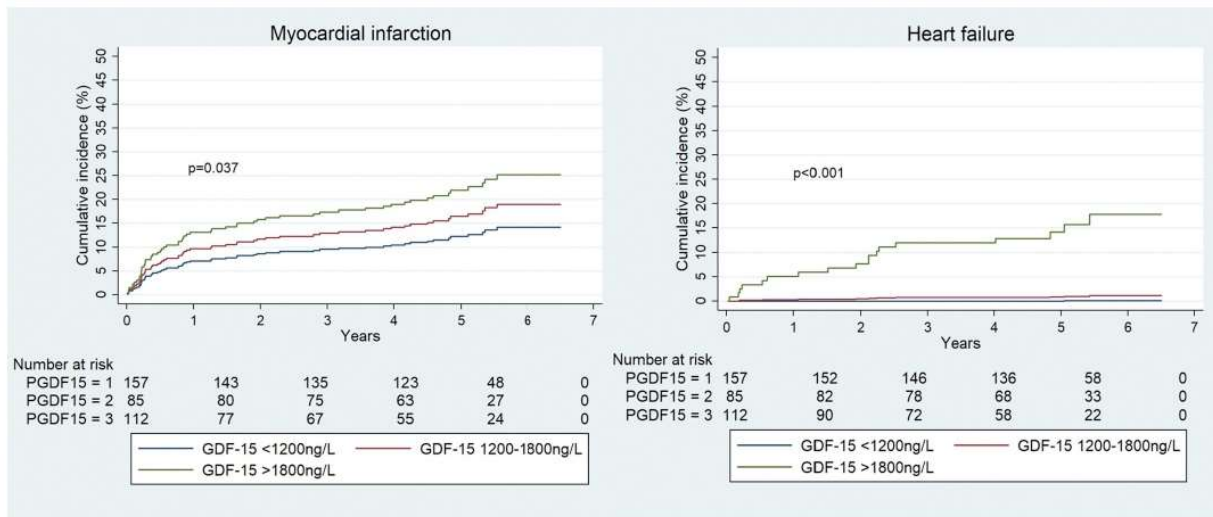


Fig. 2. Cumulative incidence of readmission for myocardial infarction and heart failure.

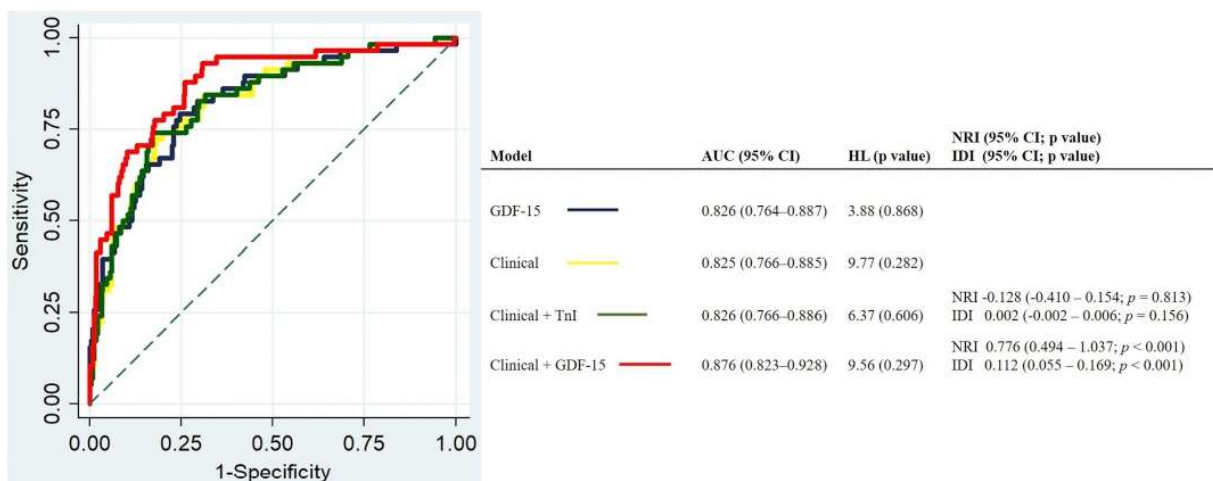


Fig. 3. ROC curves, NRI and IDI for predicting all-cause death of GDF-15 alone, the clinical model alone and with TnI or GDF-15. The clinical model includes age, medical history of MI, GRACE score and LVEF < 40% at discharge. AUC indicates area under the curve; CI: confidence interval; HL: Hosmer-Lemeshow; ROC: receiver operating characteristic; NRI: net reclassification improvement; IDI: integrated discrimination improvement; GDF-15: GDF-15: growth differentiation factor-15 and TnI: cardiac troponin I.

follow-up periods longer than one year [40]. Nevertheless, like in our work, such a clear independent relation has not been found in studies with follow-up periods longer than one year [23,24,36]. On the other hand, our study also found that GDF-15 measured during an ACS correlates excellently with the incidence of heart failure although this event was not frequently observed in our population. Similar findings have been reported despite they were on patients with significant shorter follow-up periods [21,41]. Therefore, GDF-15 could identify those patients with higher risk of developing heart failure and help to address therapies to prevent or delay its occurrence.

4.1. Limitations

Our study had the following limitations. It is a unicentric observational study with a relatively small sample size. GDF-15 was measured only once at the time of coronary angiography during admission, so we are unaware if the kinetics of GDF-15 or the time between symptoms onset and sample extraction could improve or worsen the observed results. On the other hand, we are aware that heart failure HR could be overestimated due to the low number of events. However, most of those events were related to GDF-15 levels above 1800 ng/L and therefore in our population study GDF-15 correlates excellently with the incidence of heart failure. Although a multivariable analysis was performed potential impact of residual confounding may be present due to the nature of a retrospective observational study. Finally, after hospital discharge and during follow-up, treatment of patients was unknown and their influence on the outcomes cannot be identified.

5. Conclusions

Altogether our study demonstrated that a single determination of GDF-15 in the setting of an ACS is associated with long-term all-cause death, heart failure and a composite endpoint of MACE. In addition, GDF-15 provides incremental prognostic value beyond traditional risks factors in the long-term. Therefore, GDF-15 appears to be a very interesting prognosis biomarker in ACS. Additional research on GDF-15 are needed as support in therapeutic management and decision making.

Research funding

Roche Diagnostics provided Elecsys GDF-15 free of charge. The authors are solely responsible for the design and development of the study, as well as for all analyses and writing of the manuscript.

Acknowledgments

We acknowledge the doctors and nurses of the cardiology department who actively participated in the collection of the biobank.

References

- [1] H. Bueno, R. Martin Asenjo, Long-term cardiovascular risk after acute coronary syndrome, an ongoing challenge, *Rev. Esp. Cardiol.* 69 (2016) 1–2, <https://doi.org/10.1016/j.recresp.2015.08.019>.
- [2] M.R. Bootcov, A.R. Bauskin, S.M. Valenzuela, A.G. Moore, M. Bansal, X.Y. He, et al., MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF-beta superfamily, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 94 (1997) 11514–11519, <https://doi.org/10.1073/pnas.94.21.11514>.
- [3] L. Yang, C.C. Chang, Z. Sun, D. Madsen, H. Zhu, S.B. Padkjaer, et al., GFRAL is the receptor for GDF15 and is required for the anti-obesity effects of the ligand, *Nat. Med.* 23 (2017) 1158–1166, <https://doi.org/10.1038/nm.4394>.
- [4] S.E. Mullican, X. Lin-Schmidt, C.N. Chin, J.A. Chavez, J.L. Furman, A.A. Armstrong, et al., GFRAL is the receptor for GDF15 and the ligand promotes weight loss in mice and nonhuman primates, *Nat. Med.* 23 (2017) 1150–1157, <https://doi.org/10.1038/nm.4392>.
- [5] A.G. Moore, The transforming growth factor- β superfamily cytokine macrophage inhibitory cytokine-1 is present in high concentrations in the serum of pregnant women, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85 (2000) 4781–4788, <https://doi.org/10.1210/jc.85.12.4781>.
- [6] K. Unsicker, B. Spittau, K. Kriegstein, The multiple facets of the TGF- β family

cytokine growth/differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1, *Cytokine Growth Factor Rev.* 24 (2013) 373–384, <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2013.05.003>.

- [7] K.C. Wollert, T. Kempf, L. Wallentin, Growth differentiation factor 15 as a biomarker in cardiovascular disease, *Clin. Chem.* 63 (2017) 140–151, <https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.255174>.
- [8] T. Kempf, A. Zarbock, C. Wiedera, S. Butz, A. Stadtmann, J. Rossaint, et al., GDF-15 is an inhibitor of leukocyte integrin activation required for survival after myocardial infarction in mice, *Nat. Med.* 17 (2011) 581–588, <https://doi.org/10.1038/nm.2354>.
- [9] T. Kempf, M. Eden, J. Strelau, M. Naguib, C. Willenbockel, J. Tongers, et al., The transforming growth factor- β superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury, *Circ. Res.* 98 (2006) 351–360, <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000202805.73038.48>.
- [10] J. Xu, T.R. Kimball, J.N. Lorenz, D.A. Brown, A.R. Bauskin, R. Kleivitsky, et al., GDF15/MIC-1 functions as a protective and antihypertrophic factor released from the myocardium in association with SMAD protein activation, *Circ. Res.* 98 (2006) 342–350, <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000202804.84885.d0>.
- [11] N. Bouabdallaoui, B. Claggett, M.R. Zile, J.J.V. McMurray, E. O'Meara, M. Packer, et al., Growth differentiation factor-15 is not modified by sacubitril/valsartan and is an independent marker of risk in patients with heart failure and reduced ejection fraction: the PARADIGM-HF trial, *Eur. J. Heart Fail.* 20 (2018) 1701–1709, <https://doi.org/10.1002/ehf.1301>.
- [12] D.A. Brown, S.N. Breit, J. Buring, W.D. Fairlie, A.R. Bauskin, T. Liu, et al., Concentration in plasma of macrophage inhibitory cytokine-1 and risk of cardiovascular events in women: a nested case-control study, *Lancet.* 359 (2002) 2159–2163, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09093-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09093-1).
- [13] L. Lind, L. Wallentin, T. Kempf, H. Tapken, A. Quint, B. Lindahl, et al., Growth-differentiation factor-15 is an independent marker of cardiovascular dysfunction and disease in the elderly: results from the prospective investigation of the vasculature in uppsala seniors (PIVUS) study, *Eur. Heart J.* 30 (2009) 2346–2353, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp261>.
- [14] L.B. Daniels, P. Clopton, G.A. Laughlin, A.S. Maisel, E. Barrett-Connor, Growth-differentiation factor-15 is a robust, independent predictor of 11-year mortality risk in community-dwelling older adults: the rancho bernardo study, *Circulation.* 123 (2011) 2101–2110, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.979740>.
- [15] T.J. Wang, K.C. Wollert, M.G. Larson, E. Coglianesi, E.L. McCabe, S. Cheng, et al., Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress: the Framingham heart study, *Circulation.* 126 (2012) 1596–1604, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.129437>.
- [16] A. Rohatgi, P. Patel, S.R. Das, C.R. Ayers, K. Khera, A. Martinez-Rumayor, et al., Association of growth differentiation factor-15 with coronary atherosclerosis and mortality in a young, multiethnic population: observations from the Dallas heart study, *Clin. Chem.* 58 (2012) 172–182, <https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.171926>.
- [17] K.C. Wollert, T. Kempf, T. Peter, S. Olofsson, S. James, N. Johnston, et al., Prognostic value of growth-differentiation factor-15 in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome, *Circulation.* 115 (2007) 962–971, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.650846>.
- [18] K.C. Wollert, T. Kempf, B. Lagerqvist, B. Lindahl, S. Olofsson, T. Allhoff, et al., Growth differentiation factor 15 for risk stratification and selection of an invasive treatment strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome, *Circulation.* 116 (2007) 1540–1548, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.697714>.
- [19] T. Kempf, E. Björklund, S. Olofsson, B. Lindahl, T. Allhoff, T. Peter, et al., Growth-differentiation factor-15 improves risk stratification in ST-segment elevation myocardial infarction, *Eur. Heart J.* 28 (2007) 2858–2865, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm465>.
- [20] I. Eitel, P. Blase, V. Adams, L. Hildebrand, S. Desch, G. Schuler, et al., Growth-differentiation factor 15 as predictor of mortality in acute reperused ST-elevation myocardial infarction: insights from cardiovascular magnetic resonance, *Heart.* 97 (2011) 632–640, <https://doi.org/10.1136/hrt.2010.219543>.
- [21] M.P. Bonaca, D.A. Morrow, E. Braunwald, C.P. Cannon, S. Jiang, S. Breher, et al., Growth differentiation factor-15 and risk of recurrent events in patients stabilized after acute coronary syndrome: observations from PROVE IT-TIMI 22, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 31 (2011) 203–210, <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.213512>.
- [22] E. Hagström, S.K. James, M. Bertilsson, R.C. Becker, A. Himmelmann, S. Husted, et al., Growth differentiation factor-15 level predicts major bleeding and cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes: results from the PLATO study, *Eur. Heart J.* 37 (2016) 1325–1333, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv491>.
- [23] K.M. Eggers, T. Kempf, B. Lagerqvist, B. Lindahl, S. Olofsson, F. Jantzen, et al., Growth-differentiation factor-15 for long-term risk prediction in patients stabilized after an episode of non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome, *Circ. Cardiovasc. Genet.* 3 (2010) 89–96, <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.109.877456>.
- [24] P. Damman, T. Kempf, F. Windhausen, J.P. Van Straalen, A. Guba-Quint, J. Fischer, et al., Growth-differentiation factor 15 for long-term prognostication in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: an invasive versus conservative treatment in unstable coronary syndromes (ICTUS) substudy, *Int. J. Cardiol.* 172 (2014) 356–363, <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.01.025>.
- [25] Y. Wang, C. Zhen, R. Wang, G. Wang, Growth-differentiation factor-15 predicts adverse cardiac events in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis, *Am. J. Emerg. Med.* 37 (2019) 1346–1352, <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.04.035>.
- [26] K. Thygesen, J.S. Alpert, A.S. Jaffe, M.L. Simoons, B.R. Chaitman, H.D. White, et al., Third universal definition of myocardial infarction, *Eur. Heart J.* 33 (2012)

RESULTADOS

Ó.M. Peiró, et al.

Clinical Biochemistry 73 (2019) 62–69

- 2551–2567, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs184>.
- [27] M. Roffi, C. Patrono, J.-P. Collet, C. Mueller, M. Valgimigli, F. Andreotti, et al., ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation, *Eur. Heart J.* 37 (2015) 267–315, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320> 2016.
- [28] P.W. Serruys, M.C. Morice, A.P. Kappetein, A. Colombo, D.R. Holmes, M.J. Mack, et al., Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease, *N. Engl. J. Med.* 360 (2009) 961–972, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904327>.
- [29] E.W. Tang, C.K. Wong, P. Herbison, Global registry of acute coronary events (GRACE) hospital discharge risk score accurately predicts long-term mortality post acute coronary syndrome, *Am. Heart J.* 153 (2007) 29–35, <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2006.10.004>.
- [30] T. Kempf, R. Horn-Wichmann, G. Brabant, T. Peter, T. Allhoff, G. Klein, et al., Circulating concentrations of growth-differentiation factor 15 in apparently healthy elderly individuals and patients with chronic heart failure as assessed by a new immunoradiometric sandwich assay, *Clin. Chem.* 53 (2007) 284–291, <https://doi.org/10.1373/clinchem.2006.076828>.
- [31] M.J. Pencina, R.B. D'Agostino Sr., E.W. Steyerberg, Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new biomarkers, *Stat. Med.* 30 (2011) 11–21, <https://doi.org/10.1002/sim.4085>.
- [32] Q. Ding, T. Mracek, P. Gonzalez-Muniesa, K. Kos, J. Wilding, P. Trayhurn, et al., Identification of macrophage inhibitory cytokine-1 in adipose tissue and its secretion as an adipokine by human adipocytes, *Endocrinology.* 150 (2009) 1688–1696, <https://doi.org/10.1210/en.2008-0952>.
- [33] D. Schlittenhardt, A. Schober, J. Strelau, G.A. Bonaterra, W. Schmiedt, K. Unsicker, et al., Involvement of growth differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1 (GDF-15/MIC-1) in oxLDL-induced apoptosis of human macrophages in vitro and in arteriosclerotic lesions, *Cell Tissue Res.* 318 (2004) 325–333, <https://doi.org/10.1007/s00441-004-0986-3>.
- [34] S.C.A. de Jager, B. Bermúdez, I. Bot, R.R. Koenen, M. Bot, A. Kavelaars, et al., Growth differentiation factor 15 deficiency protects against atherosclerosis by attenuating CCR2-mediated macrophage chemotaxis, *J. Exp. Med.* 208 (2011) 217–225, <https://doi.org/10.1084/jem.20100370>.
- [35] S.I. Lok, B. Winkens, R. Goldschmeding, A.J.P. Van Geffen, F.M.A. Nous, J. Van Kuik, et al., Circulating growth differentiation factor-15 correlates with myocardial fibrosis in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy and decreases rapidly after left ventricular assist device support, *Eur. J. Heart Fail.* 14 (2012) 1249–1256, <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs120>.
- [36] T. Kempf, J.M. Sinning, A. Quint, C. Bickel, C. Sinning, P.S. Wild, et al., Growth-differentiation factor-15 for risk stratification in patients with stable and unstable coronary heart disease: results from the atherogene study, *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2 (2009) 286–292, <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.108.824870>.
- [37] K.M. Eggers, T. Kempf, P. Venge, L. Wallentin, K.C. Wollert, B. Lindahl, Improving long-term risk prediction in patients with acute chest pain: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk score is enhanced by selected nonnecrosis biomarkers, *Am. Heart J.* 160 (2010) 88–94, <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.05.002>.
- [38] E. Skau, E. Henriksen, P. Wagner, P. Hedberg, A. Siegbahn, J. Leppert, GDF-15 and TRAIL-R2 are powerful predictors of long-term mortality in patients with acute myocardial infarction, *Eur. J. Prev. Cardiol.* 24 (2017) 1576–1583, <https://doi.org/10.1177/2047487317725017>.
- [39] F. Rueda, J. Lupón, C. García-garcía, G. Cediel, M.C.A. Nevado, J.S. Gregori, et al., Acute-phase dynamics and prognostic value of growth differentiation factor-15 in ST-elevation myocardial infarction, *Clin. Chem. Lab. Med.* (2019), <https://doi.org/10.1515/cebm-2018-1189> Feb 1. Epub ahead of print.
- [40] S. Zhang, D. Dai, X. Wang, H. Zhu, H. Jin, R. Zhao, et al., Growth differentiation factor-15 predicts the prognoses of patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis, *BMC Cardiovasc. Disord.* 16 (2016) 82, <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0250-2>.
- [41] S.Q. Khan, K. Ng, O. Dhillon, D. Kelly, P. Quinn, I.B. Squire, et al., Growth differentiation factor-15 as a prognostic marker in patients with acute myocardial infarction, *Eur. Heart J.* 30 (2009) 1057–1065, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn600>.

5.3. Tercer estudio

Soluble urokinase plasminogen activator receptor as a long-term prognostic biomarker in acute coronary syndromes

Peiró ÓM, Cediel G, Bonet G, Rojas S, Quintern V, Carrasquer A, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor as a long-term prognostic biomarker in acute coronary syndromes. *Biomarkers*. 2020;25(5):402-409.

RESULTADOS

BIOMARKERS
<https://doi.org/10.1080/1354750X.2020.1778090>



ARTICLE



Soluble urokinase plasminogen activator receptor as a long-term prognostic biomarker in acute coronary syndromes

Óscar Manuel Peiró^{a,b,#} , German Cediell^c, Gil Bonet^{a,b}, Sergio Rojas^{a,b}, Verónica Quintern^{a,b}, Anna Carrasquer^{a,b}, Maribel González-Del-Hoyo^{a,b}, Esther Sanz^{a,b} and Alfredo Bardají^{a,b}

^aDepartment of Cardiology, Joan XXIII University Hospital, Tarragona, Spain; ^bPere Virgili Health Research Institute, Rovira i Virgili University, Tarragona, Spain; ^cHeart Institute, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain

ABSTRACT

Purpose: The aim of our study was to analyse the long-term prognostic value of soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) in the setting of an acute coronary syndrome (ACS).

Methods: We included 340 patients with an ACS who underwent coronary angiography and plasma suPAR concentration was measured. Patients were classified into low suPAR concentrations (<2.6 ng/mL) and high suPAR concentrations (≥2.6 ng/mL) and long-term events were evaluated. suPAR prognostic value was assessed beyond a clinical model that included age, GRACE score, estimated glomerular filtration rate, cardiac troponin-I peak and left ventricular ejection fraction <40%.

Results: Higher suPAR concentrations were associated with an increased prevalence of cardiovascular risk factors. After multivariate adjustment, suPAR ≥2.6 ng/mL were independently associated with an increased risk of all-cause death (HR 2.3; 95%CI 1.2–4.4; *p* = .017), major adverse cardiovascular events (MACE) (HR 1.7; 95%CI 1.1–2.5; *p* = .020) and heart failure (HR 4.1; 95%CI 1.3–12.6; *p* = .015), but not with myocardial infarction. For long-term all-cause death significant improvement of reclassification and discrimination were seen after addition of suPAR to a clinical model.

Conclusions: In the setting of an ACS, suPAR is associated with long-term all-cause death, heart failure and MACE, and provides incremental prognostic value beyond traditional risks factors.

ARTICLE HISTORY

Received 9 December 2019
Accepted 23 May 2020

KEYWORDS

Biomarker; acute coronary syndrome; long-term prognosis; soluble urokinase plasminogen activator receptor; myocardial infarction

Introduction

Prognostic stratification in patients admitted with an acute coronary syndrome (ACS) is essential to providing efficient follow-up and guiding intensive treatment to those at high risk of adverse cardiovascular events. Although numerous risk factors have been identified in these patients, risk prediction remains a challenge, especially in the long term. In this scenario, biomarkers could play an important role in prognostication and therapeutic decision-making.


Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) is a low-grade inflammatory biomarker released into the circulation by the cleavage of uPAR (Wilhelm et al. 1999, Smith et al. 2010). uPAR is a membrane-linked protein expressed on several cell types such as inflammatory cells, endothelial cells, smooth muscle cells and podocytes (Wei et al. 2008, Smith et al. 2010, Hodges et al. 2015). This receptor, in both its membrane-bound and soluble forms, has been related to plasminogen activation pathway, cell signalling through integrins, cell adhesion, migration and proliferation (Smith et al. 2010, Hodges et al. 2015). In fact, these mechanisms have been implicated in atherogenesis, progression of atherosclerosis and plaque destabilisation (Steins et al. 2004,


Svensson et al. 2008). Additionally, suPAR is involved in the pathogenesis of kidney disease, and elevated concentrations have been correlated with incident chronic kidney disease and decline of renal function (Hayek et al. 2015). As a prognostic biomarker, suPAR has been consistently associated with cancer, cardiovascular diseases and all-cause mortality in presumed healthy populations (Eugen-Olsen et al. 2010, Persson et al. 2012, Lyngbæk et al. 2013a, Borné et al. 2014). Moreover, in patients affected by an acute illness, chronic kidney disease and cardiovascular disease, elevated concentrations of suPAR have also been related to adverse outcomes (Lyngbæk et al. 2012, Meijers et al. 2015, Rasmussen et al. 2016, Torino et al. 2018). However, there are limited data about the long-term prognostic value of suPAR in the setting of an ACS (Lyngbæk et al. 2012). Therefore, the aim of our study was to analyse the long-term prognostic value of suPAR in patients admitted with ACS.

Clinical significance

- Higher suPAR concentrations were related to an increased prevalence of cardiovascular risk factors and medical history of cardiovascular diseases.

CONTACT Alfredo Bardají  abardaji.hj23.ics@gencat.cat  Department of Cardiology, Joan XXIII University Hospital, Street: Dr Mallafré Guasch 4, 43007, Tarragona, Spain

[#]Dr. Oscar Manuel Peiró is responsible for statistical design and analysis. E-mail:  opi220290@gmail.com (O. M. Peiró)

 Supplemental data for this article can be accessed [here](#).

© 2020 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group

2 Ó. M. PEIRÓ ET AL.

- In the setting of an ACS, suPAR is associated with long-term all-cause death, heart failure and a composite endpoint of MACE.
- suPAR provides incremental prognostic value beyond traditional risks factors in the long-term all-cause death.

Materials and methods

Study setting

The Joan XXIII University Hospital is a tertiary hospital located in South Europe (Tarragona, Spain). The Biobank of the Pere Virgili Health Research Institute, registered in the National Biobank Network, processes, stores and manages human biological samples from the Joan XXIII University Hospital.

Study population

This is a retrospective observational study that included consecutive patients admitted to our hospital from January 2011 to December 2014 with ACS (ST-segment elevation myocardial infarction [STEMI], non-ST-segment elevation myocardial infarction [NSTEMI] and unstable angina) who underwent coronary angiography. Acute myocardial infarction (MI) was diagnosed according to the Universal Definition of MI (Thygesen et al. 2012). Following the European Society of Cardiology Guidelines, unstable angina was defined as the presence of ACS symptoms at rest or with minimal exertion in the absence of cardiomyocyte necrosis (Roffi et al. 2016). To classify and treat the study patients in STEMI, NSTEMI and unstable angina we used the criteria outlined in the current European Society of Cardiology guidelines. The diagnostics and treatments were established by the attending cardiologist following the guidelines mentioned above. We excluded patients who suffered from a type of MI other than type 1, according the universal definition of MI, and those foreign residents with whom follow-up was impossible. Joan XXIII University Hospital is the only hospital in our region capable of performing angiograms and percutaneous coronary intervention. Hence, many patients were only treated at the hospital during the acute phase and were followed-up by their

local cardiologist after discharge. Therefore, of 1083 patients with final diagnoses of ACS and coronary angiography performed, 340 had long-term follow-up and suPAR determination available (Figure 1). Excluded patients presented similar baseline demographics, cardiovascular risk factors and medical history (Supplementary material 1).

During hospital admission, baseline demographics, cardiovascular risks factors, medical history, ambulatory treatment, previous symptoms and clinical characteristics during admission (physical examination, laboratory findings, coronary angiography information, left ventricular ejection fraction [LVEF] and diagnosis at discharge) were registered. The estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated by using the value of creatinine at admission with the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formula. Impaired kidney disease was defined as an eGFR < 60 mL/min/1.73 m². Cardiac troponin I concentrations were measured with an automated immunoassay (Troponin I-Ultra, Advia Centaur, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany). As described by the manufacturer, the cardiac troponin I detection limit is 0.006 µg/L, the 99th reference percentile is 0.040 µg/L and the upper limit of detection is 50 µg/L (measured with a coefficient of variation of 8%). LVEF was measured within 24–48 h before discharge by using Simpson's methodology. A moderate to severe reduction of LVEF was defined as LVEF < 40%. Significant three-vessel stenosis was defined as an obstruction > 70% in the three main coronary arteries. The Syntax Score I was calculated by an experienced interventional cardiologist by using the Syntax Score calculator. An intermediate or high Syntax Score was defined as a score of 23 or more (Serruys et al. 2009). Similarly, the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) score was calculated. An intermediate or high GRACE score was defined as a score ≥ 100 in patients with STEMI and ≥ 89 in the remaining patients (Tang et al. 2007).

suPAR analysis

Blood samples were collected into EDTA tubes during coronary angiography. Samples were obtained in a median time of 48 h (interquartile range [IQR]: 24–96 h) after admission. After

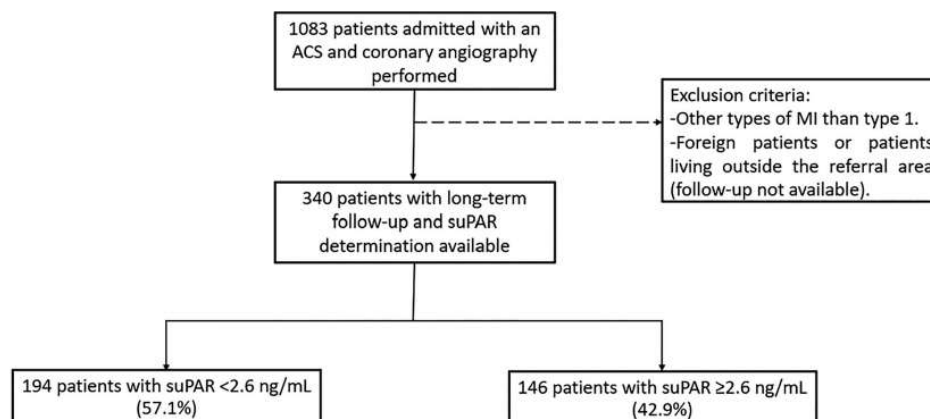


Figure 1. Flow diagram of patients. ACS: Acute coronary syndromes; MI: myocardial infarction; suPAR: Soluble urokinase plasminogen activator receptor.

RESULTADOS

the sample was centrifuged, plasma aliquots of the sample were stored at -80°C until analysis. The aliquots were frozen and thawed only one time. Plasma suPAR concentrations were measured by the enzyme-linked immunosorbent assay method (suPARnostic AUTO Flex ELISA; ViroGates, Birkerød, Denmark). The testing was performed contemporary to this manuscript. As described by the manufacturer, the detection limit of the assay was 0.1 ng/mL and the intra and inter-assay coefficient of variation were 2.8% and 9.2%, respectively. Investigators measuring suPAR were blinded to clinical and follow-up data.

Follow-up and outcomes

Patients were followed-up for events for a maximum of 6.5 years. Deaths and hospital re-admissions were identified by telephone interview and/or review of electronic medical records. Follow-up adjudication was performed by an investigator who was blinded to suPAR measurements. Deaths, non-fatal MI and admission for heart failure (HF) were recorded during follow-up.

The primary outcome of this study was all-cause death. A secondary outcome was the composite of major adverse cardiovascular events (MACE), which were identified as all-cause death, non-fatal MI and admission for HF. For patients with recurrent events the time to the first event was recorded. Individual secondary outcomes were non-fatal MI and admission for HF.

Statistical analysis

Categorical variables are expressed as numbers and percentages whereas continuous variables are expressed as medians and IQR. Comparisons of categorical data were performed with chi-squared tests whereas numerical data were analysed with the Kruskal-Wallis test. The optimal suPAR cut-off point for all-cause death was defined by a receiver operating characteristic (ROC) curve (Youden index). To study the relationship between suPAR and outcomes, patients were categorised into two groups according their suPAR concentrations (low <2.6 ng/mL and high ≥ 2.6 ng/mL). Survival probabilities were estimated by the Kaplan-Meier method and compared with the log-rank test. To determine if suPAR groups were associated with primary and secondary endpoints, univariable and multivariable Cox regressions were performed with the backward stepwise procedure. In the multivariable analysis, clinically relevant and significant variables in the univariable analysis were included. Therefore, multivariable Cox regression analyses were adjusted by the following variables: age, diabetes mellitus, hypercholesterolaemia, medical history of MI, ambulatory use of statins, eGFR at admission, intermediate or high GRACE score, significant three-vessel stenosis and LVEF $<40\%$ at discharge. The proportional hazards assumption was analysed by Schoenfeld residuals. Multicollinearity was searched by calculating the variance inflation factor. For HF and non-fatal MI related hospitalisation during follow-up, all-cause death was included in all the analyses as a competing risk, and the Grey method

was used. Cumulative incidence curves were generated by using the competing risk model. Finally, to estimate the ability of suPAR to improve long-term risk prediction of all-cause death beyond a clinical model that included age, GRACE score, eGFR at admission, cardiac troponin I peak (logarithm transformed) and LVEF $<40\%$ at discharge we performed ROC curve analyses and the Hosmer-Lemeshow test. The clinical model was compared before and after adding suPAR concentrations. We also calculated overall continuous net reclassification improvement (NRI) and integrated discrimination improvement (IDI), as described by Pencina et al. (2008). Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. STATA 14.2 (StataCorp, College Station, Texas, USA) was used for statistical analysis.

Ethics

The study was approved by the local ethical committee and complies with the Declaration of Helsinki. All patients gave written consent for their participation in this study.

Results

Baseline characteristics

A total of 340 patients were included in the study. The median (IQR) age was 64.9 (55.7–74.3) years, and 96 (28.2%) patients were female. Of all patients, 62.4% were admitted with NSTEMI, 22.6% with STEMI and 15.0% with unstable angina. The median suPAR concentration was 2.4 (IQR 1.7–3.2) ng/mL. The best suPAR cut-off point for the prediction of all-cause death was 2.6 ng/mL; area under the curve 0.718 (95% confidence interval [CI] 0.667–0.765); sensitivity 63%; specificity 74%). Patients were classified into two groups: low suPAR concentrations (<2.6 ng/mL) and high suPAR concentrations (≥ 2.6 ng/mL). Patients with higher concentrations of suPAR were associated with older age, diabetes mellitus, hypertension, hypercholesterolaemia, chronic kidney disease and a medical history of cardiovascular diseases (MI, cerebrovascular disease and peripheral arterial disease; Table 1) as well as an increased use of antiplatelets drugs, statins, oral antidiabetics and insulin. Higher use of statins and lower values of LDL cholesterol were seen among patients with higher values of suPAR. During admission, they were more likely to have a worse Killip-Kimball class, renal impairment, a higher GRACE score and ventricular dysfunction (LVEF $< 40\%$). Although there were more patients with significant three-vessel stenosis, no differences in peak cardiac troponin I or in the type of ACS were seen among higher values of suPAR. Finally, only 3 deaths were seen during hospitalisation (1 death with suPAR <2.6 ng/mL and 2 deaths with suPAR ≥ 2.6 ng/mL), and the differences were not significant.

Primary endpoint

During a median follow-up of 4.9 (IQR 4.1–5.9) years, 57 patients died. Of those patients, 15 (7.7%) had suPAR

4  Ó. M. PEIRÓ ET AL.

Table 1. Demographics, cardiovascular risk factors, medical history, ambulatory treatment and clinical characteristics during admission.

Variable	Overall (N= 340)	suPAR <2.6 (N= 194)	suPAR ≥2.6 (N= 146)	p Value
Demographics				
Age, years	64.9 (55.7–74.3)	63.1 (54.3–70.7)	69.6 (57.4–77.2)	<.001
Female sex	96 (28.2)	48 (24.7)	48 (32.9)	.099
Cardiovascular risk factors				
Current smoker	106 (31.2)	68 (35.1)	38 (26.0)	.075
Hypertension	232 (68.2)	119 (61.3)	113 (77.4)	.002
Diabetes mellitus	127 (37.4)	60 (30.9)	67 (45.9)	.005
Hypercholesterolaemia	207 (60.9)	105 (54.1)	102 (69.9)	.003
Obesity (BMI ≥30 kg/m ²)	91 (29.1)	53 (30.1)	38 (27.7)	.646
Medical history				
Myocardial infarction	77 (22.7)	32 (16.5)	45 (30.8)	.002
Heart failure	3 (0.9)	1 (0.5)	2 (1.4)	.404
Cerebrovascular disease	21 (6.2)	7 (3.6)	14 (9.6)	.023
Peripheral arterial disease	36 (10.6)	10 (5.2)	26 (17.8)	<.001
Chronic kidney disease	27 (7.9)	0 (0.0)	27 (18.5)	<.001
PCI	50 (14.7)	23 (11.9)	27 (18.5)	.087
Ambulatory treatment				
Acetylsalicylic acid	133 (39.1)	61 (31.4)	72 (49.3)	.001
Other antiplatelet drugs	51 (15.0)	21 (10.8)	30 (20.6)	.013
Oral anticoagulant	8 (2.4)	2 (1.0)	6 (4.1)	.064
Beta blockers	101 (29.7)	53 (27.3)	48 (32.9)	.267
ACE inhibitors	102 (30.0)	58 (29.9)	44 (30.1)	.962
ARBs	49 (14.4)	23 (11.9)	26 (17.8)	.122
MRAs	6 (1.8)	2 (1.0)	4 (2.7)	.236
Diuretics	81 (23.8)	41 (21.1)	40 (27.4)	.180
Oral antidiabetic drugs	77 (22.7)	36 (18.6)	41 (28.1)	.038
Insulin	30 (8.8)	10 (5.2)	20 (13.7)	.006
Statins	168 (49.4)	80 (41.2)	88 (60.3)	.001
Previous symptoms				
Angina previous month	70 (20.6)	36 (18.6)	34 (23.3)	.286
Angina in the previous 24h	108 (31.8)	69 (35.6)	39 (26.7)	.083
Physical examination at admission				
Systolic arterial pressure (mmHg)	140 (122–153)	140 (122–153)	139 (122–154)	.916
Atrial fibrillation/flutter	14 (4.1)	5 (2.6)	9 (6.2)	.099
Killip class > I	35 (10.3)	8 (4.1)	27 (18.5)	<.001
Laboratory findings at admission				
Glycaemia (mg/dL)	121 (100–166)	117 (99–157)	132 (100–187)	.017
eGFR (mL/min per 1.73 m ²)	84 (62–98)	90 (73–100)	70 (49–91)	<.001
LDL cholesterol (mg/dL)	98 (77–118)	103 (84–120)	90 (70–118)	.009
HDL cholesterol (mg/dL)	38 (31–45)	39 (33–45)	36 (29–44)	.009
Troponin I peak (ng/mL)	2.7 (0.2–21.0)	3.1 (0.2–22.7)	2.0 (0.2–20.7)	.563
GRACE score				
Intermediate or high GRACE	216 (63.5)	108 (55.7)	108 (74.0)	.001
Coronary angiography				
Significant three vessels stenosis	76 (22.4)	33 (17.0)	43 (29.5)	.006
Intermediate or high Syntax Score	45 (19.2)	24 (16.7)	21 (23.1)	.224
PCI	232 (68.2)	134 (69.1)	98 (67.1)	.702
LVEF at discharge				
LVEF <40%	28 (8.4)	10 (5.3)	18 (12.7)	.016
Complications during hospitalisation				
Death during hospitalisation	3 (0.9)	1 (0.5)	2 (1.4)	.404
Discharge diagnostic				
STEMI	77 (22.6)	48 (24.7)	29 (19.9)	.287
NSTEMI	212 (62.4)	115 (59.3)	97 (66.4)	.177
Unstable angina	51 (15.0)	31 (16.0)	20 (13.7)	.560

Data represent the number (percentage) or median (interquartile range). BMI indicates body mass index. PCI: percutaneous coronary intervention; ACE: angiotensin-converting enzyme; ARBs: angiotensin II receptor blockers; MRAs: mineralocorticoid receptor antagonists. eGFR: estimated glomerular filtration rate; LVEF: left ventricle ejection fraction; STEMI: ST elevation myocardial infarction; NSTEMI: non-ST elevation myocardial infarction.

concentrations <2.6 ng/mL and 42 (28.8%) ≥2.6 ng/mL (Figure 2). Higher values of suPAR were associated with an increased risk of all-cause death (unadjusted hazard ratio [HR] 4.4; 95% CI 2.4–7.9; *p* < .001). After adjustment for potential confounders, suPAR concentrations ≥2.6 ng/mL were independently associated with a higher risk of all-cause death (adjusted HR 2.3; 95% CI 1.2–4.4; *p* = .017) [Table 2]. In a subgroup analysis, the prognostic value of suPAR was explored in patients without renal impairment at admission. If we removed patients with eGFR <60 mL/min/1.73m² at

admission (77 patients), suPAR concentrations ≥2.6 ng/mL were still independently associated with a higher risk of all-cause death (adjusted HR 2.9; 95% CI 1.3–6.4; *p* = .011).

Secondary endpoints

A composite of MACE was analysed during follow-up. In this way, 102 events of MACE were observed. Of those, 41 (21.1%) events occurred in patients with low suPAR values (<2.6 ng/mL) and 61 (41.8%) in patients with high values

RESULTADOS

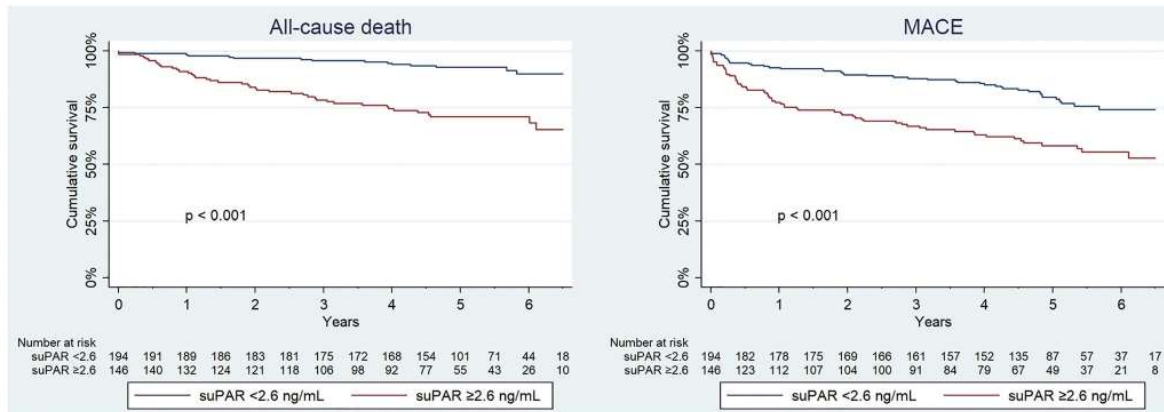


Figure 2. All-cause death and major adverse cardiovascular events (all-cause death, non-fatal myocardial infarction and heart failure) cumulative survival.

Table 2. Hazard ratios associated with all-cause death in univariate and multivariate Cox regression analysis.

Variables	Univariate cox regression		Multivariate cox regression	
	HR (95% CI)	p Value	HR (95% CI)	p Value
Age	1.08 (1.05–1.11)	<.001	1.05 (1.02–1.08)	.002
Diabetes mellitus	2.11 (1.25–3.55)	.005	–	–
Hypercholesterolaemia	1.96 (1.09–3.54)	.025	–	–
Previous myocardial infarction	2.75 (1.63–4.64)	<.001	–	–
Ambulatory use of statins	2.57 (1.46–4.54)	.001	–	–
eGFR at admission	1.03 (1.02–1.04)	<.001	1.02 (1.01–1.03)	.017
Intermediate or high GRACE score	4.46 (2.02–9.85)	<.001	–	–
Significant three vessels stenosis	2.41 (1.41–4.11)	.001	–	–
LVEF <40%	5.23 (2.83–9.64)	<.001	4.10 (2.20–7.65)	<.001
suPAR ≥2.6 ng/mL	4.37 (2.42–7.89)	<.001	2.26 (1.16–4.44)	.017

HR indicates hazard ratio; CI: confidence interval; eGFR: estimated glomerular filtration rate; GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events score; LVEF: left ventricle ejection fraction; suPAR: soluble urokinase plasminogen activator receptor.

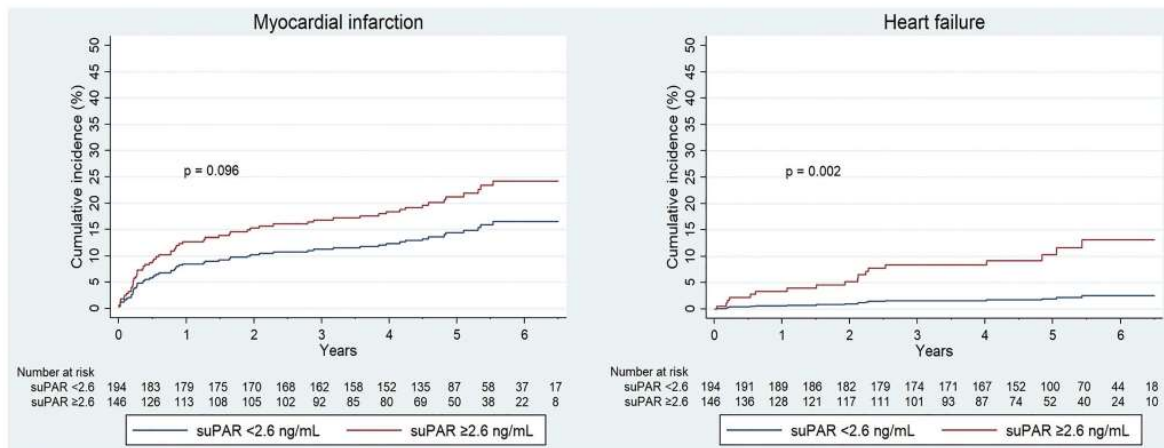


Figure 3. Cumulative incidence of myocardial infarction and heart failure.

(≥2.6 ng/mL) (Figure 2). An unadjusted analysis of these data showed that suPAR ≥2.6 ng/mL had an increased risk of MACE (unadjusted HR 2.4; 95% CI 1.6–3.5; *p* < .001). This excess risk was partially diminished, but still significant, after adjustment for potential confounders (adjusted HR 1.7; 95% CI 1.1–2.5; *p* = .020).

A total of 60 patients suffered a new MI during follow-up (29 [14.9%] patients had suPAR concentrations <2.6 ng/mL

and 31 [21.2%] ≥2.6 ng/mL; Figure 3). Although there was a higher percentage of MI at higher suPAR concentrations, univariate competing risk regression did not reveal a statistically significant association (unadjusted HR 1.5; 95% CI 0.9–2.5; *p* = .096).

During follow-up, only 18 patients developed HF, 4 (2.1%) patients had suPAR concentrations <2.6 ng/mL and 14 (9.6%) patients ≥2.6 ng/mL (Figure 3). Higher suPAR values were

6  Ó. M. PEIRÓ ET AL.

associated with significantly increased risk of HF (unadjusted competing risk HR 5.5; 95% CI 1.9–16.3; $p = .002$). After adjustment for potential confounders, suPAR concentrations ≥ 2.6 ng/mL were associated with an increased risk of HF (adjusted competing risk HR 4.1; 95% CI 1.3–12.6; $p = .015$).

Similar results for primary and secondary endpoints were found for one-year follow-up (Supplementary material 2).

Analysis of ROC curves and suPAR risk prediction

ROC curves were evaluated with C-statistics to determine whether suPAR could improve long-term risk prediction of all-cause death. C-statistics were 0.823 (95% CI 0.758–0.888) for the clinical model, 0.839 (95% CI 0.775–0.902) for the clinical model with suPAR. C-statistics analysis showed non-significant differences in the clinical model alone compared with the clinical model with suPAR ($p = .144$). However, overall NRI showed significantly better risk prediction in the clinical model with suPAR compared with the clinical model alone (0.589; 95% CI 0.300–0.879; $p < .001$), as was also the case for IDI (0.024; 95% CI 0.005–0.043; $p = .013$).

Discussion

In this study, we analysed the power of a single value of suPAR to stratify the risk of adverse events in ACS patients followed up for a long-term. We found that suPAR concentrations ≥ 2.6 ng/mL were associated with an increased risk of all-cause death, MACE and hospitalisation for HF, but not with new admission for MI. Even more, we observed that suPAR had an incremental prognostic value beyond a clinical model for all-cause death risk. Finally, higher suPAR concentrations in the setting of an ACS were consistently related to an increased prevalence of cardiovascular risk factors and medical history of cardiovascular diseases.

To the best of our knowledge, this is the first study to investigate the role of suPAR in a cohort of patients where all types of ACS were represented and followed over the long-term. Few studies have reported the value of suPAR in the setting of an ACS and those that have done so included homogeneous populations or, in contrast, very heterogeneous ones. Lyngbæk et al. (2012) conducted a study on a homogeneous cohort, in which 296 patients with STEMI were followed for a long-term. In that study, in agreement with our findings, higher suPAR concentrations were associated with an increased risk of all-cause death, but the addition of suPAR to an adjusted clinical model did not improve the C-statistic. Of note, our clinical model included powerful risk predictors such as age, GRACE score, eGFR at admission, cardiac troponin I peak and LVEF $< 40\%$, and we even demonstrated significant improvement of NRI and IDI after the addition of suPAR. Following studies by Pencina et al. (2008) on ROC curves and reclassification, this suPAR improvement could be missed with sole reliance on the C-statistics. Therefore, a significant improvement on reclassification and discrimination beyond a fully adjusted clinical model it is an interesting finding. Finally, Lyngbæk et al. found a significant association of higher suPAR concentrations with recurrent MI

which was non-significant in our study. Other suPAR investigations conducted in heterogeneous cohorts of patients also included subjects with an ACS. For example, in a cohort of 449 patients admitted with chest pain and suspected non-ST-elevation-ACS, Lyngbæk et al. (2013b) found higher suPAR concentrations associated with an increased risk of mortality in the long-term and demonstrated an improvement of risk stratification beyond traditional risk factors, but not in the recurrence of MI. However, unlike our study where 85% of patients suffered an acute MI, in Lyngbæk's cohort only 17.2% of patients presented with a NSTEMI or unstable angina with electrocardiogram abnormalities. A similar study investigated 1314 patients presenting to the emergency department with suspected MI and followed up for 1-year (Sörensen et al. 2019). Of those, only 227 had type 1 MI; nevertheless, higher suPAR concentrations were associated with increased risk of 1-year all-cause mortality and compared with the GRACE score, the prediction of 6-month mortality in the acute MI subgroup was similar using suPAR as the only parameter. Two similar studies conducted in patients who underwent coronary angiography demonstrated that higher suPAR concentrations were associated with the presence and severity of coronary artery disease and reported an increased mortality and MI risk among those with higher suPAR concentrations (Eapen et al. 2014, Sommerer et al. 2019). In the above mentioned studies, higher suPAR concentrations were related to the composite endpoint of all-cause death and non-fatal MI (Eapen et al. 2014) as well as with the composite endpoint of fatal and non-fatal MI (Lyngbæk et al. 2012, 2013b). In addition, in a small study that included 128 patients with acute MI, suPAR was associated with MACE after 1-year follow-up (Wlazel et al. 2019). Like previous studies but providing a new composite endpoint which included all-cause death, non-fatal MI and HF, we demonstrated that higher suPAR concentrations were associated with MACE.

In previous studies suPAR has been associated with an increased plasma concentration of N-terminal pro B-type natriuretic peptide and a higher incidence of HF in the general population (Borné et al. 2014) and with decreased LVEF and elevated B-type natriuretic peptide in patients with acute cardiac disease (Fujita et al. 2017). Similarly, in our study we found an increased proportion of patients with LVEF $< 40\%$ among higher values of suPAR, and, interestingly, higher suPAR concentrations were independently associated with the incidence of HF during long-term follow-up. Although this event was not frequently observed in our cohort, we demonstrate that a single measure of suPAR in the setting of an ACS was correlated with the long-term incidence of HF. This finding provides new insight into the utility of suPAR, which could identify those patients admitted with an ACS who have a higher risk of developing HF. However, we are aware that this finding should be confirmed in larger cohorts due to our low rate of events. In fact, suPAR, has also been useful in chronic HF where, it has been identified as an independent predictor of mortality and was even superior to soluble ST2 (Koller et al. 2017).

RESULTADOS

Consistently, suPAR has been related to a higher prevalence of cardiovascular risk factors, but it has been especially linked with kidney disease. Hayek et al. (2015) found that an elevated concentration of suPAR was independently associated with incident chronic kidney disease and an accelerated decline in the eGFR. Based on that evidence, it could be wrongly assumed that the predictive capacity of suPAR is due solely to renal impairment. However, in patients with renal dysfunction, suPAR has been identified as an independent predictor of all-cause and cardiovascular death (Meijers et al. 2015) even if they were on haemodialysis (Drechsler et al. 2017). In our study, suPAR remained independently associated with adverse outcomes after adjustment for eGFR. It is important to note that there was no multicollinearity among the variables included in the multivariable analysis. Moreover, we demonstrated that suPAR was still associated with adverse outcomes in patients without renal impairment at admission. Therefore, the predictive capacity of suPAR remains with and without the presence of renal dysfunction.

In the setting of an acute MI, suPAR increases minimally and its concentration remains relatively stable during the acute phase. In addition, its predictive capabilities are almost identical at baseline and peak concentrations (Lyngbæk et al. 2012). Therefore, suPAR appears to be unrelated to myocardial damage extension, which is in line with our findings that suPAR concentrations were not related to the type of ACS nor to peak cardiac troponin I. Although high sensitivity troponin was not available this should not affect the results because peak cardiac troponin was used. Rather, suPAR has been identified as an inflammatory biomarker (Smith et al. 2010, Hodges et al. 2015). SuPAR has been assessed alongside other inflammatory biomarkers, such as C-reactive protein (CRP) in STEMI (Lyngbæk et al. 2012) or high-sensitivity CRP and interleukin-6 in patients undergoing coronary angiography (Sommerer et al. 2019), and suPAR had superior predictive capabilities. Furthermore, a marked elevation of CRP in the context of STEMI has been reported; meanwhile, suPAR remained relatively stable (Lyngbæk et al. 2012), thus it seems that suPAR may represent a different inflammatory response. In fact, it has been defined as a low-grade inflammatory biomarker related to subclinical organ damage (Hodges et al. 2015). Pathophysiologically, suPAR has been implicated in atherogenesis, atherosclerosis progression and plaque destabilisation (Steins et al. 2004, Svensson et al. 2008). It is well-known that the inflammatory response is involved with plaque progression and vascular damage and suPAR might be a marker of this process; however, more studies are needed to elucidate the mechanisms underlying suPAR and cardiovascular disease.

Altogether, suPAR is an interesting biomarker that could be used for long-term risk stratification of patients admitted with an ACS and help to address therapies to prevent or delay adverse outcomes such as closer follow-up and stricter control of cardiovascular risk factors. SuPAR is stable during an acute MI, free of circadian changes, relatively stable in plasma and easy to measure (Thunø et al. 2009). However, different suPAR cut-off values have been reported and associated with adverse outcomes. Although more studies are

still needed in patients with an ACS to validate an optimal cut-off point for long-term risk, it seems that a higher suPAR concentration brings a worse prognosis. Nevertheless, even the relatively low cut-off values we showed can be used for risk stratification.

Limitations

Our study has the following limitations. It is a unicentric observational study with a relatively small sample size. SuPAR was measured only once at the time of coronary angiography during admission, so we are unaware if the kinetics of suPAR or the time between symptom onset and sample extraction could improve or worsen the observed results. Nevertheless, suPAR concentrations have been reported as relatively stable during acute MI. On the other hand, we are aware that HF HR could be overestimated due to the low number of events. However, most of those events were related to suPAR concentrations ≥ 2.6 ng/mL and, therefore, in our population study, suPAR showed an excellent correlation with the incidence of HF. Several biomarkers were examined alongside suPAR but natriuretic peptides and high-sensitivity CRP were not available. Although a multivariable analysis was performed, a potential impact of residual confounding may be present due to the nature of a retrospective observational study. Finally, after hospital discharge and during follow-up, it is not known what further treatments patients received; therefore, their influence on the outcomes cannot be identified.

Conclusions

Our study demonstrated that a single determination of suPAR in the setting of an ACS is associated with long-term all-cause death, HF and a composite endpoint of MACE. In addition, suPAR provides incremental prognostic value beyond traditional risks factors in the long-term all-cause death. Therefore, suPAR appears to be a very interesting prognostic biomarker in ACS. To facilitate this, larger studies are needed to determine the exact value on a risk scale along with other risk factors.

Acknowledgments

We acknowledge the doctors and nurses of the cardiology department who actively participated in the collection of the biobank.

Disclosure statement

ViroGates provided suPARnostic free of charge. The authors are solely responsible for the design and development of the study, as well as for all analyses and writing of the manuscript. The authors declare no conflict of interest.

ORCID

Óscar Manuel Peiró  <http://orcid.org/0000-0002-8249-8839>

References

- Borné, Y., et al., 2014. Increased plasma level of soluble urokinase plasminogen activator receptor is associated with incidence of heart failure but not atrial fibrillation. *European journal of heart failure*, 16 (4), 377–383.
- Drechsler, C., et al., 2017. Soluble urokinase plasminogen activator receptor and outcomes in patients with diabetes on hemodialysis. *Clinical journal of the American society of nephrology*, 12 (8), 1265–1273.
- Eapen, D.J., et al., 2014. Soluble urokinase plasminogen activator receptor level is an independent predictor of the presence and severity of coronary artery disease and of future adverse events. *Journal of the American heart association*, 3, 1–8.
- Eugen-Olsen, J., et al., 2010. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor predicts cancer, cardiovascular disease, diabetes and mortality in the general population. *Journal of internal medicine*, 268 (3), 296–308.
- Fujita, S.I., et al., 2017. Serum soluble urokinase-type plasminogen activator receptor is associated with low left ventricular ejection fraction and elevated plasma brain-type natriuretic peptide level. *PLoS one*, 12 (1), e0170546.
- Hayek, S.S., et al., 2015. Soluble urokinase receptor and chronic kidney disease. *New England journal of medicine*, 373 (20), 1916–1925.
- Hodges, G.W., et al., 2015. SuPAR: a new biomarker for cardiovascular disease? *The Canadian journal of cardiology*, 31 (10), 1293–1302.
- Koller, L., et al., 2017. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor improves risk prediction in patients with chronic heart failure. *JACC: heart failure*, 5 (4), 268–277.
- Lyngbæk, S., et al., 2012. Usefulness of soluble urokinase plasminogen activator receptor to predict repeat myocardial infarction and mortality in patients with st-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous intervention. *The American journal of cardiology*, 110 (12), 1756–1763.
- Lyngbæk, S., et al., 2013a. Cardiovascular risk prediction in the general population with use of suPAR, CRP, and Framingham Risk Score. *International journal of cardiology*, 167 (6), 2904–2911.
- Lyngbæk, S., et al., 2013b. Soluble urokinase plasminogen activator receptor for risk prediction in patients admitted with acute chest pain. *Clinical chemistry*, 59 (11), 1621–1629.
- Meijers, B., et al., 2015. Soluble urokinase receptor is a biomarker of cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Kidney international*, 87 (1), 210–216.
- Pencina, M.J., et al., 2008. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Statistics in medicine*, 27 (2), 157–172.
- Persson, M., et al., 2012. Soluble urokinase plasminogen activator receptor in plasma is associated with incidence of CVD. Results from the Malmö Diet and Cancer Study. *Atherosclerosis*, 220 (2), 502–505.
- Rasmussen, L.J.H., et al., 2016. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) in acute care: a strong marker of disease presence and severity, readmission and mortality. A retrospective cohort study. *Emergency medicine journal: EMJ*, 33 (11), 769–775.
- Roffi, M., et al., 2016. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European heart journal*, 37 (3), 267–315.
- Serruys, P.W., et al., 2009. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *New England journal of medicine*, 360 (10), 961–972.
- Smith, H.W., et al., 2010. Regulation of cell signalling by uPAR. *Nature reviews molecular cell biology*, 11 (1), 23–36.
- Sommerer, C., et al., 2019. Soluble urokinase plasminogen activation receptor and long-term outcomes in persons undergoing coronary angiography. *Scientific reports*, 9 (1), 1–12.
- Sörensen, N.A., et al., 2019. Predictive value of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor for mortality in patients with suspected myocardial infarction. *Clinical research in cardiology*, 108 (12), 1386–1393.
- Steins, M.B., et al., 2004. Overexpression of urokinase receptor and cell surface urokinase-type plasminogen activator in the human vessel wall with different types of atherosclerotic lesions. *Blood coagulation & fibrinolysis: an international journal in haemostasis and thrombosis*, 15 (5), 383–391.
- Svensson, P.A., et al., 2008. Urokinase-type plasminogen activator receptor is associated with macrophages and plaque rupture in symptomatic carotid atherosclerosis. *International journal of molecular medicine*, 22, 459–464.
- Tang, E.W., et al., 2007. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) hospital discharge risk score accurately predicts long-term mortality post acute coronary syndrome. *American heart journal*, 153 (1), 29–35.
- Thunø, M., et al., 2009. SuPAR: the molecular crystal ball. *Disease markers*, 27 (3), 157–172.
- Thygesen, K., et al., 2012. Third universal definition of myocardial infarction. *European heart journal*, 33 (20), 2551–2567.
- Torino, C., et al., 2018. Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR) and all-cause and cardiovascular mortality in diverse hemodialysis patients. *Kidney international reports*, 3 (5), 1100–1109.
- Wei, C., et al., 2008. Modification of kidney barrier function by the urokinase receptor. *Nature medicine*, 14 (1), 55–63.
- Wilhelm, O.G., et al., 1999. Cellular glycosylphosphatidylinositol-specific phospholipase D regulates urokinase receptor shedding and cell surface expression. *Journal of cellular physiology*, 180 (2), 225–235.
- Wlazęł, R.N., et al., 2019. Soluble urokinase plasminogen activator receptor in one-year prediction of major adverse cardiac events in patients after first myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Archives of medical science*, 15 (1), 72–77.

6. DISCUSIÓN

6.1. Discusión general

Seguidamente se discuten los resultados de forma generalizada y, en los siguientes apartados, se comentan detalladamente cada uno de los estudios realizados en esta tesis doctoral.

En las últimas décadas han surgido importantes avances en el tratamiento del síndrome coronario agudo. Así, el uso generalizado de la doble antiagregación, el intervencionismo coronario percutáneo, las estatinas de alta potencia y, otros muchos avances, han posibilitado la reducción de la morbimortalidad. Sin embargo, estos pacientes aún presentan un riesgo significativamente elevado de eventos adversos, sobre todo a largo plazo. Por tanto, la identificación de aquellos sujetos con mayor riesgo podría ayudar a los clínicos a desarrollar estrategias preventivas para disminuir su morbimortalidad.

En esta tesis doctoral analizamos el valor pronóstico a largo plazo de tres biomarcadores en el contexto de un síndrome coronario agudo.

En primer lugar, analizamos la capacidad pronóstica a largo plazo de SDF-1. Aquí, demostramos que una sola determinación del SDF-1 plasmático en el contexto de un síndrome coronario agudo permite realizar una estratificación pronóstica a largo plazo. En efecto, los pacientes con los valores más elevados de SDF-1 presentaban mayor riesgo de mortalidad total y de presentar el compuesto de eventos MACCE tras un seguimiento a largo plazo. Además, en la mortalidad total, SDF-1 es capaz de añadir información pronóstica más allá de los factores de riesgo tradicionales. Sin embargo, SDF-1 fue incapaz de predecir el reingreso por IAM, ictus o insuficiencia cardíaca.

En segundo lugar, se analiza la capacidad de un único valor de GDF-15 para estratificar el riesgo de eventos adversos a largo en pacientes con síndrome coronario agudo. En este estudio observamos que GDF-15 es un predictor independiente de mortalidad por cualquier causa, eventos MACE y de hospitalización por insuficiencia cardíaca, pero no así de IAM. Además, observamos que GDF-15 añadía valor pronóstico sobre un modelo clínico compuesto de potentes predictores tanto para la mortalidad por cualquier causa, eventos MACE e insuficiencia cardíaca.

DISCUSIÓN

En tercer lugar, se analiza la utilidad de suPAR como biomarcador pronóstico en pacientes con síndrome coronario agudo tras un seguimiento a largo plazo. Demostramos que los pacientes con concentraciones plasmáticas elevadas de suPAR presentaron mayor riesgo de mortalidad total, de eventos MACE y de hospitalización por insuficiencia cardíaca, pero no así de IAM. Además, suPAR es capaz de incrementar la capacidad predictiva de un modelo clínico con respecto a la mortalidad por cualquier causa.

Cabe destacar que los tres biomarcadores son capaces de aportar información pronóstica adicional tras incluirlos en un modelo clínico que incluye potentes predictores. En este sentido GDF-15 aporta mayor valor pronóstico que SDF-1 o suPAR ya que es capaz de incrementar el valor de la curva ROC. No obstante, SDF y suPAR aportan información valiosa sobre un modelo clínico potente tal como indican los resultados en reclasificación (NRI; por sus siglas en inglés de net reclassification index) y discriminación (IDI; por sus siglas en inglés de integrated discrimination improvement). Siguiendo los estudios de Pencina y cols. (104) en curvas ROC y reclasificación, esta mejoría de SDF-1 y suPAR podría perderse si únicamente analizamos la curva ROC.

Intercurrentemente, observamos que tanto las concentraciones elevadas de GDF-15 o suPAR en el contexto de un síndrome coronario agudo se relacionaron consistentemente con una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y de antecedentes de enfermedades cardiovasculares.

Por tanto, una sola determinación plasmática de SDF-1, GDF-15 o suPAR en el contexto de un síndrome coronario agudo aporta información pronóstica a largo plazo muy valiosa. Así, una vez identificados aquellos pacientes con mayor riesgo de eventos adversos se podrían diseñar estrategias para mitigarlos. En este sentido hacen falta más estudios dirigidos evaluar tratamiento más intensivos para estos pacientes de alto riesgo.

6.1. Discusión primer estudio

Stromal cell derived factor-1 and long-term prognosis in acute coronary syndrome

Peiró ÓM, Farré N, Cediél G, Bonet G, Rojas S, Quintern V, et al. *Biomark Med.* 2019;13(14):1187-1198.

En este estudio se analiza la capacidad pronóstica a largo plazo de SDF-1 en una cohorte de pacientes con síndrome coronario agudo. Se demuestra que, con una determinación plasmática de SDF-1 durante el síndrome coronario agudo, se puede realizar una estratificación pronóstica de estos pacientes a largo plazo. Concretamente, SDF-1 es capaz de pronosticar la muerte por todas las causas y el compuesto de eventos MACCE tras un seguimiento a largo plazo. Además, en la mortalidad por todas las causas, SDF-1 es capaz de añadir información pronóstica sobre un modelo clínico predictivo que incluye potentes predictores como la disfunción ventricular izquierda y la escala GRACE. Sin embargo, SDF-1 no fue capaz de predecir el reingreso por IAM, ictus o insuficiencia cardíaca.

Tal y como se mencionaba en la introducción, SDF-1 se ha relacionado con el proceso reparativo tras un IAM en base a su habilidad para atraer células progenitoras, proteger frente a la apoptosis y favorecer la angiogénesis(55,57,105). Así, se diseñaron estudios con animales donde se aumentaba artificialmente los niveles de SDF-1 en el miocardio infartado. En estos estudios se observó una reducción del área infartada y una mejoría de la función cardíaca(55,59,105–108). Y, además, tras la sobreexpresión de CXCR4 y CXCR7 en el miocardio isquémico también se encontraron resultados similares(53,109). Sin embargo, los resultados de un ensayo clínico con humanos no fueron tan positivos. En dicho estudio se aumentaba artificialmente la expresión de SDF-1 en la zona peri-infartada de pacientes con insuficiencia cardíaca de etiología isquémica, pero desafortunadamente, el objetivo primario del estudio no se cumplió y solo el subgrupo de pacientes con peor fracción de eyección mostró mejoría de la función cardíaca(110).

DISCUSIÓN

Tras lo expuesto nuestros resultados pueden resultar inesperados, sin embargo, los estudios observacionales con humanos han relacionado las concentraciones elevadas de SDF-1 durante el IAM con un peor pronóstico. Fortunato et al. demostró que los pacientes con IAM que tenían concentraciones elevadas de SDF-1 presentaban mayor incidencia del combinado de mortalidad, IAM e IC tras un seguimiento de 1 año(61). En cuanto a los pacientes con SCASEST, Tong et al. observó que los niveles plasmáticos elevados de SDF-1 se relacionaron con el remodelado adverso del ventrículo izquierdo, con la mortalidad, el IAM y la insuficiencia cardíaca después de 18 meses de seguimiento(62). De forma similar, se evidenció mayor frecuencia de eventos adversos en aquellos sujetos con mayor SDF-1 plaquetario tras analizar una cohorte de pacientes con cardiopatía isquémica aguda y estable y realizar un seguimiento de 1 año(111). A diferencia de los estudio previos, nuestra cohorte engloba todos los tipos de síndrome coronario agudo en un solo estudio y demuestra que SDF-1 es capaz de pronosticar los eventos adversos a largo plazo. Además, demostramos que SDF-1 añadido a un modelo clínico aporta información pronóstica adicional. Ghasemzadeh et al. (112) también encontraron una asociación entre niveles elevados de SDF-1 y eventos adversos a largo plazo (media de seguimiento: 2,6 años). Sin embargo, sólo el 7% de la población incluida en este estudio tuvo un IAM a diferencia de nuestro estudio donde todos los pacientes habían sufrido un síndrome coronario agudo.

A pesar de que había una tendencia a una mayor incidencia de IAM durante el seguimiento en los pacientes con mayores concentraciones de SDF-1, nuestro estudio, no fue capaz de demostrar que SDF-1 era predictor independiente de IAM tras el análisis multivariable. Igualmente, el reingreso por insuficiencia cardíaca era más frecuente en los pacientes con SDF-1 elevado, pero no estadísticamente significativo. Es importante puntualizar que los pacientes con SDF-1 elevado tenía más frecuentemente disfunción ventricular izquierda (FEVI<40) y un clasificación en la escala KILLIP > 1. Por tanto, en vista de nuestros resultados y los publicados por Tong et al.(62) la falta de significación estadística del reingreso por insuficiencia cardíaca en nuestro estudio debe responder a un número bajo de eventos de insuficiencia cardíaca. Finalmente, y en consonancia con los resultados de Rath et al. no encontramos asociación con el ictus(111). Por otro lado, en otros estudios observacionales con humanos se ha observado que los niveles de SDF-

1 a los 6 meses del IAM se asocian con el remodelado adverso del ventrículo izquierdo(113). Y, además, que las concentraciones elevadas de SDF-1 en cardiopatía isquémica crónica se relacionaron con eventos adversos en el seguimiento(114). Así mismo, el polimorfismo genético del locus 10q11 se asoció con niveles aumentados de SDF-1 plasmático y con cardiopatía isquémica(115,116).

SDF-1 no solo induce a la proliferación, hipertrofia y producción de colágeno por los fibroblastos cardíacos sino también de las células musculares lisas microvasculares y de las células glomerulares mesangiales(117). En nuestro estudio observamos que los sujetos con antecedentes de enfermedad renal crónica presentaban niveles de SDF-1 más elevados. Además, los pacientes con SDF-1 elevado tenían con mayor frecuencia insuficiencia renal al ingreso. Por tanto, hace pensar que pueda existir cierta relación. No obstante, SDF-1 fue un predictor independiente de eventos adverso incluso tras ajustar en el análisis multivariable por la enfermedad renal crónica. Esta observación está respaldada por estudios previos donde la insuficiencia renal no impedía a SDF-1 ser un predictor independiente de eventos adversos cardiovasculares(62,112,114). Incluso, en una cohorte con enfermedad renal crónica las concentraciones elevadas de SDF-1 predecían el IAM y la mortalidad y, en una cohorte del estudio Framingham SDF-1 se asoció con la insuficiencia cardíaca y la mortalidad(118,119).

Por todo lo expuesto anteriormente existe información contradictoria respecto a SDF-1 ya que en los experimentos animales se ha relacionado con el proceso reparador tras un infarto y, en las observaciones humanas, SDF-1 se ha identificado como un predictor de eventos adversos. A pesar de no existir aún una explicación aceptada para esta aparente contradicción es necesario resaltar algunas ideas a favor y en contra de su rol beneficioso/perjudicial. SDF-1 se ha relacionado con la fibrosis miocárdica debido a una mayor proliferación de fibroblastos cardíacos y a una mayor producción de colágeno lo que facilita un remodelado cardíaco adverso(117). Además, SDF-1 se expresa en gran medida en las placas ateroscleróticas y se relaciona con una función protrombótica(120). Por otro lado, existe la idea de que los pacientes con niveles más altos de SDF-1 tienen un IAM de mayor tamaño y, por ello, tienen peor pronóstico. Esta afirmación hay que tomarla con cautela ya que, en nuestro estudio, no hubo diferencias según el tipo de IAM y el pico de troponina cardíaca I pero sí que hubo una mayor

DISCUSIÓN

proporción de estenosis significativa de tres vasos y más disfunción del ventrículo izquierdo a mayor concentración de SDF-1. A pesar de todo, SDF-1 fue un predictor independiente de muerte por todas las causas incluso tras eliminar a los pacientes con infartos más grandes (FEVI <40%). Además, Stellos observó que las concentraciones de SDF-1 estaban significativamente reducidas en pacientes con IAMCEST con respecto a los pacientes con SCASEST o angina estable, lo cual es contradictorio si pensamos en un infarto más grande comporta en una mayor concentración de SDF-1(121).

Con respecto a la extensión de la vida media de SDF-1 en plasma mediante el uso de inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, grandes ensayos clínicos no han podido demostrar beneficios en la enfermedad cardiovascular e incluso se han relacionado con una aumento de la insuficiencia cardíaca(122,123). Nuestro estudio no se centró en el tratamiento con inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, sin embargo, hubo diferencias entre SDF-1 y el tratamiento antidiabético.

Finalmente, es necesario enfocarse en el rol de los receptores CXCR4 y CXCR7 para entender las acciones SDF-1. El eje SDF-1/CXCR4 se ha relacionado con vías regenerativas después del IAM. Sin embargo, la sobreexpresión de CXCR4 está relacionada con un mayor reclutamiento de células inflamatorias, producción de TNF α y activación de las vía apoptóticas(124,125). Por otro lado, CXCR7 juega un papel clave en el corazón al promover la proliferación endotelial y la angiogénesis. Curiosamente, Hao et al. observó que los ratones con delección de CXCR7 tenían un área de infarto aumentada, una reducción de la densidad vascular y niveles elevados de SDF-1. Además, después de tratar los ratones con un agonista de CXCR7 y un antagonista de CXCR4 mostraron una reducción en el tamaño del infarto(53). Todo lo expuesto refleja una compleja relación, aún no comprendida del todo, entre las acciones de SDF-1 y las interacciones con sus receptores. En este sentido, es necesaria más investigación para avanzar en el conocimiento de sus receptores en humanos. Lo que sí sabemos, y este trabajo contribuye a ello, es que el SDF-1 medido en plasma durante el síndrome coronario agudo nos da una poderosa información pronóstica.

6.3. Discusión segundo estudio

Long-term prognostic value of growth differentiation factor-15 in acute coronary syndromes.

Peiró ÓM, García-Osuna Á, Ordóñez-Llanos J, Cediell G, Bonet G, Rojas S, et al. Long-term prognostic value of growth differentiation factor-15 in acute coronary syndromes. Clin Biochem. 2019;73:62-69.

En este estudio se analiza la capacidad de un solo valor de GDF-15 para estratificar el riesgo de eventos adversos en pacientes con síndrome coronario agudo seguidos durante uno de los periodos más largos reportados hasta la fecha. Encontramos que los sujetos con concentraciones superiores a 1800 ng/L de GDF-15 se asociaron a un aumento del riesgo de muerte por todas las causas, de eventos MACE y de hospitalización por insuficiencia cardíaca, pero no así de IAM. Además, observamos que GDF-15 añadía valor pronóstico sobre un modelo clínico compuesto de potentes predictores tanto para la mortalidad para todas las causas, eventos MACE e insuficiencia cardíaca. Finalmente, las concentraciones elevadas de GDF-15 en el contexto de un síndrome coronario agudo se relacionaron consistentemente con una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, antecedentes de enfermedades cardiovasculares y resultados adversos durante el ingreso. Así, nuestros resultados proporcionan información actualizada del papel pronóstico de GDF-15 a largo plazo en el síndrome coronario agudo ya que previamente se había analizado en escenarios donde el tratamiento estándar difiere del actualmente disponible.

Investigaciones previas sobre GDF-15 han reportado su asociación con la morbimortalidad cardiovascular. Sin embargo, no está claro cuál es el principal tejido que produce GDF-15 en pacientes con enfermedad cardiovascular. Por ahora se sabe que los adipocitos viscerales y subcutáneos (126), así como la placa arterioesclerótica (127,128) son una fuente de GDF-15. En el caso de pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica terminal la expresión del GDF-15 cardíaco es muy baja, lo que

DISCUSIÓN

sugiere que el aumento de la concentración del GDF-15 circulante puede ser producido por tejidos periféricos (129). No obstante, la concentración circulante de GDF-15 aumenta significativamente después de un síndrome coronario agudo, aunque este aumento es leve y sin relación con el tamaño del infarto (78,80,81). De forma similar, en nuestro estudio, encontramos que las concentraciones de GDF-15 no se asociaron con el pico de troponina I ni con el tipo de síndrome coronario agudo reflejando así su independencia de la extensión del daño miocárdico. De hecho, estudio previos han observado que los niveles circulantes de GDF-15 después de un síndrome coronario agudo permanecen relativamente estables durante 6 meses, lo que sugiere un papel importante en la cronicidad de la enfermedad (82,84).

En el contexto de un síndrome coronario agudo, GDF-15 se ha relacionado con un aumento del riesgo de muerte por todas las causas, IAM, insuficiencia cardíaca y de sangrado mayor no relacionado con cirugía de bypass aortocoronario después de un seguimiento a corto plazo (78–83). Sin embargo, en el seguimiento a largo plazo falta información actualizada ya que la mayoría de los estudios previos se realizaron en una época donde la revascularización precoz o el tratamiento intensivo para la prevención secundaria con doble antiagregación, estatinas de alta potencia o el uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina no eran el tratamiento de referencia (84,85,130,131). En este escenario, nuestro estudio aporta información pronóstica única y renovada que podría extrapolarse a los pacientes que actualmente sufren un síndrome coronario agudo. Al igual que en publicaciones anteriores, nuestro estudio demostró que los pacientes con valores más altos de GDF-15 se asociaron con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas después de un seguimiento a largo plazo. Cabe destacar que, para el riesgo de muerte, encontramos un punto de corte por curva ROC de 1759 ng/L que es bastante similar al previamente reportado de 1800 ng/L. Sin embargo, hay información discordante sobre la capacidad pronóstica que aporta GDF-15 en pacientes con síndrome coronario agudo respecto al riesgo de mortalidad total a largo plazo. Así, el estudio de Kempf y cols. no pudo demostrar una mejoría significativa de la capacidad predictiva tras añadir GDF-15 a un modelo clínico (131). De manera similar, en un estudio con pacientes con SCASEST, GDF-15 solo mostró una mejora significativa en IDI pero no en la curva ROC ni en el NRI (85). Nuestro estudio, sin embargo, demostró que

la adición de GDF-15 sobre un modelo clínico que comprende la edad, el IAM previo, la escala GRACE y la FEVI <40% provocaba una mejoría significativa de la capacidad predictiva tanto en la curva ROC, el NRI y el IDI. Además, GDF-15 proporcionó mejor información pronóstica que el pico de troponina cardíaca I. En esta línea, Eggers calculó la puntuación GRACE en 453 pacientes con dolor torácico y demostró que su valor predictivo podría ser mejorado con GDF-15 (131). Sin embargo, a diferencia de nuestro estudio donde todos los pacientes sufrieron un síndrome coronario agudo, menos del 50% de los pacientes en el estudio de Eggers tenían un diagnóstico final de síndrome coronario agudo. Además, a diferencia del estudio de Eggers, nuestro estudio valoró la capacidad pronóstica en un modelo clínico que incluye no solo la puntuación GRACE, sino también la edad, el IAM previo y la FEVI <40 %. Sobre la base de una cohorte con un IAM, Skau y cols. analizaron GDF-15 junto con otros 92 biomarcadores. No obstante, no hubo una cuantificación absoluta de GDF-15 y el valor pronóstico incremental se analizó en combinación con otros biomarcadores (132). Por otro lado, en la investigación de Rueda y cols. (133) donde se incluyeron sólo pacientes con IAMCEST y se realizó seguimiento durante una mediana de 3,1 años, la adición de GDF-15 a un modelo clínico no aumentó la capacidad de discriminación o reclasificación. Por lo tanto, nuestro estudio que sí incluye todos los tipos de síndromes coronarios agudos y tiene un seguimiento más prolongado, proporciona información relevante sobre el valor pronóstico de GDF-15.

En el contexto de un síndrome coronario agudo, GDF-15 no solo se ha asociado con la mortalidad total sino también con otros eventos adversos cardiovasculares. Así, en anteriores estudios los niveles elevados de GDF-15 se han relacionado con el compuesto de mortalidad o nuevo IAM (84,85,130). En esta línea nuestro estudio, por primera vez, demuestra que los valores más altos de GDF-15 se asociaron de forma independiente con el compuesto de muerte por todas las causas, nuevo IAM o insuficiencia cardíaca tras un seguimiento a largo plazo.

Con respecto a la asociación de GDF-15 con la incidencia de IAM las observaciones son contradictorias. En un metaanálisis se reportó una importante correlación de los niveles altos de GDF-15 con la recurrencia del IAM solo para estudios con períodos de seguimiento de más de un año (134). Sin embargo, como en nuestro

DISCUSIÓN

trabajo, no se ha encontrado una relación independiente tan clara en otros estudios con períodos de seguimiento de más de un año (84,85,130).

Por otro lado, nuestro estudio demuestra que GDF-15 medido durante un síndrome coronario agudo se correlaciona excelentemente con la incidencia de insuficiencia cardiaca a pesar de que este evento fuese infrecuente durante el seguimiento. Hallazgos similares han sido observados incluso en periodos de seguimiento más cortos (82,135). Por lo tanto, GDF-15 podría identificar aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca y ayudar a iniciar terapias para prevenir o retrasar su aparición.

6.3. Discusión tercer estudio

Soluble urokinase plasminogen activator receptor as a long-term prognostic biomarker in acute coronary syndromes.

Peiró ÓM, Cediel G, Bonet G, Rojas S, Quintern V, Carrasquer A, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor as a long-term prognostic biomarker in acute coronary syndromes. *Biomarkers*. 2020;25(5):402-409.

En este estudio se analiza la utilidad de suPAR como biomarcador pronóstico en pacientes con síndrome coronario agudo tras un seguimiento a largo plazo. Observamos que los pacientes con concentraciones plasmáticas $\geq 2,6$ ng/mL se asociaron con un mayor riesgo de muerte por todas las causas, de eventos MACE y de hospitalización por insuficiencia cardíaca, pero no así de IAM. Además, suPAR es capaz de incrementar la capacidad predictiva de un modelo clínico con respecto a la mortalidad por cualquier causa. Finalmente, encontramos una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y antecedentes médicos de enfermedades cardiovasculares entre los pacientes con valores elevados de suPAR.

Pocos estudios han informado del valor pronóstico de suPAR en el contexto de un síndrome coronario agudo y aquellos que lo han hecho incluyen poblaciones o bien muy homogéneas o, por el contrario, muy heterogéneas. Lyngbæk y cols. realizaron un estudio sobre un cohorte de 296 pacientes con IAMCEST y seguimiento a largo plazo. En ese estudio, y de acuerdo con nuestros hallazgos, las concentraciones más altas de suPAR se asociaron con un mayor riesgo de muerte por todas las causas (98). Sin embargo, la adición de suPAR a un modelo clínico no mejoró la capacidad predictiva del mismo a diferencia de nuestro estudio donde si demostramos mejoría de la capacidad predictiva. Además, cabe destacar que nuestro modelo clínico incluía potentes predictores de riesgo como la edad, la puntuación GRACE, el filtrado glomerular, el pico de troponina I cardíaca y la FEVI <40%. Finalmente, Lyngbæk y cols. encontraron una

DISCUSIÓN

asociación significativa con el IAM durante el seguimiento, pero esta fue no significativa en nuestro estudio.

Existen otras investigaciones con suPAR realizados en cohortes más heterogéneas de pacientes que también incluyen sujetos con un síndrome coronario agudo. Por ejemplo, en una cohorte de 449 pacientes ingresados con dolor torácico y sospecha de SCASEST se observó que a mayores concentraciones de suPAR existía mayor riesgo de mortalidad a largo plazo y una mejora en la estratificación del riesgo más allá de los factores de riesgo tradicionales, pero no así en la recurrencia del IAM(136). No obstante, a diferencia de nuestro estudio donde el 85% de los pacientes tuvieron un IAM en la cohorte de Lyngbæk solo el 17% de los pacientes presento un SCASEST. Otro estudio similar analizó a 1314 pacientes que acudían a urgencias por sospecha de IAM y se realizó un seguimiento a 1 año, sin embargo, de todos ellos solo 227 presentaron IAM tipo 1. En este estudio, las concentraciones elevadas de suPAR también se asociaron con mayor riesgo de mortalidad y suPAR ofrecía un valor pronóstico similar a la escala GRACE(137). Por otro lado, dos estudios similares que incluían a pacientes que se sometían a una coronariografía demostraron que los pacientes con concentraciones elevadas de suPAR se asociaban con la presencia y la severidad de la enfermedad coronaria además de presentar mayor riesgo de muerte y de IAM (138,139). En los estudios anteriormente mencionados las concentraciones elevadas de suPAR se relacionaron significativamente con el compuesto de muerte por todas las causas e IAM no fatal (138), así como con el compuesto de IAM fatal y no fatal (98,136). Además, un pequeño estudio que incluyó a 128 pacientes con IAM relacionó las concentraciones elevadas de suPAR con el compuesto MACE tras 1 año de seguimiento (140). Como en estudios previos, pero aportando un nuevo evento compuesto que incluye la muerte por todas las causas, el IAM y la insuficiencia cardíaca, demostramos que las concentraciones más altas de suPAR se asocian con dicho evento compuesto.

En estudios previos, suPAR se ha asociado con una aumento de la concentración plasmática de péptidos natriuréticos y con una mayor incidencia de insuficiencia cardíaca tanto en población general (97) como con pacientes con disfunción ventricular (141). De forma similar, en nuestro estudio, encontramos una mayor proporción de pacientes con FEVI <40% entre los valores más altos de suPAR y, asimismo, los pacientes

con concentraciones elevadas de suPAR se asociaron con la incidencia de insuficiencia cardíaca. Aunque este evento no fue observado con frecuencia en nuestra cohorte, demostramos que una sola determinación de suPAR en el contexto de un síndrome coronario agudo se correlacionó con la incidencia a largo plazo de insuficiencia cardíaca. Este hallazgo proporciona una nueva perspectiva sobre la utilidad de suPAR ya que podría identificar a aquellos pacientes ingresados por un síndrome coronario agudo con mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca. Sin embargo, somos conscientes de que este hallazgo debe confirmarse en otros estudios debido a nuestra baja tasa de eventos. De hecho, suPAR, también ha sido útil en insuficiencia cardíaca crónica donde, se ha identificado como un predictor independiente de mortalidad e incluso fue superior a ST2 soluble (142).

SuPAR se ha relacionado con una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, pero se ha asociado, en especial, con la enfermedad renal. En efecto, los pacientes con concentraciones elevadas de suPAR tenían con mayor incidencia de insuficiencia renal crónica y un mayor descenso de la tasa de filtrado glomerular(93). Con base a esta evidencia se podría asumir erróneamente que la capacidad predictiva de suPAR viene determinada por la insuficiencia renal. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal, suPAR es predictor independiente de mortalidad incluso en aquellos pacientes que están en hemodiálisis (93,134). En nuestro estudio, suPAR se asoció de forma independiente con los eventos adversos incluso tras ajustar por filtrado glomerular. Es importante señalar que no hubo multicolinealidad entre las variables incluidas en el análisis multivariable. Además, la asociación de suPAR con los eventos adversos a largo plazo permanecían estadísticamente significativos incluso en aquellos pacientes que no tenían insuficiencia renal al ingreso. Por tanto, la capacidad predictiva de suPAR permanece tanto con la presencia como con la ausencia de insuficiencia renal.

En el contexto de un IAM, suPAR aumenta mínimamente su concentración, pero se mantiene relativamente estable durante la fase aguda. Además, su capacidad predictiva es casi idéntica tanto en la concentración basal como con el pico máximo de concentración(98). Por lo tanto, suPAR parece no estar relacionado con la extensión del daño miocardio tal y como sugieren nuestros hallazgos ya que suPAR no se relacionó ni con el tipo de síndrome coronario agudo ni con el pico de troponina cardíaca I. Aunque

DISCUSIÓN

la troponina de alta sensibilidad no estaba disponible, esto no debería afectar los resultados porque se utilizó la troponina cardíaca máxima.

Más bien, suPAR se ha identificado como un biomarcador inflamatorio (88,90). SuPAR ha sido evaluado junto con otros biomarcadores inflamatorios como la proteína C reactiva en IAMCEST (98) o la proteína C reactiva de alta sensibilidad y la interleucina-6 en pacientes sometidos a coronariografía (139), y en todos ellos, suPAR presentó mejor capacidad predictiva. En el contexto de un IAMCEST suPAR permanece relativamente estable, sin embargo, la proteína C reactiva puede elevarse marcadamente, por tanto, parece que suPAR representa una respuesta inflamatoria diferente (92). De hecho, suPAR se ha identificado como un biomarcador de inflamación de bajo grado y se ha relacionado con un daño orgánico subclínico (90). Desde el punto de vista fisiopatológico, suPAR se ha asociado con la aterogénesis, la progresión de la aterosclerosis y desestabilización de la placa (91,92). Se sabe que la respuesta inflamatoria está involucrada con la progresión de la placa y el daño vascular y suPAR podría ser un marcador de este proceso. Sin embargo, se necesitan más estudios para esclarecer los mecanismos subyacentes suPAR en relación con la enfermedad cardiovascular.

En conjunto, suPAR es un biomarcador interesante que podría utilizarse para la estratificación del riesgo a largo plazo de los pacientes ingresados por un síndrome coronario agudo y ayudar así en la toma de decisiones para iniciar terapias encaminadas a prevenir o retrasar los eventos adversos. Por ejemplo, permitiría realizar seguimiento más estrecho y mayor intensificación del control de los factores de riesgo cardiovascular en aquellos pacientes con suPAR elevado. Además, SuPAR es relativamente estable durante el IAM, libre de cambios circadianos, estable en plasma y fácil de medir(144). Sin embargo, se han reportado diferentes valores de corte de suPAR lo que dificulta su interpretación. Por eso, se necesitan más estudios en sujetos con síndrome coronario agudo para validar un punto de corte óptimo para el riesgo a largo plazo. De todos modos, incluso los valores de corte relativamente bajos que mostramos en nuestro estudio son útiles para la estratificación del riesgo en pacientes con síndrome coronario agudo.

7. LIMITACIONES

A pesar de que los estudios pretenden valorar los tres biomarcadores en un escenario clínico cercano a la práctica clínica habitual hay que considerar las siguientes limitaciones:

Se trata de un estudio realizado en un único centro, observacional y con una muestra relativamente pequeña. SDF-1, GDF-15 y suPAR se determinaron en una sola ocasión por lo que desconocemos la cinética de estos biomarcadores en nuestra población o si el tiempo entre el inicio de los síntomas y la recogida de la muestra pudiera mejorar o empeorar los resultados observados.

Por otro lado, el bajo número de eventos de insuficiencia cardíaca en el seguimiento pueden haber sobreestimado los cocientes de riesgo (*hazard ratio* en inglés) relacionados con este evento. No obstante, tanto para GDF-15 como suPAR la gran mayoría de eventos de insuficiencia cardíaca se presentaron en pacientes con concentraciones elevadas de dichos biomarcadores mostrando así una excelente asociación.

A pesar de que varios biomarcadores fueron analizados junto a SDF-1, GDF-15 y suPAR nuestro estudio no aporta datos de otros biomarcadores como los péptidos natriuréticos o marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva ultrasensible.

Por la naturaleza de los estudios retrospectivos y observacionales y, a pesar de realizarse un análisis multivariante, puede haber ciertos confundidores residuales.

Finalmente, tras el alta hospitalaria y durante el seguimiento se desconoce el tratamiento realizado y su posible impacto en los eventos registrados durante el seguimiento.

8. CONCLUSIONES

En la evaluación de nuevos biomarcadores con finalidad pronóstica a largo plazo en pacientes atendidos por síndrome coronario agudo y, siguiendo los objetivos propuestos y los resultados obtenidos en esta tesis doctoral, podemos concluir que:

1. En el contexto de un síndrome coronario agudo, los pacientes que tienen concentraciones elevadas de SDF-1, GDF-15 y suPAR presentan mayor riesgo de muerte y de MACE a largo plazo. Además, los sujetos con concentraciones elevadas de GDF-15 muestran mayor riesgo de insuficiencia cardíaca.

2. Con relación a la mortalidad total, SDF-1, GDF-15 y suPAR aportan información pronóstica adicional respecto a los factores de riesgo tradicionales mejorando así la capacidad pronóstica a largo plazo en el síndrome coronario agudo. Asimismo, GDF-15 mejora la capacidad pronóstica de los MACE y la insuficiencia cardíaca.

3. Las personas ingresadas por síndrome coronario agudo con concentraciones plasmáticas elevadas de GDF-15 y suPAR tienen mayor carga de factores de riesgo y antecedentes cardiovasculares.

4. Los pacientes con síndrome coronario agudo y niveles elevados de SDF-1, GDF-15 y suPAR presentan una tendencia no significativa a sufrir nuevos IAM a largo plazo.

Concluyendo, SDF-1, GDF-15 y suPAR son biomarcadores que aportan información pronóstica valiosa en pacientes ingresados por síndrome coronario agudo y permiten estratificar a los pacientes en función del riesgo de eventos adversos. Así, la identificación de los pacientes con mayor riesgo podría optimizar el diseño de estrategias terapéuticas más intensivas para mitigar este riesgo, lo que debería ser considerado en futuras investigaciones.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Vedanthan R, Seligman B, Fuster V. Global perspective on acute coronary syndrome: A burden on the young and poor. *Circ Res*. 2014;114(12):1959–75.
2. Instituto Nacional de Estadística. Causas de muerte en España [Internet]. [cited 2021 Nov 10]. Available from: https://public.tableau.com/views/CAUSAS_DE_MUERTE/Dashboard1?%3AshowVizHome=no&%3Aembed=true
3. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según causa de muerte año 2020. [cited 2021 Nov 10]; Available from: https://www.ine.es/prensa/edcm_2020.pdf
4. Dégano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiología del síndrome coronario agudo en España: estimación del número de casos y la tendencia de 2005 a 2049. *Rev Esp Cardiol*. 2013 Jun;66(6):472–81.
5. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019 Jan 14;40(3):237–69.
6. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Ganiats TG, Holmes DR, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2014 Dec 23;130(25):e344–426.
7. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Bauersachs J, Dendale P, Edvardsen T, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021 Apr 7;42(14):1289–367.
8. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2018 Jan 7;39(2):119–77.
9. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):111–88.
10. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021–104.
11. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(2):255–323.
12. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, Zwisler AD, Rees K, Martin N, et al. Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1–12.
13. Bueno H, Martín Asenjo R. Long-term Cardiovascular Risk after Acute Coronary Syndrome, An Ongoing Challenge. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(1):1–2.
14. Piironen M, Ukkola O, Huikuri H, Havulinna AS, Koukkunen H, Mustonen J, et al. Trends in long-term prognosis after acute coronary syndrome. *Eur J Prev Cardiol*. 2017 Feb 1;24(3):274–80.

BIBLIOGRAFÍA

15. Rosamond WD, Chambless LE, Heiss G, Mosley TH, Coresh J, Whitsel E, et al. Twenty-two-year trends in incidence of myocardial infarction, coronary heart disease mortality, and case fatality in 4 US communities, 1987-2008. *Circulation*. 2012 Apr 17;125(15):1848–57.
16. Ford ES, Roger VL, Dunlay SM, Go AS, Rosamond WD. Challenges of ascertaining national trends in the incidence of coronary heart disease in the United States. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(6).
17. Nair R, Johnson M, Kravitz K, Huded C, Rajeswaran J, Anabila M, et al. Characteristics and outcomes of early recurrent myocardial infarction after acute myocardial infarction. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(16).
18. Abu-Assi E, López-López A, González-Salvado V, Redondo-Diéguez A, Peña-Gil C, Bouzas-Cruz N, et al. El riesgo de eventos cardiovasculares tras un evento coronario agudo persiste elevado a pesar de la revascularización, especialmente durante el primer año. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(1):11–8.
19. Rapsomaniki E, Thuresson M, Yang E, Blin P, Hunt P, Chung SC, et al. Using big data from health records from four countries to evaluate chronic disease outcomes: A study in 114 364 survivors of myocardial infarction. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2016 Jul 1;2(3):172–83.
20. Jernberg T. Cardiovascular risk in post- myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J*. 2015 May 14;36(19):1163–70.
21. Fox KAA, Carruthers KF, Dunbar DR, Graham C, Manning JR, de Raedt H, et al. Underestimated and under-recognized: The late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur Heart J*. 2010 Nov;31(22):2755–64.
22. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2015 May 7;372(19):1791–800.
23. Antman EM, Cohen M, Bernink PJLM, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI Risk Score for Unstable Angina/Non-ST Elevation MI A Method for Prognostication and Therapeutic Decision Making. *JAMA*. 2000;284:835–42.
24. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al. Predictors of Hospital Mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med*. 2003;163:2345–53.
25. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, van de Werf F, et al. A Validated Prediction Model for All Forms of Acute Coronary Syndrome Estimating the Risk of 6-Month Postdischarge Death in an International Registry. *JAMA*. 2004;291:2727–33.
26. Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: Prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006 Nov 25;333(7578):1091–4.
27. Fox KAA, FitzGerald G, Puymirat E, Huang W, Carruthers K, Simon T, et al. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk?

- Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open*. 2014;4(2).
28. Libby P, King K. Biomarkers: A Challenging Conundrum in Cardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015 Dec 1;35(12):2491–5.
 29. Atkinson AJ, Colburn WA, DeGruttola VG, DeMets DL, Downing GJ, Hoth DF, et al. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001 Jan 1;69(3):89–95.
 30. FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource [Internet]. Food and Drug Administration; 2016 [cited 2022 May 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/>
 31. Califf RM. Biomarker definitions and their applications. *Exp Biol Med*. 2018 Feb 1;243(3):213–21.
 32. Garg P, Morris P, Fazlanie AL, Vijayan S, Dancso B, Dastidar AG, et al. Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin. *Intern Emerg Med*. 2017 Mar 1;12(2):147–55.
 33. Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, McDonald KM, Go AS, Hlatky MA, et al. The Prognostic Value of Troponin in Patients With Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes: A Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(2).
 34. Haaf P. Risk stratification in patients with acute chest pain using three high-sensitivity cardiac troponin assays. Vol. 35, *Eur Heart J*. 2014. p. 365–75.
 35. Cediel G, Rueda F, García C, Oliveras T, Labata C, Serra J, et al. Prognostic Value of New-Generation Troponins in ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction in the Modern Era: The RUTI-STEMI Study. *J Am Heart Assoc*. 2017 Dec 2;6(12).
 36. Ames J, de L Emos A, Orrow AAM, Ane J, Entley HB, Abatine ASS, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2001;345(14):1014–21.
 37. Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, Lindahl B. N-Terminal Pro Brain Natriuretic Peptide on Admission for Early Risk Stratification of Patients With Chest Pain and No ST-Segment Elevation. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:437–45.
 38. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(8):1264–72.
 39. Lorgis L, Zeller M, Dentan G, Sicard P, Buffet P, L’Huillier I, et al. Prognostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in elderly people with acute myocardial infarction: Prospective observational study. *BMJ*. 2009;338(7704):1195.
 40. The Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:132–40.

BIBLIOGRAFÍA

41. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Gibson CM, Murphy SA, Rifai N, et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: Simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation*. 2002;105(15):1760–3.
42. Fanola CL, Morrow DA, Cannon CP, Jarolim P, Lukas MA, Bode C, et al. Interleukin-6 and the risk of adverse outcomes in patients after an acute coronary syndrome: Observations from the SOLID-TIMI 52 (stabilization of plaque using darapladib-thrombolysis in myocardial infarction 52) trial. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(10).
43. Sygitowicz G, Maciejak-Jastrzębska A, Sitkiewicz D. The diagnostic and therapeutic potential of galectin-3 in cardiovascular diseases. *Biomolecules*. 2022 Jan 1;12(1):46.
44. Agnello L, Bivona G, lo Sasso B, Scazzone C, Bazan V, Bellia C, et al. Galectin-3 in acute coronary syndrome. *Clin Biochem*. 2017 Sep 1;50(13–14):797–803.
45. Wang XY, Zhang F, Zhang C, Zheng LR, Yang J. The Biomarkers for Acute Myocardial Infarction and Heart Failure. *Biomed Res Int*. 2020;2020.
46. Lu J, Wang S, He G, Wang Y. Prognostic value of copeptin in patients with acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020 Aug 1;15.
47. Wang J, Tan GJ, Han LN, Bai YY, He M, Liu H bin. Novel biomarkers for cardiovascular risk prediction. *J Geriatr Cardiol*. 2017;14(2):135–50.
48. Dhillon OS, Khan SQ, Narayan HK, Ng KH, Struck J, Quinn PA, et al. Prognostic Value of Mid-Regional Pro-Adrenomedullin Levels Taken on Admission and Discharge in Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. The LAMP (Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide) II Study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(2):125–33.
49. Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, Bailey KR, Christiansen M, Holmes DR, et al. Pregnancy associated plasma protein as a marker of acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2001;345(14):1022–9.
50. Bonaca MP, Scirica BM, Sabatine MS, Jarolim P, Murphy SA, Chamberlin JS, et al. Prospective evaluation of pregnancy-associated plasma protein-A and outcomes in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(4):332–8.
51. Jha D, Goenka L, Ramamoorthy T, Sharma M, Dhandapani VE, George M. Prognostic role of soluble ST2 in acute coronary syndrome with diabetes. *Eur J Clin Invest*. 2018 Sep 1;48(9).
52. Frangogiannis NG. Regulation of the Inflammatory Response in Cardiac Repair. *Circ Res*. 2012;110:159–73.
53. Hao H, Hu S, Chen H, Bu D, Zhu L, Xu C, et al. Loss of Endothelial CXCR7 Impairs Vascular Homeostasis and Cardiac Remodeling after Myocardial Infarction: Implications for Cardiovascular Drug Discovery. *Circulation*. 2017;135(13):1253–64.
54. Chatterjee M, Gawaz M. Platelet-derived CXCL12 (SDF-1 α): Basic mechanisms and clinical implications. *J Thromb Haemost*. 2013;11:1954–67.

55. Hu X, Dai S, Wu WJ, Tan W, Zhu X, Mu J, et al. Stromal Cell Derived Factor-1 Confers Protection Against Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury: Role of the Cardiac Stromal Cell Derived Factor-1 CXCR4 Axis. *Circulation*. 2007;116(6):654–63.
56. Balabanian K, Lagane B, Infantino S, Chow KYC, Harriague J, Moepps B, et al. The chemokine SDF-1/CXCL12 binds to and signals through the orphan receptor RDC1 in T lymphocytes. *J Biol Chem*. 2005 Oct 21;280(42):35760–6.
57. Ghadge SK, Mühlstedt S, Özcelik C, Bader M. SDF-1 α as a therapeutic stem cell homing factor in myocardial infarction. *Pharmacol Ther*. 2011;129(1):97–108.
58. Aiuti B a, Webb IJ, Bleul C, Springer T. New Mechanism to Explain the Mobilization of CD34+ Progenitors to Peripheral Blood. *J Exp Med*. 1997;185(1):111–20.
59. Saxena A, Fish JE, White MD, Yu S, Smyth JWP, Shaw RM, et al. Stromal cell-derived factor-1 α is cardioprotective after myocardial infarction. *Circulation*. 2008;117(17):2224–31.
60. Segers VFM, Tokunou T, Higgins LJ, MacGillivray C, Gannon J, Lee RT. Local Delivery of Protease-Resistant Stromal Cell Derived Factor-1 for Stem Cell Recruitment After Myocardial Infarction. *Circulation*. 2007;116(15):1683–92.
61. Fortunato O, Spinetti G, Specchia C, Cangiano E, Valgimigli M, Madeddu P. Migratory activity of circulating progenitor cells and serum SDF-1 α predict adverse events in patients with myocardial infarction. *Cardiovasc Res*. 2013;100(2):192–200.
62. Tong G, Wang N, Zhou Y, Leng J. Role of Stromal Cell-Derived Factor-1 in Patients With Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome. *Int Heart J*. 2014;55(3):219–27.
63. Bootcov MR, Bauskin AR, Valenzuela SM, Moore AG, Bansal M, He XY, et al. MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF-superfamily. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(21):11514–9.
64. Yang L, Chang CC, Sun Z, Madsen D, Zhu H, Padkjær SB, et al. GFRAL is the receptor for GDF15 and is required for the anti-obesity effects of the ligand. *Nat Med*. 2017;23(10):1158–66.
65. Mullican SE, Lin-Schmidt X, Chin CN, Chavez JA, Furman JL, Armstrong AA, et al. GFRAL is the receptor for GDF15 and the ligand promotes weight loss in mice and nonhuman primates. *Nat Med*. 2017;23(10):1150–7.
66. Moore AG, Brown DA, Fairlie WD, Bauskin AR, Brown PK, Munier MLC, et al. The Transforming Growth Factor-Superfamily Cytokine Macrophage Inhibitory Cytokine-1 Is Present in High Concentrations in the Serum of Pregnant Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(12):4781–8.
67. Unsicker K, Spittau B, Kriegelstein K. The multiple facets of the TGF- β family cytokine growth/differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2013;24(4):373–84.
68. Wollert KC, Kempf T, Wallentin L. Growth differentiation factor 15 as a biomarker in cardiovascular disease. *Clin Chem*. 2017;63(1):140–51.

BIBLIOGRAFÍA

69. Kempf T, Zarbock A, Widera C, Butz S, Stadtmann A, Rossaint J, et al. GDF-15 is an inhibitor of leukocyte integrin activation required for survival after myocardial infarction in mice. *Nat Med*. 2011;17(5):581–8.
70. Kempf T, Eden M, Strelau J, Naguib M, Willenbockel C, Tongers J, et al. The transforming growth factor- β superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury. *Circ Res*. 2006;98(3):351–60.
71. Xu J, Kimball TR, Lorenz JN, Brown DA, Bauskin AR, Klevitsky R, et al. GDF15/MIC-1 functions as a protective and antihypertrophic factor released from the myocardium in association with SMAD protein activation. *Circ Res*. 2006;98(3):342–50.
72. Bouabdallaoui N, Claggett B, Zile MR, McMurray JJV, O’Meara E, Packer M, et al. Growth differentiation factor-15 is not modified by sacubitril/valsartan and is an independent marker of risk in patients with heart failure and reduced ejection fraction: the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(12):1–9.
73. Brown DA, Breit SN, Buring J, Fairlie WD, Bauskin AR, Liu T, et al. Concentration in plasma of macrophage inhibitory cytokine-1 and risk of cardiovascular events in women: A nested case-control study. *Lancet*. 2002 Jun 22;359(9324):2159–63.
74. Lind L, Wallentin L, Kempf T, Tapken H, Quint A, Lindahl B, et al. Growth-differentiation factor-15 is an independent marker of cardiovascular dysfunction and disease in the elderly: Results from the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study. *Eur Heart J*. 2009;30(19):2346–53.
75. Daniels LB, Clopton P, Laughlin GA, Maisel AS, Barrett-Connor E. Growth-differentiation factor-15 is a robust, independent predictor of 11-year mortality risk in community-dwelling older adults: The rancho bernardo study. *Circulation*. 2011;123(19):2101–10.
76. Wang TJ, Wollert KC, Larson MG, Coglianese E, McCabe EL, Cheng S, et al. Prognostic Utility of Novel Biomarkers of Cardiovascular Stress The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2012;126(13):1596–604.
77. Rohatgi A, Patel P, Das SR, Ayers CR, Khera A, Martinez-Rumayor A, et al. Association of growth differentiation factor-15 with coronary atherosclerosis and mortality in a young, multiethnic population: Observations from the dallas heart study. *Clin Biochem*. 2012;58(1):172–82.
78. Wollert KC, Kempf T, Peter T, Olofsson S, James S, Johnston N, et al. Prognostic value of growth-differentiation factor-15 in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation*. 2007;115(8):962–71.
79. Wollert KC, Kempf T, Lagerqvist B, Lindahl B, Olofsson S, Allhoff T, et al. Growth differentiation factor 15 for risk stratification and selection of an invasive treatment strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation*. 2007;116(14):1540–8.
80. Kempf T, Björklund E, Olofsson S, Lindahl B, Allhoff T, Peter T, et al. Growth-differentiation factor-15 improves risk stratification in ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007;28(23):2858–65.

81. Eitel I, Blase P, Adams V, Hildebrand L, Desch S, Schuler G, et al. Growth-differentiation factor 15 as predictor of mortality in acute reperfused ST-elevation myocardial infarction: Insights from cardiovascular magnetic resonance. *Heart*. 2011;97(8):632–40.
82. Bonaca MP, Morrow DA, Braunwald E, Cannon CP, Jiang S, Breher S, et al. Growth differentiation factor-15 and risk of recurrent events in patients stabilized after acute coronary syndrome: Observations from PROVE IT-TIMI 22. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(1):203–10.
83. Hagström E, James SK, Bertilsson M, Becker RC, Himmelmann A, Husted S, et al. Growth differentiation factor-15 level predicts major bleeding and cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes: Results from the PLATO study. *Eur Heart J*. 2016;21(37):1325–33.
84. Eggers KM, Kempf T, Lagerqvist B, Lindahl B, Olofsson S, Jantzen F, et al. Growth-differentiation factor-15 for long-term risk prediction in patients stabilized after an episode of non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010;3(1):89–96.
85. Damman P, Kempf T, Windhausen F, van Straalen JP, Guba-Quint A, Fischer J, et al. Growth-differentiation factor 15 for long-term prognostication in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: An Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes (ICTUS) substudy. *Int J Cardiol*. 2014;172(2):356–63.
86. Wang Y, Zhen C, Wang R, Wang G. Growth-differentiation factor-15 predicts adverse cardiac events in patients with acute coronary syndrome: A meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2019;37(7):1346–52.
87. Wilhelm OG, Wilhelm S, Escott GM, Lutz V, Magdolen V, Schmitt M, et al. Cellular Glycosylphosphatidylinositol-Specific Phospholipase D Regulates Urokinase Receptor Shedding and Cell Surface Expression. *J Cell Physiol*. 1999;180:225–35.
88. Smith HW, Marshall CJ. Regulation of cell signalling by uPAR. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2010;11(1):23–36.
89. Wei C, Möller CC, Altintas MM, Li J, Schwarz K, Zacchigna S, et al. Modification of kidney barrier function by the urokinase receptor. *Nat Med*. 2008;14(1):55–63.
90. Hodges GW, Bang CN, Wachtell K, Eugen-Olsen J, Jeppesen JL. SuPAR: A New Biomarker for Cardiovascular Disease? *Can J Cardiol*. 2015;31(10):1293–302.
91. Steins MB, Padró T, Schwaenen C, Ruiz S, Mesters RM, Berdel WE, et al. Overexpression of urokinase receptor and cell surface urokinase-type plasminogen activator in the human vessel wall with different types of atherosclerotic lesions. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2004;15(5):383–91.
92. Svesson PA, Olson FJ, Hägg DA, Ryndel M, Wiklund O, Karlström L, et al. Urokinase-type plasminogen activator receptor is associated with macrophages and plaque rupture in symptomatic carotid atherosclerosis. *Int J Mol Med*. 2008;22(4):459–64.
93. Hayek SS, Ko YA, Awad M, Sperling LS, Lerakis S, Quyyumi AA, et al. Soluble urokinase receptor and chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2015;373(20):1916–25.

BIBLIOGRAFÍA

94. Eugen-Olsen J, Andersen O, Linneberg A, Ladelund S, Hansen TW, Langkilde A, et al. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor predicts cancer, cardiovascular disease, diabetes and mortality in the general population. *J Intern Med.* 2010;268(3):296–308.
95. Persson M, Engström G, Björkbacka H, Hedblad B. Soluble urokinase plasminogen activator receptor in plasma is associated with incidence of CVD. Results from the Malmö Diet and Cancer Study. *Atherosclerosis.* 2012;220(2):502–5.
96. Lyngbæk S, Marott JL, Sehestedt T, Hansen TW, Olsen MH, Andersen O, et al. Cardiovascular risk prediction in the general population with use of suPAR, CRP, and Framingham Risk Score. *Int J Cardiol.* 2013;167(6):2904–11.
97. Borné Y, Persson M, Melander O, Gustav Smith J, Engström G. Increased plasma level of soluble urokinase plasminogen activator receptor is associated with incidence of heart failure but not atrial fibrillation. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(4):377–83.
98. Lyngbæk S, Marott JL, Moller D v., Christiansen M, Iversen KK, Clemmensen PM, et al. Usefulness of soluble urokinase plasminogen activator receptor to predict repeat myocardial infarction and mortality in patients with st-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous intervention. *Am J Cardiol.* 2012;110(12):1756–63.
99. Meijers B, Poesen R, Claes K, Dietrich R, Bammens B, Sprangers B, et al. Soluble urokinase receptor is a biomarker of cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2015;87(1):210–6.
100. Rasmussen LJH, Ladelund S, Haupt TH, Ellekilde G, Poulsen JH, Iversen K, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) in acute care: A strong marker of disease presence and severity, readmission and mortality. A retrospective cohort study. *Emerg Med J.* 2016;33(11):769–75.
101. Torino C, Pizzini P, Cutrupi S, Postorino M, Tripepi G, Mallamaci F, et al. Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR) and All-Cause and Cardiovascular Mortality in Diverse Hemodialysis Patients. *Kidney Int Rep.* 2018;3(5):1100–9.
102. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2012;33(20):2551–67.
103. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2016;37(3):267–315.
104. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, D'Agostino RB Jr VRS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: From area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Statist Med.* 2008;27:157–72.
105. Elmadbouh I, Haider HK, Jiang S, Idris NM, Lu G, Ashraf M. Ex vivo delivered stromal cell-derived factor-1 α promotes stem cell homing and induces angiomyogenesis in the infarcted myocardium. *J Mol Cell Cardiol.* 2007;42(4):792–803.
106. Tang J, Wang J, Song H, Huang Y, Yang J, Kong X, et al. Adenovirus-mediated stromal cell-derived factor-1 alpha gene transfer improves cardiac structure and function after

- experimental myocardial infarction through angiogenic and antifibrotic actions. *Mol Biol Rep.* 2010;37(4):1957–69.
107. Askari AT, Unzek S, Popovic ZB, Goldman CK, Forudi F, Kiedrowski M, et al. Effect of stromal-cell-derived factor 1 on stem-cell homing and tissue regeneration in ischaemic cardiomyopathy. *Lancet* [Internet]. 2003;362(9385):697–703. Available from: www.thelancet.com
 108. Ziegler M, Elvers M, Baumer Y, Leder C, Ochmann C, Schönberger T, et al. The bispecific SDF1-GPVI fusion protein preserves myocardial function after transient ischemia in Mice. *Circulation.* 2012;125(5):685–96.
 109. Tang YL, Zhu W, Cheng M, Chen L, Zhang J, Sun T, et al. Hypoxic preconditioning enhances the benefit of cardiac progenitor cell therapy for treatment of myocardial infarction by inducing CXCR4 expression. *Circ Res.* 2009;104(10):1209–16.
 110. Chung ES, Miller L, Patel AN, Anderson RD, Mendelsohn FO, Traverse J, et al. Changes in ventricular remodelling and clinical status during the year following a single administration of stromal cell-derived factor-1 non-viral gene therapy in chronic ischaemic heart failure patients: the STOP-HF randomized Phase II trial. *Eur Heart J.* 2015;36(33):2228–38.
 111. Rath D, Chatterjee M, Bongartz A, Müller K, Droppa M, Stimpfle F, et al. Platelet surface expression of SDF-1 is associated with clinical outcomes in the patients with cardiovascular disease. *Platelets.* 2017;28(1):34–9.
 112. Ghasemzadeh N, Hritani AW, de Staercke C, Eapen DJ, Veledar E, al Kassem H, et al. Plasma stromal cell-derived factor 1 α /CXCL12 level predicts long-term adverse cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2015;238(1):113–8.
 113. Uematsu M, Yoshizaki T, Shimizu T, Obata J ei, Nakamura T, Fujioka D, et al. Sustained myocardial production of stromal cell-derived factor-1 α was associated with left ventricular adverse remodeling in patients with myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015;309(10):H1764-71.
 114. Matsuoka S, Uematsu M, Nakamura T, Shimizu T, Futamata M, Obata J ei, et al. High levels of stromal cell-derived factor-1 α predict secondary cardiac events in stable patients with a history of myocardial infarction. *J Cardiol.* 2017;69(1):320–5.
 115. Mehta NN, Li M, William D, Khera A v., Derohannessian S, Qu L, et al. The novel atherosclerosis locus at 10q11 regulates plasma CXCL12 levels. *Eur Heart J.* 2011;32(8):963–71.
 116. Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, Hengstenberg C, Mangino M, Mayer B, et al. Genomewide Association Analysis of Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 2007;357(5):443–53.
 117. Jackson EK, Zhang Y, Gillespie DD, Zhu X, Cheng D, Jackson TC. SDF-1 α (stromal cell-derived factor 1 α) induces cardiac fibroblasts, renal microvascular smooth muscle cells, and glomerular mesangial cells to proliferate, cause hypertrophy, and produce collagen. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(11).

BIBLIOGRAFÍA

118. Mehta NN, Matthews GJ, Krishnamoorthy P, Shah R, McLaughlin C, Patel P, et al. Higher plasma CXCL12 levels predict incident myocardial infarction and death in chronic kidney disease: Findings from the chronic renal insufficiency cohort study. *Eur Heart J*. 2014;35(31):2115–22.
119. Subramanian S, Liu C, Aviv A, Ho JE, Courchesne P, Muntendam P, et al. Stromal cell-derived factor 1 as a biomarker of heart failure and mortality risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(9):2100–5.
120. Abi-Younes S, Sauty A, Mach F, Sukhova GK, Libby P, Luster AD. The Stromal Cell-Derived Factor-1 Chemokine Is a Potent Platelet Agonist Highly Expressed in Atherosclerotic Plaques. *Circ Res*. 2000;86(2):131–8.
121. Stellos K, Ruf M, Sopova K, Kiliass A, Rahmann A, Stamatelopoulos K, et al. Plasma levels of stromal cell-derived factor-1 in patients with coronary artery disease: Effect of clinical presentation and cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis*. 2011;219(2):913–6.
122. Savarese G, D'Amore C, Federici M, de Martino F, Dellegrottaglie S, Marciano C, et al. Effects of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors and Sodium-Glucose Linked coTransporter-2 Inhibitors on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2016;220:595–601.
123. Li L, Li S, Deng K, Liu J, Vandvik PO, Zhao P, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. *BMJ*. 2016;352:i610.
124. Chen J, Chemaly E, Liang L, Kho C, Lee A, Park J, et al. Effects of CXCR4 gene transfer on cardiac function after ischemia-reperfusion injury. *Am J Pathol*. 2010;176(4):1705–15.
125. Liehn EA, Tuchscheerer N, Kanzler I, Drechsler M, Fraemohs L, Schuh A, et al. Double-edged role of the CXCL12/CXCR4 axis in experimental myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(23):2415–23.
126. Ding Q, Mracek T, Gonzalez-Muniesa P, Kos K, Wilding J, Trayhurn P, et al. Identification of macrophage inhibitory cytokine-1 in adipose tissue and its secretion as an adipokine by human adipocytes. *Endocrinology*. 2009;150(4):1688–96.
127. Schlittenhardt D, Schober A, Strelau J, Bonaterra GA, Schmiedt W, Unsicker K, et al. Involvement of growth differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1 (GDF-15/MIC-1) in oxLDL-induced apoptosis of human macrophages in vitro and in arteriosclerotic lesions. *Cell Tissue Res*. 2004;318(2):325–33.
128. de Jager SCA, Bermúdez B, Bot I, Koenen RR, Bot M, Kavelaars A, et al. Growth differentiation factor 15 deficiency protects against atherosclerosis by attenuating CCR2-mediated macrophage chemotaxis. *J Exp Med*. 2011;208(2):217–25.
129. Lok SI, Winkens B, Goldschmeding R, Geffen A, Nous F, Kuik J. Circulating growth differentiation factor-15 correlates with myocardial fibrosis in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy and decreases rapidly after left ventricular assist device support. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(11):1249–56.

130. Kempf T, Sinning JM, Quint A, Bickel C, Sinning C, Wild PS, et al. Growth-differentiation factor-15 for risk stratification in patients with stable and unstable coronary heart disease: Results from the atherogene study. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009;2(3):286–92.
131. Eggers KM, Kempf T, Venge P, Wallentin L, Wollert KC, Lindahl B. Improving long-term risk prediction in patients with acute chest pain: The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk score is enhanced by selected nonnecrosis biomarkers. *Am Heart J*. 2010;160(1):88–94.
132. Skau E, Henriksen E, Wagner P, Hedberg P, Siegbahn A, Leppert J. GDF-15 and TRAIL-R2 are powerful predictors of long-term mortality in patients with acute myocardial infarction. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(15):1576–83.
133. Rueda F, Lupón J, Garcíá-García C, Cediell G, Aranda Nevado MC, Serra Gregori J, et al. Acute-phase dynamics and prognostic value of growth differentiation factor-15 in ST-elevation myocardial infarction. *Clin Chem Lab Med*. 2019;57(7):1093–101.
134. Zhang S, Dai D, Wang X, Zhu H, Jin H, Zhao R, et al. Growth differentiation factor-15 predicts the prognoses of patients with acute coronary syndrome: A meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16(1):1–7.
135. Khan SQ, Ng K, Dhillon O, Kelly D, Quinn P, Squire IB, et al. Growth differentiation factor-15 as a prognostic marker in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2009;30(9):1057–65.
136. Lyngbæk S, Andersson C, Marott JL, Møller D v., Christiansen M, Iversen KK, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor for risk prediction in patients admitted with acute chest pain. *Clin Chem*. 2013;59(11):1621–9.
137. Sörensen NA, Nikorowitsch J, Neumann JT, Rübsamen N, Goßling A, Hartikainen TS, et al. Predictive value of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor for mortality in patients with suspected myocardial infarction. *Clin Res Cardiol*. 2019;108(12):1386–93.
138. Eapen DJ, Manocha P, Ghasemzadeh N, Patel RS, Kassem H al, Hammadah M, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor level is an independent predictor of the presence and severity of coronary artery disease and of future adverse events. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(5):1–8.
139. Sommerer C, Zeier M, Morath C, Reiser J, Scharnagl H, Stojakovic T, et al. Soluble urokinase plasminogen activation receptor and long-term outcomes in persons undergoing coronary angiography. *Sci Rep*. 2019;9(1):1–12.
140. Wlazeł RN, Migala M, Zielińska M, Pawlicki L, Rośniak-Bąk K, Szadkowska I. Soluble urokinase plasminogen activator receptor in one-year prediction of major adverse cardiac events in patients after first myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Arch Med Sci*. 2019;15(1):72–7.
141. Fujita SI, Tanaka S, Maeda D, Morita H, Fujisaka T, Takeda Y, et al. Serum soluble urokinase-type plasminogen activator receptor is associated with low left ventricular ejection fraction and elevated plasma brain-type natriuretic peptide level. *PLoS One*. 2017;12(1):1–11.

BIBLIOGRAFÍA

142. Koller L, Stojkovic S, Richter B, Sulzgruber P, Potolidis C, Liebhart F, et al. Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor Improves Risk Prediction in Patients With Chronic Heart Failure. *JACC: Heart Fail.* 2017;5(4):268–77.
143. Drechsler C, Hayek SS, Wei C, Sever S, Genser B, Krane V, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor and outcomes in patients with diabetes on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(8):1265–73.
144. Thunø M, MacHo B, Eugen-Olsen J. SuPAR: The molecular crystal ball. *Dis Markers.* 2009;27(3):157–72.