

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



**PERFIL PRO-INFLAMATORIO / ANTI-INFLAMATORIO EN  
PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO Y SU  
RELACIÓN CON EL PRONÓSTICO**

**TESIS DOCTORAL**

**Hugo Guillermo Ternavasio de la Vega**





UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**PERFIL PRO-INFLAMATORIO / ANTI-INFLAMATORIO EN PACIENTES CON  
SÍNDROME CORONARIO AGUDO Y SU RELACIÓN CON EL PRONÓSTICO**

**Hugo Guillermo Ternavasio de la Vega**

**2010**

DIRECTORES:

Prof. Dr. D. CÁNDIDO MARTÍN LUENGO.

Catedrático del Departamento de Medicina de la Universidad de Salamanca.

Jefe de Servicio de Cardiología del Hospital Universitario de Salamanca.

Prof. Dr. D. JOSÉ MANUEL GONZÁLEZ-BUITRAGO ARRIERO.

Jefe de la Unidad de Investigación del Hospital Universitario de Salamanca.

**Memoria presentada por Don Hugo Guillermo Ternavasio de la Vega para optar al grado de Doctor**



El Prof. Dr. D. Cándido Martín Luengo, y el Prof. Dr. D. José Manuel González-Buitrago Arriero,

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado “Perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio en pacientes con síndrome coronario agudo y su relación con el pronóstico”, que presenta el licenciado en Medicina Don Hugo Guillermo Ternavasio de la Vega ha sido realizado bajo nuestra dirección en el Departamento de Medicina y reúne, a nuestro juicio, las condiciones de originalidad y contenidos suficientes para que sea presentado ante el Tribunal correspondiente y optar al grado de Doctor por la Universidad de Salamanca.

Y para que así conste y a los efectos oportunos, expedimos el presente certificado en Salamanca a 3 de septiembre de 2010.

Fdo: Dr. Cándido Martín Luengo

Fdo: Dr. José M. González-Buitrago Arriero



*Para Sole... por su apoyo, por su paciencia, por su amor*



Quiero agradecer a todos aquellos que han permitido de alguna manera que esta tesis doctoral se llevara a cabo.

Al Dr. Cándido Martín Luengo, y a través de él a todo el Servicio de Cardiología del Hospital Universitario de Salamanca, por abrirme desde un primer momento las puertas para desarrollar este proyecto y por su impulso en cada paso del mismo.

Al Dr. José Manuel González-Buitrago Arriero, por su guía en el ámbito de la bioquímica y de la biología de las citocinas y por la buena predisposición a cada una de las innumerables consultas que le hice en este tiempo.

Al Dr. Miguel Marcos Martín por su permanente incentivo para mi desarrollo en el ámbito de la investigación, por su invaluable ayuda en el análisis estadístico de esta tesis doctoral, y por su amistad forjada en estos últimos años.

A la Dra. Carmen Albarrán Martín, compañera en muchos tramos de esta carrera, por su apoyo y confianza incondicionales.

A Lourdes Martín, a Anabela Almeida, al Dr. Martín Perez Andrés, a la Dra. Julia Almeida, y al Dr. Alberto Orfao, por su apoyo y excelente predisposición para la cuantificación de las citocinas en el Servicio de Citometría de flujo de la Universidad de Salamanca.

A Javier Martín Moreiras y a Ignacio Cruz del Servicio de Cardiología, por facilitar en muchos momentos la marcha del proyecto.

A Beatriz Boyero González y Rocío Sánchez de la biblioteca del Hospital Clínico de Salamanca, por su ayuda y paciencia en la búsqueda bibliográfica.

A los médicos y a las enfermeras del Centro de Hemodonación de Salamanca, y a los donantes de sangre por su consentimiento para participar en este estudio.

A Mercedes Sánchez Barba, del Departamento de Bioestadística de la Universidad de Salamanca, por sus aportaciones en el análisis estadístico.

A la Asociación Salmantina para la Prevención y Tratamiento de las Enfermedades Cardiovasculares (ASPRECOR) y a la Caja de Burgos Obra Social por el apoyo financiero otorgado para llevar cabo esta investigación.

Por último, a quienes ocupan el primer lugar, mi familia: a mis hermanos y, especialmente, a mis padres, que me enseñaron el camino del aprendizaje, de la formación, y la responsabilidad. Por su esfuerzo y su lucha diaria para ofrecernos lo mejor.

# TABLA DE CONTENIDOS.

---

## CAPÍTULOS.

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	1
<b>1.1. ENFERMEDAD ATEROSCLERÓTICA</b> .....	3
1.1.1. Concepto .....	3
1.1.2. Importancia epidemiológica, social y económica de la cardiopatía isquémica .....	4
1.1.3. Aterogénesis .....	7
1.1.3.1. Estructura y función de la pared arterial normal .....	8
1.1.3.2. Lesiones ateroscleróticas .....	9
1.1.3.3. Concepto actual de la aterogénesis .....	11
1.1.4. Factores de riesgo de la aterosclerosis .....	12
1.1.4.1. Dislipemia .....	13
1.1.4.2. Hipertensión arterial .....	14
1.1.4.3. Diabetes mellitus, resistencia a la insulina y síndrome metabólico .....	14
1.1.4.4. Tabaquismo .....	15
1.1.4.5. Edad .....	16
1.1.4.6. Sexo .....	16
1.1.4.7. Obesidad .....	17
1.1.4.8. Nuevos factores de riesgo cardiovascular .....	18
<b>1.2. CARDIOPATÍA ISQUÉMICA</b> .....	19
1.2.1. Formas clínicas de la cardiopatía isquémica .....	20
1.2.1.1. Angina crónica estable .....	20
1.2.1.2. Isquemia miocárdica asintomática y dolor torácico con arterias coronarias normales .....	20
1.2.1.3. Síndromes coronarios agudos .....	21
1.2.1.3.1. Angina inestable .....	22
1.2.1.3.2. Infarto de miocardio .....	23
1.2.2. Fisiopatología de la aterotrombosis .....	23

1.2.2.1.	Papel de la inflamación en la aterotrombosis .....	26
1.2.3.	Tratamiento de los síndromes coronarios agudos .....	28
1.2.3.1.	Limitación del tamaño del infarto. Tratamiento de reperfusión .....	29
1.2.3.2.	Revascularización miocárdica .....	29
1.2.4.	Estratificación del riesgo y pronóstico en los síndromes coronarios agudos.....	30
1.2.4.1.	SCASEST .....	31
1.2.4.2.	SCACEST.....	32
1.3.	<b>INTERLEUCINAS EN LOS SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS .....</b>	<b>34</b>
1.3.1.	Citocinas pro-inflamatorias. Interleucina-6 .....	34
1.3.1.1.	Origen, estructura y receptores de la interleucina-6 .....	34
1.3.1.2.	Mecanismo de acción y acciones biológicas de la interleucina-6 .....	35
1.3.1.3.	Evidencia clínica de la participación de la interleucina-6 en los síndromes coronarios agudos .....	36
1.3.2.	Citocinas anti-inflamatorias. Interleucina-10.....	39
1.3.2.1.	Origen, estructura y receptores de la interleucina-10.....	39
1.3.2.2.	Acciones biológicas de la interleucina-10 .....	40
1.3.2.3.	Participación de la interleucina-10 en la patogenia de la aterogénesis y de la aterotrombosis .....	42
1.3.2.4.	Evidencia clínica de la participación de la interleucina-10 en los síndromes coronarios agudos .....	46
1.3.2.5.	Relación de la interleucina-10 con el pronóstico en pacientes con síndromes coronarios agudos .....	49
<b>2.</b>	<b>HIPÓTESIS DE TRABAJO .....</b>	<b>53</b>
<b>3.</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>57</b>
<b>4.</b>	<b>IMPORTANCIA DEL ESTUDIO.....</b>	<b>61</b>
<b>5.</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>65</b>
5.1.	DISEÑO Y POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	67
5.2.	DEFINICIÓN DE LOS GRUPOS .....	68
5.2.1.	Agrupación de acuerdo con el diagnóstico de ingreso .....	68
5.2.2.	Agrupación de acuerdo con las concentraciones de citocinas al ingreso.....	69

5.3.	PROCEDIMIENTOS.....	71
5.3.1.	Obtención de datos.....	72
5.4.	VARIABLES DEL ESTUDIO .....	72
5.4.1.	Datos básicos.....	72
5.4.2.	Antecedentes .....	72
5.4.3.	Datos clínicos.....	73
5.4.4.	Pruebas de laboratorio.....	73
5.4.5.	Evolución intrahospitalaria .....	73
5.4.6.	Evolución extrahospitalaria.....	74
5.5.	CONCENTRACIONES SÉRICAS DE CITOCINAS MEDIDAS POR CITOMETRÍA DE FLUJO .....	75
5.5.1.	Fundamento de la prueba .....	76
5.6.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	77
5.6.1.	Análisis descriptivo.....	77
5.6.2.	Análisis bivariable.....	78
5.6.2.1.	Comparación de variables categóricas .....	78
5.6.2.2.	Comparación de variables categóricas y cuantitativas .....	78
5.6.3.	Análisis de supervivencia.....	79
5.6.4.	Análisis de regresión logística .....	79
<b>6.</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>81</b>
6.1.	CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO .....	83
6.1.1.	Características de la población de acuerdo con el tipo de SCA.....	84
6.1.2.	Características del grupo control.....	87
6.1.3.	Determinación de interleucinas.....	87
6.1.3.1.	Interleucina-6.....	90
6.1.3.2.	Interleucina-10.....	91
6.1.3.3.	Perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio.....	92
6.1.4.	Características de los pacientes de acuerdo con la concentración de IL-6 .....	94
6.1.5.	Características de los pacientes de acuerdo con la concentración de IL-10 .....	97

6.2.	EVOLUCIÓN INTRAHOSPITALARIA Y SEGUIMIENTO EXTRAHOSPITALARIO ....	100
6.2.1.	Evolución intrahospitalaria .....	101
6.2.1.1.	Evolución intrahospitalaria de acuerdo al tipo de SCA.....	101
6.2.1.2.	Evolución intrahospitalaria de toda la cohorte de acuerdo con la concentración de IL-6 al ingreso.....	104
6.2.1.2.1.	Evolución intrahospitalaria de los pacientes con SCACEST de acuerdo con la concentración de IL-6 al ingreso .....	107
6.2.1.2.2.	Evolución intrahospitalaria de los pacientes con SCASEST de acuerdo con la concentración de IL-6 al ingreso .....	109
6.2.1.2.3.	Análisis de supervivencia libre de episodios intrahospitalarios de toda la cohorte de acuerdo con la concentración de IL-6 al ingreso .....	111
6.2.1.3.	Evolución intrahospitalaria de toda la cohorte de acuerdo con la concentración de IL-10 al ingreso.....	114
6.2.1.3.1.	Evolución intrahospitalaria de los pacientes con SCACEST de acuerdo con la concentración de IL-10 al ingreso .....	117
6.2.1.3.2.	Evolución intrahospitalaria de los pacientes con SCASEST de acuerdo con la concentración de IL-10 al ingreso .....	119
6.2.1.3.3.	Análisis de supervivencia libre de episodios intrahospitalarios de toda la cohorte de acuerdo con la concentración de IL-10 al ingreso .....	121
6.2.1.4.	Evolución intrahospitalaria de toda la cohorte de acuerdo con el perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio (IL6-IL10) al ingreso.....	124
6.2.1.4.1.	Episodios isquémicos intrahospitalarios y perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio de toda la cohorte.....	126
6.2.1.4.2.	Mortalidad intrahospitalaria y perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio de toda la cohorte.....	127
6.2.1.4.3.	Insuficiencia cardíaca intrahospitalaria y perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio de toda la cohorte.....	129
6.2.1.4.4.	Reperfusion / revascularización y perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio de toda la cohorte .....	133
6.2.1.4.5.	Análisis de supervivencia libre de episodios intrahospitalarios de toda la cohorte de acuerdo con el perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio al ingreso .....	134
6.2.2.	Seguimiento extrahospitalario.....	138
6.2.2.1.	Evolución extrahospitalaria de toda la cohorte de acuerdo al tipo de SCA .....	138
6.2.2.2.	Evolución extrahospitalaria de toda la cohorte de acuerdo con la concentración de IL-6 al ingreso.....	140
6.2.2.2.1.	Evolución extrahospitalaria de los pacientes con SCACEST de acuerdo con la concentración de IL-6 al ingreso .....	141
6.2.2.2.2.	Evolución extrahospitalaria de los pacientes con SCASEST de acuerdo con la concentración de IL-6 al ingreso .....	142

6.2.2.2.3. Análisis de supervivencia libre de episodios extrahospitalarios de toda la cohorte de acuerdo con la concentración de IL-6 al ingreso .....	143
6.2.2.3. Evolución extrahospitalaria de toda la cohorte de acuerdo con la concentración de IL-10 al ingreso.....	146
6.2.2.3.1. Evolución extrahospitalaria de los pacientes con SCACEST de acuerdo con la concentración de IL-10 al ingreso .....	148
6.2.2.3.2. Evolución extrahospitalaria de los pacientes con SCASEST de acuerdo con las concentraciones de IL-10 al ingreso .....	149
6.2.2.3.3. Análisis de supervivencia libre de episodios extrahospitalarios de toda la cohorte de acuerdo con la concentración de IL-10 al ingreso .....	151
6.2.2.4. Evolución extrahospitalaria de acuerdo con el perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio (IL6-IL10).....	154
6.2.2.4.1. Análisis de supervivencia libre de episodios extrahospitalarios de acuerdo con el perfil pro-inflamatorio / anti- inflamatorio .....	157
<b>7. DISCUSIÓN .....</b>	<b>161</b>
7.1. CARACTERÍSTICAS DE LAS POBLACIÓN ESTUDIADA Y COMPARACIÓN CON OTRAS SERIES DE SCA .....	163
7.1.1. Edad y sexo .....	163
7.1.2. Factores de riesgo cardiovascular .....	164
7.1.3. Antecedentes de cardiopatía, revascularización miocárdica y otras enfermedades ateroscleróticas.....	167
7.1.4. Situación hemodinámica en el momento del ingreso.....	168
7.1.5. Estancia hospitalaria .....	168
7.1.6. Pruebas de laboratorio.....	169
7.2. CONCENTRACIONES DE CITOCINAS EN LOS PACIENTES DEL ESTUDIO Y COMPARACIÓN CON EL GRUPO CONTROL .....	169
7.3. CONCENTRACIONES DE CITOCINAS Y CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES .....	172
7.4. EVOLUCIÓN INTRAHOSPITALARIA Y COMPARACIÓN CON OTRAS SERIES DE SCA .....	174
7.5. EVOLUCIÓN INTRAHOSPITALARIA Y CITOCINAS.....	179
7.5.1. Episodios isquémicos intrahospitalarios y citocinas.....	179
7.5.2. Insuficiencia cardíaca intrahospitalaria y citocinas .....	183

7.5.3. Muerte intrahospitalaria y citocinas.....	188
7.6. SEGUIMIENTO EXTRAHOSPITALARIO Y COMPARACIÓN CON OTRAS SERIES DE SCA .....	197
7.7. SEGUIMIENTO EXTRAHOSPITALARIO Y CITOCINAS.....	199
7.7.1. Episodios isquémicos extrahospitalarios y citocinas .....	199
7.7.2. Insuficiencia cardiaca extrahospitalaria y citocinas.....	200
7.7.3. Muerte extrahospitalaria y citocinas .....	201
7.8. COMENTARIOS AL ESTUDIO .....	205
<b>8. CONCLUSIONES .....</b>	<b>209</b>
<b>9. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>215</b>
<b>10. ANEXOS.....</b>	<b>243</b>
10.1. ANEXO I. Simulaciones de los puntos de corte para conformar los grupos según el perfil perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio .....	245
10.2. ANEXO II. Cuestionario de recolección de datos.....	247
10.3. ANEXO III. Protocolo de determinación de citocinas mediante BD <sup>TM</sup> CBA .....	248

## FIGURAS.

<b>Figura 1-1.</b> Espectro clínico de los síndromes coronarios agudos .....	22
<b>Figura 1-6.</b> Selección de la muestra y número de sujetos incluidos en cada fase del estudio .....	83
<b>Figura 2-6.</b> Distribución de los sujetos de los grupos estudiados de acuerdo con la concentración de IL-6 .....	90
<b>Figura 3-6.</b> Distribución de los sujetos de los grupos estudiados de acuerdo con la concentración de IL-10 .....	91
<b>Figura 4-6.</b> Distribución de los sujetos de los grupos estudiados de acuerdo con las concentraciones de IL6-IL10 .....	92
<b>Figura 5-6.</b> Vasos afectados en el cateterismo realizado durante el ingreso de acuerdo con el tipo de SCA .....	103
<b>Figura 6-6.</b> Fracción de eyección del ventrículo izquierdo de acuerdo con el tipo de SCA.....	103
<b>Figura 7-6.</b> Complicaciones asociadas al ingreso de acuerdo con la concentración de IL-6.....	105
<b>Figura 8-6.</b> Número de vasos coronarios afectados en el cateterismo realizado durante el ingreso índice de acuerdo con la concentración de IL-6.....	106
<b>Figura 9-6.</b> Fracción de eyección de ventrículo izquierdo de acuerdo con la concentración de IL-6.....	106
<b>Figura 10-6.</b> Curvas de Kaplan-Meier para episodios isquémicos hasta los 14 días de acuerdo con la concentración de IL-6 .....	111
<b>Figura 11-6.</b> Curvas de Kaplan-Meier para muerte hasta los 14 días de acuerdo con la concentración de IL-6 .....	112
<b>Figura 12-6.</b> Curvas de Kaplan-Meier para insuficiencia cardíaca hasta los 14 días de acuerdo con la concentración de IL-6 .....	113
<b>Figura 13-6.</b> Complicaciones asociadas al ingreso de acuerdo con la concentración de IL-10.....	115
<b>Figura 14-6.</b> Número de vasos coronarios afectados en el cateterismo realizado durante el ingreso índice de acuerdo con la concentración de IL-10.....	115
<b>Figura 15-6.</b> Fracción de eyección del ventrículo izquierdo de acuerdo con la concentración de IL-10.....	116
<b>Figura 16-6.</b> Curvas de Kaplan-Meier para episodios isquémicos hasta los 14 días de acuerdo con la concentración de IL-10 .....	121
<b>Figura 17-6.</b> Curvas de Kaplan-Meier para muerte hasta los 14 días de acuerdo con la concentración de IL-10 .....	122

<b>Figura 18-6.</b> Curvas de Kaplan-Meier para insuficiencia cardiaca hasta los 14 días de acuerdo con la concentración de IL-10 .....	123
<b>Figura 19-6.</b> Episodios isquémicos en los pacientes del estudio durante el ingreso de acuerdo con el perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio .....	126
<b>Figura 20-6.</b> Curvas de Kaplan-Meier para episodios isquémicos hasta los 14 días de acuerdo con el perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio .....	134
<b>Figura 21-6.</b> Curvas de Kaplan-Meier para muerte hasta los 14 días de acuerdo con el perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio .....	135
<b>Figura 22-6.</b> Curvas de Kaplan-Meier para insuficiencia cardiaca hasta los 14 días de acuerdo con el perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio .....	136
<b>Figura 23-6.</b> Curvas de Kaplan-Meier para episodios isquémicos hasta los 18 meses de acuerdo con la concentración de IL-6 .....	143
<b>Figura 24-6.</b> Curvas de Kaplan-Meier para muerte hasta los 18 meses de acuerdo con la concentración de IL-6 .....	144
<b>Figura 25-6.</b> Curvas de Kaplan-Meier para insuficiencia cardiaca hasta los 18 meses de acuerdo con la concentración de IL-6 .....	145
<b>Figura 26-6.</b> Curvas de Kaplan-Meier para episodios isquémicos hasta los 18 meses de acuerdo con la concentración de IL-10 .....	151
<b>Figura 27-6.</b> Curvas de Kaplan-Meier para muerte hasta los 18 meses de acuerdo con la concentración de IL-10 .....	152
<b>Figura 28-6.</b> Curvas de Kaplan-Meier para insuficiencia cardiaca hasta los 18 meses de acuerdo con la concentración de IL-10 .....	153
<b>Figura 29-6.</b> Curvas de Kaplan-Meier para episodios isquémicos hasta los 18 meses de acuerdo con el perfil perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio .....	157
<b>Figura 30-6.</b> Curvas de Kaplan-Meier para muerte hasta los 18 meses de acuerdo con el perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio .....	158
<b>Figura 31-6.</b> Curvas de Kaplan-Meier para insuficiencia cardiaca hasta los 18 meses de acuerdo con el perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio .....	159
<b>Figura 1-10.</b> Cuestionario de recolección de datos .....	247

## TABLAS.

<b>Tabla 1-6.</b> Características de los pacientes al ingreso de acuerdo con el tipo de síndrome coronario agudo.....	85
<b>Tabla 2-6.</b> Pruebas de laboratorio de los pacientes al ingreso de acuerdo con el tipo de síndrome coronario agudo.....	86
<b>Tabla 3-6.</b> Características del grupo control .....	87
<b>Tabla 4-6.</b> Estadísticos descriptivos de las variables IL-6 e IL-10 en el grupo control y en los pacientes con SCA .....	88
<b>Tabla 5-6.</b> Concentraciones de citocinas IL-6, IL-10, y perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio de los pacientes del estudio y del grupo control.....	89
<b>Tabla 6-6.</b> Características de los pacientes al ingreso de acuerdo con la concentración de IL-6.....	94
<b>Tabla 7-6.</b> Resultados de las pruebas de laboratorio de los pacientes al ingreso de acuerdo con la concentración de IL-6.....	96
<b>Tabla 8-6.</b> Características de los pacientes al ingreso de acuerdo con la concentración de IL-10.....	97
<b>Tabla 9-6.</b> Resultados de las pruebas de laboratorio de los pacientes al ingreso de acuerdo con la concentración de IL-10.....	99
<b>Tabla 10-6.</b> Evolución intrahospitalaria de los pacientes de acuerdo con el tipo de síndrome coronario agudo.....	102
<b>Tabla 11-6.</b> Evolución intrahospitalaria de los pacientes de acuerdo con la concentración de IL-6 al ingreso .....	104
<b>Tabla 12-6.</b> Evolución intrahospitalaria de los pacientes con SCACEST de acuerdo con la concentración de IL-6 al ingreso.....	107
<b>Tabla 13-6.</b> Evolución intrahospitalaria de los pacientes con SCASEST de acuerdo con la concentración de IL-6 al ingreso.....	109
<b>Tabla 14-6.</b> Evolución intrahospitalaria de los pacientes de acuerdo con la concentración de IL-10 al ingreso .....	114
<b>Tabla 15-6.</b> Evolución intrahospitalaria de los pacientes con SCACEST de acuerdo con la concentración de IL-10 al ingreso.....	118
<b>Tabla 16-6.</b> Evolución intrahospitalaria de los pacientes con SCASEST de acuerdo con la concentración de IL-10 al ingreso.....	119
<b>Tabla 17-6.</b> Episodios intrahospitalarios en toda la cohorte y en los subgrupos de SCA de acuerdo con el perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio al ingreso.....	125

<b>Tabla 18-6.</b> Variables relacionadas con mortalidad durante la evolución intrahospitalaria .....	128
<b>Tabla 19-6.</b> Variables relacionadas con la presentación de insuficiencia cardiaca durante la evolución intrahospitalaria .....	131
<b>Tabla 20-6.</b> Factores asociados con la presentación de insuficiencia cardiaca durante el ingreso en el análisis multivariante.....	132
<b>Tabla 21-6.</b> Evolución extrahospitalaria de los pacientes de acuerdo con el tipo de síndrome coronario agudo.....	139
<b>Tabla 22-6.</b> Evolución extrahospitalaria de los pacientes de acuerdo con la concentración de IL-6 al ingreso .....	140
<b>Tabla 23-6.</b> Evolución extrahospitalaria de los pacientes con SCACEST de acuerdo con la concentración de IL-6 al ingreso.....	141
<b>Tabla 24-6.</b> Evolución extrahospitalaria de los pacientes con SCASEST de acuerdo la concentración de IL-6 al ingreso.....	142
<b>Tabla 25-6.</b> Evolución extrahospitalaria de los pacientes de acuerdo con la concentración de IL-10 al ingreso .....	146
<b>Tabla 26-6.</b> Evolución extrahospitalaria de los pacientes con SCACEST de acuerdo con la concentración de IL-10 al ingreso.....	148
<b>Tabla 27-6.</b> Evolución extrahospitalaria de los pacientes con SCASEST de acuerdo con la concentración de IL-10 al ingreso.....	149
<b>Tabla 28-6.</b> Episodios extrahospitalarios en toda la cohorte y en los subgrupos de SCA de acuerdo con el perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio al ingreso.....	154
<b>Tabla 1-7.</b> Características clínicas y antecedentes de los pacientes incluidos en registros españoles e internacionales de pacientes con SCA y en la serie actual .....	165
<b>Tabla 2-7.</b> Episodios adversos intrahospitalarios de los pacientes con SCA incluidos en registros españoles e internacionales y en la serie actual.....	175
<b>Tabla 3-7.</b> Estudios que analizan el perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio con la aparición de episodios cardiacos durante la evolución intrahospitalaria y el seguimiento extrahospitalario en pacientes con SCA.....	194
<b>Tabla 4-7.</b> Episodios cardiacos durante el seguimiento extrahospitalario de los pacientes incluidos en registros españoles e internacionales con SCA y en la serie actual.....	197
<b>Tabla 1-10.</b> Episodios cardiacos de los pacientes del estudio según la detección de interleucinas ..	245
<b>Tabla 2-10.</b> Episodios cardiacos de los pacientes del estudio según valores medios de interleucinas .....	245
<b>Tabla 3-10.</b> Episodios cardiacos de los pacientes del estudio según la mediana de interleucinas....	245
<b>Tabla 4-10.</b> Episodios cardiacos de los pacientes del estudio según la media de interleucinas de los donantes de sangre.....	246

**Tabla 5-10.** Episodios cardiacos de los pacientes del estudio según el percentil 99 de interleucinas de los donantes de sangre.....246



## TABLA DE ABREVIATURAS.

ACE	Angina crónica estable	IL-6	Interleucina-6
ACI	Arteria coronaria izquierda	IL-8	Interleucina-8
ACTP	Angioplastia coronaria transluminal percutánea	IL-10	Interleucina-10
ACTP- <i>stent</i>	Angioplastia coronaria transluminal percutánea con colocación de <i>stent</i>	IL-12	Interleucina-12
ADA	Arteria coronaria descendente anterior	IL-18	Interleucina-18
AE	Aterosclerosis	IM	Infarto de miocardio
AI	Angina inestable	IMC	Índice de masa corporal
BNP	Péptido natriurético cerebral	iNOS	Sintetasa de óxido nítrico inducible
BRI	Bloqueo de rama izquierda del haz de His	LDL	Lipoproteínas de baja densidad
CD40L	Ligando de CD40	M-CSF	Factor estimulante de colonias macrofágicas
CEs	Células endoteliales	MCP-1	Proteína quimiotáctica de monocitos-1
CI	Cardiopatía isquémica	MMPs	Metaloproteinasas de matriz
CK	Creatina-kinasa	NfκB	Factor nuclear kappa B
CK-MB	Fracción MB de la creatina-kinasa	NTproBNP	Fracción N terminal del pro péptido natriurético cerebral
CMLs	Células musculares lisas	ON	Óxido nítrico
CRC	Cirugía de revascularización coronaria	OR	<i>Odds ratio</i>
DE	Desvío estándar	PAI-1	Inhibidor del activador tisular del plasminógeno-1
DM	Diabetes mellitus	PAPP-A	Proteína plasmática A asociada a la gestación
EAC	Enfermedad arterial coronaria	PCR	Proteína C reactiva
EAP	Edema agudo de pulmón	raIL-1	Receptor antagonista de la IL-1
ECG	Electrocardiograma	RIC	Rango intercuartílico
ECV	Enfermedad cardiovascular	RR	Riesgo relativo
EVC	Enfermedad vasculo-cerebral	SAA	Amiloide sérico A
EVP	Enfermedad vascular periférica	SCA	Síndrome coronario agudo
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo	SCACEST	Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST
FT	Factor tisular	SCASEST	Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST
HDL	Lipoproteínas de alta densidad	SRIS	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
HTA	Hipertensión arterial	TCI	Tronco común de la arteria coronaria izquierda
IAM	Infarto agudo de miocardio	TIMP	Inhibidor tisular de las metaloproteinasas de matriz
IAMCEST	Infarto de miocardio con elevación de ST	TNF-α	Factor de necrosis tumoral-α
IAMSEST	Infarto de miocardio sin elevación de ST	TV	Taquicardia ventricular
IC	Insuficiencia cardiaca	UCIC	Unidad de cuidados intensivos coronarios
ICAM-1	Molécula de adhesión intercelular-1	VCAM-1	Molécula de adhesión a las células vasculares-1
ICP	Intervención coronaria percutánea		
IFN-γ	Interferón-γ		
IL	Interleucina		
IL-1	Interleucina-1		
IL-2	Interleucina-2		
IL-4	Interleucina-4		



The background of the page is a large, faded watermark of the seal of the University of Salamanca. The seal is circular and features a central figure of a seated man in a mitre, holding a staff. Above him is a shield with a crown on top. The shield is supported by two lions. The entire seal is surrounded by a decorative border with the Latin motto 'SALAMANTICENSIS UNIVERSITATIS' and '1228' at the bottom.

## 1. INTRODUCCIÓN



# 1. INTRODUCCIÓN.

---

## 1.1. ENFERMEDAD ATEROSCLERÓTICA.

### 1.1.1. CONCEPTO.

La aterosclerosis (AE) es una enfermedad que compromete a arterias de mediano y gran calibre de diferentes territorios de la circulación y se manifiesta de acuerdo al lecho vascular afectado<sup>1</sup>. La AE tiene un comportamiento focal, tanto desde un punto de vista anatómico como desde un punto de vista clínico-temporal. Si bien la lesión aterosclerótica se desarrolla a lo largo de muchos años, lo hace de una forma discontinua, con momentos de relativa estabilidad interrumpidos por períodos de rápida evolución<sup>1</sup>.

Tras un período prolongado asintomático, la AE coronaria se manifiesta clínicamente de dos maneras: *i*) mediante síntomas crónicos, como la angina de pecho desencadenada por el esfuerzo, o *ii*) mediante síntomas agudos, manifestación de un episodio clínico más dramático, como el infarto de miocardio (IM), la angina inestable (AI) o la muerte súbita cardíaca, que forman parte de la entidad conocida como síndrome coronario agudo (SCA). Algunas personas, sin embargo, nunca manifiestan clínicamente la presencia de AE, aunque la misma puede demostrarse en el estudio *post mortem*<sup>1</sup>.

Un gran número de estudios con diversos diseños han demostrado una base fisiopatológica inflamatoria en la AE y en los SCA. De esta forma, se han estudiado diferentes citocinas y marcadores de inflamación con acciones bien conocidas. De forma

paralela se producirían factores con una acción anti-inflamatoria predominante para modular la situación inflamatoria desencadenada. El estudio de los factores anti-inflamatorios es más reciente, y se conoce poco sobre su verdadero peso en la evolución de la AE y en el pronóstico relacionado con los SCA, y la información existente resulta, a veces, contradictoria.

### 1.1.2. IMPORTANCIA EPIDEMIOLÓGICA, SOCIAL Y ECONÓMICA DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA.

Durante la segunda mitad del siglo XX y los primeros años del siglo XXI, se ha observado una disminución de las tasas de mortalidad cardiovascular mundial. Sin embargo, la cardiopatía isquémica (CI) continúa siendo la principal causa de muerte y de discapacidad en adultos y ancianos en todo el mundo<sup>2,3</sup>. Se calcula que la enfermedad cardiovascular (ECV) es responsable de una tercera parte de la mortalidad anual<sup>4</sup>. A pesar de los avances en los tratamientos médicos y quirúrgicos, y las disminuciones de las tasas de mortalidad<sup>5-7</sup>, se estima que la CI continuará encabezando las clasificaciones mundiales sobre mortalidad y discapacidad para el año 2020<sup>8</sup>.

Aunque la mortalidad cardiovascular ha disminuido en el territorio europeo a lo largo de las últimas décadas, las ECV representan aún la causa más común de muerte en varones europeos mayores de 65 años de edad y la segunda causa más frecuente de muerte en mujeres<sup>9</sup>. Las tasas más bajas de mortalidad por CI, tanto en varones como en mujeres, se encuentran en Francia, España, Portugal e Italia, mientras que las tasas más elevadas se observan en los países de Europa central y del este<sup>10,11</sup>. Las diferencias poblacionales en cuanto a la prevalencia de los factores de riesgo tradicionales, los factores socio-económicos, los estilos de vida, los cuidados médicos, los factores genéticos, y las condiciones medio-

ambientales explican las variaciones regionales descritas en la prevalencia de las ECV en Europa<sup>5,10-12</sup>.

Desde la década de los años 70 del siglo XX, España muestra una tendencia a disminuir las tasas de mortalidad global por causas cardiovasculares y a mantener estable en valores bajos las tasas de mortalidad por CI en varones y en mujeres<sup>11,13</sup>. En los últimos años, aunque la tasa de incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) en el rango de 25-74 años permanece estable, han aumentado las cifras oficiales de altas con diagnóstico de SCA, lo que refleja la mayor demanda asistencial por la mayor prevalencia de CI en la población española<sup>14</sup>. El aumento de la esperanza de vida de la población en España se traduce en un aumento de la frecuencia de patologías crónicas como la CI<sup>15</sup>.

Se estima que anualmente en España unas 68.500 personas sufren un IAM, de las cuales son hospitalizadas el 60% y un 40% fallece fuera de los hospitales<sup>15</sup>. Además, entre los ingresados, el 25% fallece en un plazo corto (28 días) y hasta un 31% han fallecido al año del episodio agudo. La mitad de los pacientes que sufren un IAM tienen más de 74 años, lo que empeora el pronóstico, con una tasa de letalidad mayor del 40% a los 28 días. Es más, del total de casos mortales, el 64% se presenta entre la población mayor de 74 años. Por otro lado, entre los pacientes menores de 75 años, el 77% reciben atención hospitalaria, y de éstos, el 15% fallece antes de los 28 días, y el 19% fallece dentro del primer año del episodio coronario. En el caso de la AI, se producen más de 33.500 ingresos anuales, de los cuales fallecen hasta un 4,5% en los 3 meses posteriores al ingreso, y sufren reingreso por algún motivo hasta un 20% en los 6 meses posteriores<sup>15</sup>.

Castilla y León se encuentra entre las zonas europeas de menor riesgo de mortalidad por CI en el intervalo de edad de 45-74 años, tanto en varones como en mujeres<sup>10</sup>. El análisis de los datos de mortalidad cardiovascular de esta comunidad desde 1980 a 2000 pone de

manifiesto una tendencia a la disminución de los fallecimientos por estas enfermedades aunque, todavía, ocupan la primera causa de mortalidad con un porcentaje cercano al 35% de todas las defunciones<sup>14,16</sup>. La mayor mortalidad por CI en Castilla y León se observa entre los 75 y 84 años en ambos sexos<sup>16</sup>.

En lo que respecta a la incidencia, la Encuesta de Morbilidad Hospitalaria de 2007<sup>14</sup> registró 40.800 altas por enfermedades del sistema circulatorio en residentes de Castilla y León (tasa de 1.637 altas / 100.000 habitantes). El IAM ocasionó 3.864 altas (155 / 100.000), y otras enfermedades isquémicas del corazón ocasionaron 3.731 altas (150 / 100.000)<sup>14</sup>. Estos datos contrastan con los del año 1997, en donde se registraron en toda la Comunidad Autónoma cerca de 10.000 altas menos por enfermedades del aparato circulatorio (31.219) y menos de la mitad de las altas por IAM (1.540), siendo mayor el número de altas por otras enfermedades isquémicas del corazón (4.999)<sup>14</sup>.

La elevada mortalidad y morbilidad asociada a procesos como el IM provocan un gran problema sanitario y un importante costo social y económico<sup>16,17</sup>. Las ECV resultan en incapacidades importantes y en pérdida de la productividad, especialmente en pacientes jóvenes, y contribuyen, en el contexto de una población envejecida, a los crecientes costos en salud<sup>11,13,17,18</sup>. De esta forma, se estima que en el año 2007 en España se perdieron 342.308 años potenciales de vida entre los varones y 139.762 años potenciales de vida entre las mujeres por culpa de las ECV<sup>19</sup>.

El tratamiento actual disponible para las enfermedades como el IAM, a causa de un descenso de la mortalidad precoz, ha llevado a un incremento del número de pacientes que sufren recurrencia de episodios isquémicos y de pacientes con insuficiencia cardiaca (IC)<sup>5,11,15</sup>.

### 1.1.3. ATEROGÉNESIS.

Los conceptos clásicos de aterogénesis no atribuyeron una relevancia fundamental a los procesos inflamatorios / inmunológicos como factores patogénicos probables<sup>20</sup>, pero, entre 1960 y 1980, se comenzó a conocer más sobre la naturaleza de las células comprometidas en el proceso aterosclerótico<sup>21</sup> a través de la *hipótesis de respuesta al daño*, desarrollada principalmente por Ross et al.<sup>21-29</sup>. Esta hipótesis postulaba que el daño de las células endoteliales (CEs) iniciaría la aterogénesis<sup>27</sup>. La alteración del endotelio resultante sería el episodio inicial que llevaría a una alteración de la pared arterial con el desarrollo de una respuesta celular. En este tiempo se reconoció la importancia de diferentes tipos celulares en la patogenia de la enfermedad, las plaquetas y las células musculares lisas (CMLs) primero, y luego los monocitos/macrófagos y las CEs<sup>21,27,30,31</sup>. Ross et al.<sup>27</sup> señalaron que la hiperlipidemia crónica era capaz por sí misma de producir daño endotelial llevando al desarrollo de AE. En la misma época, Fuster et al.<sup>32,33</sup> introdujeron el concepto de disfunción endotelial, importante concepto evolutivo de la teoría de Ross, ya que aún sin lesión endotelial visible o macroscópica, la presencia de un daño “funcional” o disfunción endotelial, podría desencadenar el proceso aterosclerótico. Otras hipótesis como la *hipótesis de la alteración de las lipoproteínas*<sup>34,35</sup> y la *hipótesis de la retención y modificación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL)*<sup>36</sup>, se nutren y complementan la hipótesis de Ross, que ha sido la predominante en las últimas décadas.

En la actualidad, gracias a la evolución de la biología molecular se han implicado, en menor o mayor medida, en la patogenia de la AE a casi todas las células principales del sistema inmunitario innato y adaptativo (monocitos/macrófagos, células T, células dendríticas, células cebadas, células B, y fibroblastos)<sup>9,20,37,38</sup>.

Aunque el acontecimiento patogénico crucial inicial de la enfermedad permanece poco claro, dos afirmaciones evidentes se desprenden de los estudios realizados a lo largo de más de dos siglos: *i)* la aterogénesis parece ser un proceso bastante más complejo que el simple depósito de lípidos<sup>20</sup>, y *ii)* la AE es una enfermedad inflamatoria crónica en la que participan células y moléculas de la inmunidad innata y adquirida<sup>28</sup>.

#### 1.1.3.1. ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LA PARED ARTERIAL.

Las arterias musculares y elásticas normales presentan tres capas morfológicamente distintas: la íntima, la media y la adventicia, cada una con funciones definidas.

La íntima, la capa más interna, es una estrecha zona limitada en el lado luminal por una única capa continua de CEs (endotelio) y periféricamente por una capa fenestrada de fibras elásticas, la lámina elástica interna<sup>26</sup>. El endotelio ha sido el más estudiado y su disfunción se considera fundamental en el desarrollo de la AE. El endotelio normal se comporta como una interfase activa entre la sangre y los tejidos que presenta diversas características y funciones<sup>21,22,39,40</sup>: *i)* hace de membrana permeable a sustancias metabólicas de distintos tamaños entre la sangre y el espacio intersticial; *ii)* presenta propiedades antitrombóticas; *iii)* produce tejido conjuntivo sobre su superficie anti-luminal; *iv)* produce potentes sustancias vasoactivas (óxido nítrico [ON], prostaglandina I<sub>2</sub>, endotelina, angiotensina-II); y *v)* evita la adhesión de las células de la sangre.

La media, es la capa intermedia de la arteria muscular, consiste por completo en CMLs orientadas diagonalmente, rodeadas por cantidades variables de colágeno, fibras elásticas escasas y proteoglicanos (mucopolisacáridos)<sup>26</sup>. Su función consiste en almacenar la

energía cinética de la sístole del ventrículo izquierdo y mantener, mediante la utilización de esta energía, un flujo continuo durante la diástole.

La adventicia, la capa externa, consiste principalmente en fibroblastos entremezclados con CMLs distribuidas libremente entre fibras de colágeno y rodeados por proteoglicanos<sup>26</sup>.

#### 1.1.3.2. LESIONES ATEROSCLERÓTICAS.

La íntima es la capa celular implicada principalmente en la AE, aunque ocasionalmente se encuentran cambios secundarios en la media<sup>26</sup>. Clásicamente se han reconocido tres tipos de lesiones: la estría grasa, la placa fibrosa (ateroma) y la llamada lesión complicada<sup>26</sup>.

La estría grasa, es la lesión aterosclerótica más temprana y presenta desde su inicio macrófagos derivados de monocitos y linfocitos<sup>9,28</sup>, y una mínima acumulación de CMLs en la íntima<sup>26</sup>. Es una lesión que causa poca o ninguna obstrucción y es asintomática<sup>26</sup>. Estas lesiones contienen depósitos de lípidos (colesterol) encontrados principalmente dentro de las CMLs y en los macrófagos, y a su alrededor<sup>26</sup>.

Los ateromas son las lesiones más característica de la AE avanzada<sup>26</sup>. Se trata de engrosamientos asimétricos focales elevados de la íntima, que sobresalen hacia la luz de la arteria<sup>26</sup>. Están formados por una acumulación de células inmunes / inflamatorias procedentes de la sangre (monocitos / macrófagos, células T) de células vasculares (CMLs y CEs), elementos de tejido conjuntivo, lípidos, y detritos<sup>9,41</sup>. Las gotas de lípidos extracelulares y detritos celulares conforman la región nuclear, la cual está rodeada de una capa de CMLs y matriz rica en colágeno, que conforman la capa fibrosa del ateroma<sup>9,26,42</sup>. Las células inflamatorias que infiltran la lesión son particularmente abundantes en la región del hombro

del ateroma, que corresponde a la zona de crecimiento del mismo<sup>9,42</sup>. Un ateroma puede presentar distintos grados de activación. Una placa activada es aquella con un alto contenido de células inflamatorias, datos de interacción y de activación celular, fenotipo productor de citocinas inflamatorias, expresión de moléculas de adhesión a células vasculares, y producción de moléculas que participan en la inflamación como quimiocinas y factores de crecimiento y diferenciación.

La lesión complicada, es una placa fibrosa que se ha alterado como resultado de una hemorragia, calcificación, necrosis celular y/o trombosis mural. La característica distintiva es la presencia de calcificaciones. Esta lesión casi siempre se asocia con enfermedad oclusiva<sup>26</sup>. Por el contrario, una lesión estable es aquella en la que predomina el componente fibroelástico sobre el componente celular inflamatorio y el núcleo lipídico.

En resumen, las lesiones focales de la AE se caracterizan por tres fenómenos fundamentales: la proliferación de las CMLs, el depósito de lípidos intracelulares y extracelulares, y la acumulación de componentes de la matriz extracelular incluyendo colágeno, fibras elásticas y proteoglicanos<sup>26</sup>.

### 1.1.3.3. CONCEPTO ACTUAL DE LA ATEROGÉNESIS.

Diversas líneas de investigación han demostrado que la AE coronaria es, intrínsecamente, una enfermedad inflamatoria crónica<sup>42,43</sup>. La AE involucra desde su inicio hasta los SCA, sus complicaciones finales, a células inflamatorias (monocitos/macrófagos, células T), a proteínas inflamatorias (citocinas, interleucinas), y a respuestas pro-inflamatorias desde células vasculares (moléculas de adhesión de leucocitos, factores quimiotácticos)<sup>9,28,41,42,44</sup>.

Actualmente, se piensa que la AE se inicia como respuesta a una agresión al endotelio la cual llevaría a una disfunción endotelial<sup>32,33</sup>. La disfunción endotelial desencadena respuestas compensatorias que alteran las propiedades homeostáticas normales del endotelio, aumentando la adhesividad de los leucocitos y plaquetas, cambiando desde propiedades anti-coagulantes a pro-coagulantes, y formando moléculas vasoactivas, citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento<sup>28,32,33</sup>.

El daño endotelial podría iniciarse por las LDL modificadas, los radicales libres causados por el tabaco, la hipertensión arterial (HTA), la diabetes mellitus (DM), las alteraciones genéticas, las concentraciones plasmáticas elevadas de homocisteína, los factores inmunológicos, las infecciones, o las combinaciones de todas éstas<sup>1,26,28,34,36,45</sup>. El daño endotelial favorece la acumulación de células inflamatorias procedentes de la sangre en la íntima arterial que amplifican y perpetúan la situación inflamatoria iniciada mediante la expresión y la secreción de multitud de mediadores inflamatorios<sup>1,9,36,45</sup>.

La lesión crece en ciclos por la migración de nuevas células mononucleares que entran en la región del hombro de la lesión<sup>36,41</sup>, por la migración de las CMLs desde la media<sup>25,26</sup>,

por la producción de una matriz extracelular exuberante<sup>1,45</sup>, y por la acumulación de lípidos extracelulares en el núcleo necrótico<sup>23,32,33,36</sup>. Todo este fenómeno proliferativo no contrarrestado, lleva a un engrosamiento de la pared arterial, que se compensa por una dilatación gradual, hasta un punto en el que la luz permanece inalterada, fenómeno conocido como remodelamiento<sup>28</sup>. La lesión se cubre de una capa fibrosa que asienta sobre un núcleo lipídico, constituyendo la llamada lesión avanzada. En este momento, la arteria ya no puede compensar la situación con dilatación; la lesión, entonces, tiende a introducirse hacia la luz y altera, de esta manera, el flujo arterial<sup>28,46</sup>.

En algunas placas, la progresión es lenta y probablemente una continuidad del complejo proceso biológico iniciado por el daño endotelial responsable de las lesiones tempranas<sup>21-23,33</sup>. Sin embargo, en la mayoría de las lesiones progresivas el crecimiento es rápido<sup>33</sup>, probablemente como resultado de fisuras recurrentes menores de las placas ateromatosas con la subsiguiente formación de un trombo y organización fibrótica<sup>33</sup>.

#### 1.1.4. FACTORES DE RIESGO DE LA ATEROSCLEROSIS.

El seguimiento de la cohorte del estudio Framingham<sup>47</sup> ha llevado a la identificación de los principales factores de riesgo de la cardiopatía: dislipemia, HTA, DM, tabaquismo, obesidad, y sedentarismo; así como una gran cantidad de información sobre los efectos de otros factores como la edad, el sexo, la concentración de triglicéridos y de lipoproteínas de alta densidad (HDL). La identificación y posterior demostración del beneficio de la modificación de los factores de riesgo vascular causales supuso el primer gran avance para la lucha contra la epidemia cardiovascular<sup>4</sup>.

El peso de la evidencia apoyando el papel de los factores de riesgo difiere<sup>48</sup>. Así, los llamados factores de riesgo tradicionales (hipercolesterolemia, HTA, DM y tabaquismo) predicen con toda seguridad el riesgo coronario, pero otros, llamados factores de riesgo no tradicionales, permanecen controvertidos<sup>48</sup>. Al asociarse en una misma persona, los factores de riesgo ejercen un efecto potenciador entre ellos, lo que determina el perfil del riesgo cardiovascular global<sup>4</sup>. Por ello, se considera que la elección y el uso de las medidas terapéuticas deberían basarse más en un perfil de riesgo cardiovascular global, que en la gravedad de alguno de los componentes aislados<sup>16,48-58</sup>.

#### 1.1.4.1. DISLIPEMIA.

Los trastornos del metabolismo lipídico, especialmente de las LDL, aparecen como el factor de riesgo más firmemente establecido para AE y el mejor entendido<sup>48</sup>. Varios estudios prospectivos han mostrado que la elevación de las concentraciones séricas de LDL es un factor de riesgo principal de CI. Además, un gran número de ensayos clínicos controlados, han documentado que el descenso de la concentración de LDL reduce el riesgo de episodios coronarios principales<sup>59</sup>. Las lipoproteínas de muy baja densidad y las lipoproteínas de densidad intermedia también tienen un potencial aterogénico considerable<sup>45,59</sup>. Las HDL tendrían una función protectora<sup>45,60</sup>.

#### 1.1.4.2. HIPERTENSIÓN ARTERIAL.

La HTA constituye un factor predictivo de riesgo de episodios coronarios e IC<sup>1,48,57</sup>. Los pacientes con CI presentan, con frecuencia, valores elevados de presión arterial o antecedentes de HTA, y el riesgo de sufrir un SCA mortal o no mortal tras un IM es mayor cuando la presión arterial se encuentra elevada<sup>58</sup>. La relación de presión arterial y riesgo de episodios cardiovasculares es continua e independiente de otros factores de riesgo. El tratamiento farmacológico de la HTA puede reducir el riesgo de episodios cardiovasculares en diversos intervalos etarios, en ambos sexos y en diferentes razas<sup>48,58</sup>.

#### 1.1.4.3. DIABETES MELLITUS, RESISTENCIA A LA INSULINA Y SÍNDROME METABÓLICO.

La DM tipo 2 se considera actualmente un trastorno metabólico global, caracterizado por hiperglucemia, hiperinsulinemia, dislipemia, HTA, e hipercoagulabilidad<sup>40</sup>. Estas alteraciones desencadenan efectos metabólicos adversos en la pared arterial, llevando a un deterioro de la función endotelial, vasoconstricción, incremento de la inflamación, y tendencia a la trombosis<sup>1,40,45,61</sup>.

La morbilidad y mortalidad a largo plazo de la DM deriva del desarrollo de enfermedad vascular aterosclerótica<sup>61</sup>, siendo la CI la principal causa de muerte en los diabéticos de tipo 2<sup>1,40,48,61</sup>. El riesgo de muerte por un episodio cardiovascular en los pacientes diabéticos es dos a cuatro veces mayor que en la población no diabética. Este exceso de mortalidad es más elevado en las mujeres que en los varones<sup>61</sup>. Actualmente, se reconoce que los pacientes con DM pero sin CI establecida tienen el mismo riesgo de

presentar un SCA que los pacientes no diabéticos con antecedente de IM<sup>62</sup>. Por eso, se considera a la DM como un equivalente de riesgo de CI, indicando la necesidad de una terapia anti-aterosclerótica agresiva en estos pacientes<sup>49,63</sup>.

Entre los factores subyacentes a la DM tipo 2 se encuentran la edad y la obesidad<sup>48</sup>. La HTA acompaña frecuentemente a la obesidad central, a la resistencia a la insulina, a la dislipemia y a la hipercoagulabilidad<sup>48</sup>. Actualmente, se reconoce la asociación de este grupo de factores de riesgo y se han establecido criterios para el diagnóstico del síndrome metabólico<sup>49</sup>.

#### 1.1.4.4. TABAQUISMO.

El hábito de fumar está fuertemente asociado con AE, CI y el comienzo de los SCA. De hecho, el 75% de las muertes súbitas cardiacas debidas a trombosis aguda tienen lugar en fumadores<sup>64-68</sup>.

No se conoce bien la relación entre el consumo de tabaco y la AE<sup>1</sup>. Entre los mecanismos que se han implicado en esta relación pueden mencionarse la disfunción endotelial, el incremento de la formación de trombos plaquetarios<sup>64</sup>, y el aumento de la concentración de fibrinógeno<sup>1</sup>. La estimulación del sistema nervioso simpático que sucede tras fumar un cigarrillo se ha relacionado con la aparición de fenómenos trombóticos<sup>58</sup>.

Existe pruebas contundentes de que el abandono del tabaco disminuye el riesgo de ECV y enfermedades oncológicas, y se considera una medida fundamental dentro de la prevención del desarrollo de la AE y de los SCA<sup>58,69-72</sup>. Esto se ve respaldado por la observación de que la esperanza de vida de quienes dejan de fumar antes de la edad madura normalmente no difiere con respecto a la de los no fumadores<sup>58,73</sup>. La reducción observada en

el riesgo de SCA tras la suspensión del hábito tabáquico implica que el tabaco puede fomentar la trombosis, así como contribuir a la evolución de la lesión aterosclerótica.

#### 1.1.4.5. EDAD.

La edad es un factor de riesgo de AE y de SCA. La tasa de presentación de SCA comienza a aumentar a partir de los 45 años en los varones y de los 55 años en las mujeres. En los pacientes ancianos la presentación del SCA es con mayor frecuencia atípica y retrasa la consulta y la realización de técnicas diagnósticas y terapéuticas. Tras la presentación de un SCA, la mortalidad se incrementa con la edad. Además, diversos estudios han demostrado que el manejo diagnóstico y terapéutico de los pacientes mayores es menos agresivo y se adapta menos a las guías de práctica clínica<sup>74,75</sup>.

#### 1.1.4.6. SEXO.

Las tasas de incidencia y mortalidad por IAM son mayores en los varones que en las mujeres en todos los registros poblacionales de esta enfermedad<sup>76,77</sup>. El exceso de riesgo en los varones se comprueba cuando se compara con mujeres premenopáusicas. Sin embargo, tras la menopausia, el riesgo coronario se acelera en las mujeres<sup>48</sup>, siendo la proporción de CI de dos a tres veces mayor en las mujeres postmenopáusicas que en aquellas de la misma edad que no han alcanzado la menopausia<sup>78</sup>.

La ventaja de las mujeres en cuanto a morbilidad y mortalidad por un SCA se pierde una vez que ha ocurrido un primer IAM. Es más, la mortalidad a los 28 días tiende a ser hasta un 20% mayor en las mujeres cuando se ajusta por edad<sup>76</sup>. La mayor mortalidad en las

mujeres hospitalizadas por un SCA parece ser más notable entre los pacientes con un primer IAM con onda Q; mientras, en el resto de SCA, no se observa tan claramente esta diferencia<sup>76,77</sup>. La mayor edad (las mujeres con un IAM tienden a presentarse de 7 a 10 años más tarde que los varones) y la presencia de otras patologías (en particular DM, HTA o IC) en las mujeres explican en parte estas diferencias<sup>76,77,79</sup>. Finalmente, existe una diferencia en la distribución de las muertes durante los 28 días desde el inicio de los síntomas entre varones y mujeres que sugiere la existencia de distintos mecanismos de fallecimiento, con mayor frecuencia de fibrilación ventricular en los varones y por fallo ventricular en las mujeres<sup>76</sup>.

#### 1.1.4.7. OBESIDAD.

El aumento del índice de masa corporal (IMC), y más recientemente, la obesidad abdominal, están considerados como factores de riesgo relevantes en la aparición de la ECV, por el efecto directo que tienen sobre ella y por el que, de manera indirecta, ejercen a través del incremento de resistencia a la insulina, de DM, de dislipemia aterogénica, y de HTA<sup>16,45</sup>. El tejido adiposo también puede sintetizar citocinas pro-inflamatorias como el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y la interleucina-6 (IL-6). De esta manera, la obesidad por sí sola promueve la inflamación y potencia la aterogénesis, independientemente de los efectos sobre la resistencia a la insulina o las lipoproteínas<sup>45</sup>.

#### 1.1.4.8. NUEVOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.

La identificación de factores de riesgo cardiovascular es cada vez mayor y la necesidad de continuar identificando nuevos marcadores de riesgo es indudable si se tiene en cuenta que aproximadamente la mitad de las personas que sufren una complicación cardiovascular no presentan ninguno de los factores de riesgo tradicionales o principales<sup>4</sup>.

La elevación de diferentes biomarcadores, como la proteína C reactiva (PCR), el TNF- $\alpha$ , la IL-6, la interleucina-1 (IL-1), la molécula de adhesión a las células vasculares-1 (VCAM-1), el ligando del receptor CD40 (CD40L), la lipoproteína-a, y la homocisteína se han relacionado con la aparición de enfermedad aterosclerótica. Dentro de estos, la PCR y la IL-6 presentan una asociación clara y definida con el proceso aterosclerótico y con los SCA, mientras otros, como la lipoproteína-a o la homocisteína muestran una asociación más débil con episodios vasculares en la población general que la LDL o la PCR<sup>1</sup>.

Otros factores de riesgo que se han visto implicados en la aparición de los SCA se relacionan con trastornos de los sistemas de la coagulación y la fibrinólisis, entre los que se pueden mencionar la elevación de la concentración de fibrinógeno o del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1)<sup>1</sup>. Aunque se ha invocado a infecciones crónicas en la patogenia de la AE, diversos estudios han aportado escasa evidencia prospectiva de que los anticuerpos dirigidos contra distintos microorganismos sean un factor predictivo de riesgo vascular<sup>45</sup>.

## 1.2. CARDIOPATÍA ISQUÉMICA.

La circulación coronaria normal está regulada por los requerimientos cardiacos de oxígeno. La isquemia miocárdica se presenta por el desequilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno causada por una perfusión inadecuada del miocardio. La causa más común de isquemia miocárdica es la enfermedad aterosclerótica obstructiva de las arterias coronarias epicárdicas<sup>80-82</sup>. La placa aterosclerótica es una estructura propensa a la fisura, la erosión, la hemorragia, y la trombosis. Cualquiera de estos episodios puede empeorar de forma temporal la obstrucción, reducir el flujo coronario, y causar manifestaciones clínicas de la aterotrombosis<sup>80,81,83</sup>. Cuando la isquemia es transitoria, puede asociarse con angina de pecho; cuando es prolongada, puede llevar a la necrosis miocárdica y a la cicatrización, con o sin la presentación clínica de un IAM<sup>80</sup>.

La presentación súbita de una isquemia grave, como ocurre con la oclusión coronaria total o subtotal, se asocia con un fallo casi instantáneo de la contracción y relajación normales del músculo cardíaco<sup>80-82</sup>. La alteración de la contractilidad ventricular causa acinesia segmentaria o discinesia, la cual puede reducir en gran medida la función de bomba del miocardio<sup>80</sup>. La isquemia de grandes porciones del ventrículo causa un fallo ventricular transitorio<sup>80</sup>.

La isquemia también causa cambios característicos en el electrocardiograma (ECG), tales como anormalidades de la repolarización, evidenciadas por inversión de la onda T y, cuando es más grave, por desplazamiento del segmento ST. Las depresiones transitorias del segmento ST reflejan casi siempre isquemia subendocárdica, mientras que las elevaciones del segmento ST las produce una isquemia transmural más grave.

Otra consecuencia importante de la isquemia es la inestabilidad eléctrica, la cual puede llevar a taquicardia o fibrilación ventricular, que son causas de muerte súbita en pacientes con CI<sup>80</sup>.

## 1.2.1. FORMAS CLÍNICAS DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA.

### 1.2.1.1. ANGINA CRÓNICA ESTABLE.

Se trata de un síndrome episódico debido a isquemia miocárdica transitoria. La angina crónica estable (ACE) representa la manifestación más común de la CI, siendo la forma inicial de manifestación en la mitad de los pacientes. Los varones constituyen casi el 70% de todos los pacientes con ACE y una fracción aún mayor de aquellos menores de 50 años<sup>17,80-82,84</sup>.

### 1.2.1.2. ISQUEMIA MIOCÁRDICA ASINTOMÁTICA Y DOLOR TORÁCICO CON ARTERIAS CORONARIAS NORMALES.

Otras entidades que entran en el diagnóstico diferencial de la CI son la isquemia asintomática o silente<sup>80,81</sup> y el dolor torácico con arterias coronarias normales<sup>79,82</sup>, pero su revisión excede el objetivo de esta introducción.

### 1.2.1.3. SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS.

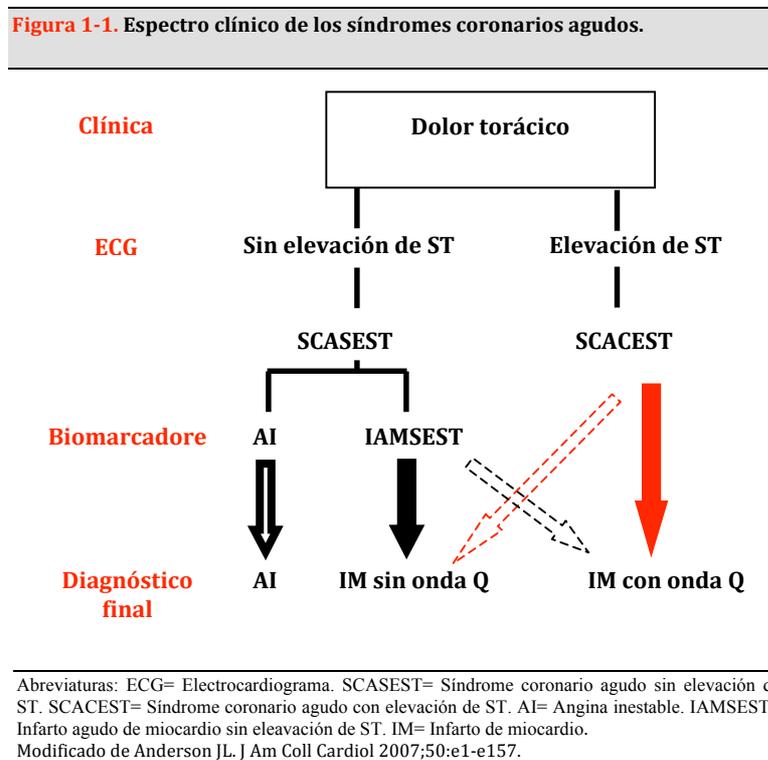
Los SCA representan un espectro de episodios isquémicos miocárdicos agudos debidos a una alteración brusca del flujo coronario, que comparten una fisiopatología semejante, y que incluyen la AI, el infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST), el infarto de miocardio con elevación de ST (IAMCEST) y la muerte súbita<sup>85,86</sup>.

La oclusión trombótica completa y sostenida de una arteria coronaria se caracteriza por un perfil típico en el ECG, definido por la elevación del segmento ST (síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST [SCACEST]). En otros pacientes con dolor torácico agudo, la oclusión parcial de una arteria por un trombo da lugar a cambios electrocardiográficos distintos: depresión del segmento ST o inversiones de la onda T. Estas alteraciones caracterizan a los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST (SCASEST) que representan un 52-57% de todos los SCA<sup>9,42,87,88</sup> (**figura 1-1**). La distinción basada en la presencia de elevación del segmento ST tiene implicaciones terapéuticas, puesto que, el SCACEST exige un tratamiento inmediato de reperfusión mediante tratamiento fibrinolítico o intervención coronaria percutánea (ICP)<sup>86,87</sup>.

Dentro de los SCASEST se consideran dos entidades, la AI y el IAMSEST. Actualmente, se sabe que ambas condiciones se encuentran estrechamente relacionadas, no sólo en su patogenia, sino también en la presentación clínica, aunque difieren en su gravedad. La diferencia estriba en si la isquemia es lo bastante grave como para causar un daño miocárdico suficiente que libere cantidades detectables de un marcador de lesión miocárdica, troponina o la fracción MB de la creatina-kinasa (CK-MB). Si no se detectan marcadores de

necrosis se considera que el paciente ha presentado una AI, mientras que si se liberan biomarcadores de necrosis se establece el diagnóstico de IAMSEST<sup>89</sup> (figura 1-1).

Habitualmente, tras sufrir un SCA, los pacientes son etiquetados de AI o IM. Estos últimos se dividen clásicamente en los que tienen y los que no tienen ondas Q en el ECG<sup>86</sup>. El diagnóstico inicial de SCACEST no implica necesariamente que el paciente vaya a presentar un IM con onda Q y, especialmente en la era de la terapia de reperfusión precoz, estos diagnósticos no pueden emplearse indistintamente<sup>86</sup> (figura 1-1).



#### 1.2.1.3.1. ANGINA INESTABLE.

La AI se caracteriza por un empeoramiento súbito de la angina o de los equivalentes anginosos, con una de las siguientes características: *i*) aparición en reposo (o con un esfuerzo mínimo) durando habitualmente menos de 10 minutos, *ii*) nueva aparición (dentro de las 4-6

semanas previas) y/o *iii*) un patrón *in crescendo* (más frecuente, más prolongado, más intenso y/o con un umbral más bajo de esfuerzo o en reposo)<sup>90</sup>.

#### 1.2.1.3.2. INFARTO DE MIOCARDIO.

El IM se caracteriza por dolor isquémico prolongado (>30 minutos) asociado a necrosis miocárdica<sup>81</sup>. La necrosis causada por la oclusión completa de una arteria coronaria empieza a aparecer a los 15-20 minutos de la isquemia grave. Hay dos determinantes bien caracterizados de la amplitud del infarto: *i*) la localización de la oclusión, que define “el área en riesgo” (cantidad de miocardio lesionado) y, *ii*) la gravedad y duración de la isquemia miocárdica. El flujo colateral disponible en el momento de la oclusión puede limitar e incluso evitar la aparición de IM<sup>80,83</sup>.

La definición de IAM de la *European Society of Cardiology* y el *American College of Cardiology* del año 2000<sup>91</sup> enfatiza el papel de los biomarcadores cardiacos serológicos más sensibles y específicos de necrosis miocárdica, en particular las troponinas cardiacas. De esta manera, el diagnóstico de IM agudo, en evolución o reciente, se sustenta principalmente en la elevación y caída típicas de los marcadores bioquímicos de necrosis miocárdica.

#### 1.2.2. FISIOPATOLOGÍA DE LA ATERO Trombosis.

La progresión natural de la enfermedad arterial coronaria (EAC) comprende dos procesos diferentes, pero relacionados: *i*) un proceso fijo y difícilmente reversible que causa un estrechamiento luminal gradual y lento a lo largo de décadas, la AE, y *ii*) un proceso dinámico, potencialmente reversible (espontánea o farmacológicamente) que aparece en

forma brusca e impredecible en el curso de la progresión, causando una oclusión coronaria rápida, la trombosis<sup>83</sup>. Las lesiones coronarias sintomáticas contienen una mezcla variable de AE y trombosis aguda, por lo que a menudo se utiliza el término aterotrombosis<sup>83,85</sup>.

Las placas ateroscleróticas coronarias son muy heterogéneas, tanto estructural como biológicamente. La mayor parte de ellas permanecen quiescentes, al menos desde el punto de vista clínico. Sólo alguna de esas placas coronarias se complica durante la vida de una persona, y estas placas, raras pero peligrosas, se denominan vulnerables. Así pues, una placa vulnerable es una placa que tiene riesgo a corto plazo de favorecer una trombosis, causante de un SCA<sup>83</sup>.

Diversos estudios patológicos, angioscópicos y biológicos han demostrado que un mecanismo fisiopatológico común subyace a los SCA: la rotura o erosión de la placa aterosclerótica<sup>92</sup>. A esta situación se añaden grados diferentes de agregación plaquetaria, trombosis, vasoconstricción, y embolización distal, lo que lleva a una oclusión trombótica total o subtotal y, en definitiva a una reducción crítica del flujo sanguíneo distal a esta obstrucción<sup>81,83,87</sup>.

La *rotura de la placa*, que es detectable en un 60-70% de los casos, es peligrosa porque expone material protrombótico del núcleo (fosfolípidos, factor tisular [FT], y moléculas de matriz de adhesión plaquetaria) hacia la sangre<sup>9</sup>. Las placas se desestabilizan y se vuelven vulnerables a la rotura cuando presentan acumulación de lípidos, adelgazamiento de su cápsula fibrosa con pérdida local de CMLs, inflamación con abundantes macrófagos y células espumosas, y/o hemorragia dentro de la placa<sup>83</sup>. En contraste, el depósito de calcio, la cicatrización mediada por CMLs, y los procesos de reparación estabilizan las placas protegiéndolas de la rotura<sup>83</sup>. La fisura de la placa ocurre con preferencia donde la capa fibrosa es delgada y está parcialmente alterada<sup>9</sup>.

El término *erosión de la placa* se usa generalmente para las placas intactas con trombosis sobrepuesta, es decir, no hay rotura de la placa subyacente pero el endotelio se pierde en la interfase placa-trombo<sup>83</sup>. La erosión de la placa causa aproximadamente un 20% de las trombosis coronarias en los varones y un 40% en las mujeres. Estas placas se han identificado como relativamente trombogénicas, pero el factor o la enfermedad precipitantes estarían, de hecho, fuera de la placa, más que dentro de ella (tendencia hipertrombótica o la llamada “sangre vulnerable”)<sup>83</sup>.

El tamaño de la placa o la gravedad de la estenosis indican poco acerca de la vulnerabilidad de una placa<sup>83</sup>. Las angiografías previas y posteriores a la administración de terapia trombolítica y los estudios de ecografía intravascular han revelado que la gran mayoría de los IAM ocurren, no en las lesiones más estenóticas sino, en aquellas lesiones con oclusiones del 70% o menores de la luz<sup>9,42,88,93</sup>. Es decir, las lesiones potencialmente peligrosas son casi siempre no oclusivas y por esto dificultan el diagnóstico angiográfico<sup>28,81</sup>.

Las placas proclives a la rotura son muy trombogénicas, probablemente debido a su elevado contenido de FT<sup>83</sup>. La obstrucción inicial al flujo durante la trombosis coronaria la produce habitualmente la agregación plaquetaria, pero la fibrina es importante para la estabilización posterior del frágil trombo plaquetario inicial. Por lo tanto, las plaquetas y la fibrina se ven involucradas en la evolución de un trombo coronario estable y persistente<sup>83</sup>. La respuesta trombótica a la rotura de la placa es dinámica ya que trombosis y trombólisis, a menudo asociadas a vasoespasmo, tienden a ocurrir de forma simultánea, dando lugar a una obstrucción intermitente del flujo y a la embolización distal. Esta última determina una obstrucción microvascular que puede prevenir la reperfusión miocárdica a pesar de una recanalización angiográfica “satisfactoria” de la arteria involucrada en el infarto<sup>83</sup>.

### 1.2.2.1. PAPEL DE LA INFLAMACIÓN EN LA ATEROTROMBOSIS.

La activación de las células inflamatorias y de las sustancias derivadas de ellas dentro de las placas ateroscleróticas parece desempeñar un papel importante en los procesos implicados en la desestabilización de la placa y en la formación y progresión del trombo. Actualmente, este concepto ha evolucionado considerándose como responsable de los SCA a la respuesta inflamatoria generalizada, en lugar de una única placa vulnerable<sup>9,81</sup>.

Una activación inflamatoria global del endotelio puede contribuir a la trombosis *in situ* en las enfermedades crónicas como la AE<sup>94</sup>. Los estudios cuidadosos las placas ateroscleróticas complicadas han determinado que la zona de rotura preferencial es el hombro de las placas inestables (zona de crecimiento de la misma y donde predominan las células inflamatorias, los linfocitos T y los monocitos/macrófagos)<sup>9,42</sup>. Las células inflamatorias y las CMLs presentes en la placa producen mediadores de inflamación, como TNF- $\alpha$ , IL-1, interleucina-2 (IL-2) e interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), factores que inducen a su vez la expresión de la IL-6<sup>28,42,44</sup>. La IL-6 es el estimulante más potente de la reacción hepática de fase aguda, caracterizada por la síntesis y liberación de PCR, fibrinógeno y amiloide sérico A (SAA), entre otras proteínas<sup>95-99</sup>. Como resultado, pueden detectarse en la circulación periférica concentraciones elevadas de estos marcadores<sup>9</sup>.

Varios mediadores inflamatorios encontrados en placas ateroscleróticas pueden aumentar la expresión del gen del FT (molécula pro-coagulante que multiplica varias veces la actividad de los factores de coagulación VIIa, IX y Xa) por parte de las células vasculares<sup>85</sup>. Entre ellos, la IL-1 ó el TNF- $\alpha$  no sólo aumentan la expresión genética del FT, sino también la producción del PAI-1 por las CE humanas<sup>94</sup>. También se ha demostrado la expresión de FT en las células espumosas (especialmente macrófagos) de la placa aterosclerótica. En el

momento de la rotura de la placa, la trombosis puede desencadenarse al permitirse el contacto de la sangre con el FT producido por estos macrófagos. Los monocitos de la sangre y los macrófagos inactivos no expresan FT, pero cuando son estimulados por algunos de los mediadores inflamatorios, estos fagocitos mononucleares comienzan la transcripción de esta sustancia pro-trombótica<sup>85,94,100,101</sup>.

Los monocitos/macrófagos presentes en las placas ateroscleróticas inestables, en respuesta a las citocinas pro-inflamatorias liberadas por células T activadas, contribuyen a la desestabilización de la capa fibrosa y posteriormente a su ruptura. Este proceso se lleva cabo a través de varios mecanismos: *i)* inhibición de la producción de colágeno por las CMLs, *ii)* secreción de dos tipos de proteasas, las metaloproteinasas de matriz (MMPs) y las cistein proteasas, y *iii)* bloqueo de la acción de los inhibidores naturales de las MMPs<sup>9,28,42,88</sup>. Las MMPs y las cistein proteasas son capaces de degradar el colágeno y adelgazar la capa fibrosa, favoreciendo la rotura<sup>9,44</sup> y algunas pueden promover mayor trombogenicidad a través de la activación de la agregación plaquetaria<sup>85</sup>.

La placa inflamada y rota responsable del SCA puede contener potentes vasoconstrictores, como endotelina-1, y la trombosis sobrepuesta también puede generar vasoconstrictores como trombina, serotonina y tromboxano A2 derivados de las plaquetas<sup>39,81,83</sup>.

De esta manera, la respuesta inflamatoria crónica parece controlar el desarrollo de la enfermedad determinando tanto el lugar y la extensión de la activación endotelial, así como el crecimiento de la lesión y la complicación de la misma. Esto es consistente con los estudios clínicos en seres humanos donde los marcadores de inflamación han demostrado tener un valor independiente en la predicción del desarrollo y la progresión de la AE y en la ocurrencia de episodios vasculares isquémicos agudos<sup>42,102-104</sup>.

Durante la última década se han realizado grandes avances en el entendimiento de los mecanismos moleculares que median las respuestas inflamatorias en las células vasculares<sup>9</sup>. Sin embargo, el proceso inflamatorio en cualquier tejido es el resultado no sólo de la acción de mediadores pro-inflamatorios, sino también de mediadores anti-inflamatorios<sup>95</sup>. La identificación de los mecanismos anti-inflamatorios es mucho más reciente<sup>102,103</sup>.

### 1.2.3. TRATAMIENTO DE LOS SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS.

Mientras el proceso isquémico está en evolución el paciente debe permanecer en reposo. Debe realizarse una monitorización continua (clínica, electrocardiográfica y bioquímica) en una unidad de cuidados intensivos coronarios (UCIC) durante al menos 24 horas<sup>89</sup>, y corrección de las diferentes alteraciones orgánicas que surjan.

El arsenal farmacológico con el que se cuenta para el tratamiento de los SCA se resume en: *i*) tratamiento anti-isquémico y anti-anginoso (se cuenta con los nitratos, los betabloqueantes y los bloqueantes de los canales de calcio, y los opiáceos)<sup>84,89,105-107</sup>; *ii*) tratamiento anti-trombótico, en el que se encuentran los anti-plaquetarios (ácido acetilsalicílico, clopidogrel, y bloqueantes de la glicoproteína GPIIb/IIIa)<sup>108-118</sup> y los anticoagulantes (heparina, fondaparinux)<sup>119-122</sup>; *iii*) antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina-II, antagonistas del receptor de aldosterona)<sup>89,92,123-128</sup>; *iv*) hipolipemiantes (estatinas, fibratos)<sup>50,129-132</sup>.

### 1.2.3.1. LIMITACIÓN DEL TAMAÑO DEL INFARTO. TRATAMIENTO DE REPERFUSIÓN.

Los pacientes que se presentan con una elevación persistente del segmento ST o un bloqueo de la rama izquierda del haz de His (BRI) de nueva o presumiblemente nueva aparición en el ECG, dentro de las 12 horas de comienzo de los síntomas, deben someterse a un tratamiento de reperfusión mecánica o farmacológica urgente, a menos que exista una contraindicación clara<sup>133</sup>. La ICP primaria (angioplastia o colocación de *stent* coronario sin tratamiento fibrinolítico previo) es la mejor opción terapéutica cuando la realiza un equipo con experiencia en menos de 90 minutos desde el primer contacto médico, así como en casos de *shock* cardiogénico o en caso de contraindicación de tratamiento fibrinolítico. Si no es posible y en ausencias de contraindicaciones, se debe iniciar el tratamiento de reperfusión farmacológico. En caso de fracaso de la trombólisis en pacientes con infartos extensos se puede realizar una ICP de rescate<sup>133</sup>.

### 1.2.3.2. REVASCULARIZACIÓN MIOCÁRDICA.

La revascularización en los SCASEST se realiza para aliviar la angina y la isquemia miocárdica y prevenir la progresión a IM o muerte. Las indicaciones para la revascularización miocárdica y el enfoque preferido (ICP o cirugía de revascularización coronaria [CRC]) dependen del grado y la gravedad de las lesiones, del estado clínico del paciente y de las patologías asociadas. Una estrategia intervencionista precoz en pacientes con SCASEST debe planificarse lo antes posible en los pacientes de alto riesgo (angina grave, isquemia/dolor torácico recurrente, cambios importantes en el ECG o dinámicos, elevación de troponinas,

arritmias cardíacas mayores o inestabilidad hemodinámica en el momento del ingreso o durante la evolución)<sup>105</sup>.

El número de pacientes que precisan una CRC en la fase aguda del IM es limitado. La indicación puede sobrevenir cuando la ICP fracasa o no es viable, cuando se produce la oclusión súbita de una arteria durante el cateterismo, en los pacientes seleccionados con *shock* cardiogénico, o en caso de insuficiencia mitral debida a una disfunción isquémica por rotura de los músculos papilares<sup>133,134</sup>. La revascularización miocárdica mediante CRC electiva puede reducir el riesgo de muerte en subgrupos seleccionados por la anatomía coronaria, reducir el número de episodios isquémicos, y en algunos pacientes de alto riesgo mejorar la función del ventrículo izquierdo<sup>81</sup>.

#### 1.2.4. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO Y PRONÓSTICO EN LOS SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS.

La mortalidad hospitalaria es más alta en los pacientes con SCACEST que en los pacientes con SCASEST (el 7 y el 5%, respectivamente), pero a los 6 meses las tasas de mortalidad de ambos cuadros son similares (el 12 y el 13%, respectivamente). Por el contrario, durante el seguimiento a largo plazo de los que sobreviven, las tasas de mortalidad son más altas en los pacientes con SCASEST que en los que presentan SCACEST, y la diferencia es el doble a los 4 años<sup>92,105</sup>

La estratificación del riesgo se realiza a través de variables epidemiológicas, clínicas, y otras provenientes de estudios complementarios (analítica, ECG, ecocardiograma, prueba de esfuerzo, pruebas de perfusión miocárdica y cateterismo) que han demostrado relacionarse con el pronóstico del paciente<sup>17,84</sup>.

#### 1.2.4.1. SCASEST.

La mayoría de los pacientes que fallecen durante un episodio de SCASEST lo hacen por muerte súbita o por el desarrollo (o recurrencia) de un IM<sup>89</sup>.

Entre las variables que han demostrado relacionarse con el pronóstico en los pacientes con SCASEST se encuentran: *i)* la presencia de síntomas en reposo, *ii)* la aparición de un número creciente de episodios anginosos que preceden al episodio principal, *iii)* la edad, *iv)* el sexo, *v)* la taquicardia, *vi)* la hipotensión, *vii)* la IC en el momento de la presentación (valorada por la clasificación de Killip)<sup>92,105</sup>, *viii)* la salud general y las patologías asociadas (factores de riesgo y antecedente de CI)<sup>17,81,84</sup>, *ix)* el número de derivaciones en el ECG con depresión del segmento ST y la magnitud de la depresión ST (alcance y la gravedad de la isquemia)<sup>135,136</sup>, *x)* la elevación de troponinas cardíacas (variable que mejor predice la ocurrencia de IM y de muerte hasta los 30 días, y también con valor pronóstico hasta 1 año y más)<sup>92,137-140</sup>, *xi)* la elevación de la concentración de PCR (predice mortalidad a largo plazo [ $>$  6 meses], incluso entre pacientes con SCASEST con troponinas negativas)<sup>141-144</sup>, *xii)* la elevación de los péptidos natriuréticos neurohormonales (péptido natriurético cerebral [BNP] y la fracción N terminal del proBNP [NT-proBNP], son marcadores de pronóstico de mortalidad a largo plazo)<sup>145,146</sup>, *xiii)* el grado de disfunción renal<sup>142,147,148</sup>, *xiv)* en pacientes con IM, la elevación en el recuento de leucocitos tiene implicaciones pronósticas<sup>97</sup>.

El uso combinado de marcadores de inflamación general<sup>141</sup>, de necrosis miocárdica<sup>149,150</sup>, de activación plaquetaria<sup>151</sup>, de activación neurohormonal<sup>152</sup>, de disfunción renal, de activación vascular<sup>153,154</sup>, quimiocinas<sup>155</sup>, y citocinas pro-inflamatorias<sup>156,157</sup>, permite obtener información adicional mediante un enfoque de multimarcadores<sup>92,105,158</sup>.

El factor pronóstico más poderoso de la supervivencia a largo plazo en los pacientes con EAC es la función del ventrículo izquierdo. La fracción de eyección es la medida usada con mayor frecuencia para evaluar la extensión de la disfunción del ventrículo izquierdo<sup>84,92,105</sup>. Otro factor de riesgo importante es la extensión anatómica, la distribución y la gravedad de la afectación aterosclerótica del árbol coronario. La enfermedad multivascular, la afectación del tronco común de la arteria coronaria izquierda (TCI), y el compromiso proximal de la arteria coronaria descendente anterior (ADA), son las formas más frecuentes de medir esta característica, habitualmente mediante angiografía coronaria invasiva<sup>159</sup>.

Finalmente, se han diseñado y validado varias escalas de riesgo que son aplicables en la clínica como la clasificación GRACE<sup>160-162</sup> o la escala de riesgo TIMI<sup>163</sup>, y que guían la actitud diagnóstica y terapéutica.

#### 1.2.4.2. SCACEST.

Entre los datos clínicos disponibles en el momento de presentación, la edad avanzada, una clase Killip elevada, una frecuencia cardíaca alta, la hipotensión sistólica, y la localización anterior del infarto son factores predictivos independientes de mortalidad precoz en los pacientes con SCACEST<sup>162,164,165</sup>. El antecedente de IM previo, la DM, el tabaquismo, y el tiempo hasta el inicio del tratamiento constituyen otros factores predictivos independientes de riesgo<sup>164</sup>.

Tras la fase aguda el pronóstico se relaciona con el grado de disfunción ventricular izquierda y la extensión e intensidad de la isquemia residual. Una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) < 35% o una isquemia extensa o profunda que afecta a más del 50% del miocardio viable residual se consideran marcadores de alto riesgo e indican la

realización de una arteriografía coronaria. Los pacientes que no presentan ondas Q en el ECG tras el tratamiento fibrinolítico mantienen una mejor función global y regional del ventrículo izquierdo, y presentan una mayor supervivencia a 2 años<sup>166</sup>. Otras evaluaciones que deben realizarse son el estudio de viabilidad, aturdimiento e hibernación del miocardio (mediante gammagrafía de perfusión miocárdica y ecocardiograma de esfuerzo), y la evaluación del riesgo de arritmias (mediante Holter y estudio electrofisiológico)<sup>133</sup>.

## 1.3. INTERLEUCINAS EN LOS SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS.

### 1.3.1. CITOCINAS PRO-INFLAMATORIAS. INTERLEUCINA-6.

#### 1.3.1.1. ORIGEN, ESTRUCTURA Y RECEPTORES DE LA INTERLEUCINA-6.

La IL-6 es una citocina que participa en la inmunidad innata y adaptativa<sup>167</sup>. La sintetizan las células inflamatorias (principalmente los fagocitos mononucleares), las CEs y los fibroblastos en respuesta a la presencia de microorganismos y otras citocinas, sobre todo IL-1 y TNF- $\alpha$ . También la sintetizan algunos linfocitos T activados<sup>167</sup> y el tejido adiposo, que sería una fuente importante de la IL-6 circulante<sup>99</sup>.

La forma funcional de la IL-6 es un homodímero, y cada subunidad forma un dominio globular con cuatro hélices  $\alpha$ <sup>167</sup>. El receptor de la IL-6 está formado por una proteína de unión de citocinas y una subunidad para la transducción de señales, y ambas pertenecen a la familia del receptor de citocinas de tipo I. La subunidad de transducción de señales de 130 kD se denomina gp130, y también es el componente de transducción de señales de otros receptores de citocinas. La principal vía de transducción de señales inducidas por la IL-6 supone la activación de Jak1 y STAT3, y da lugar a la transcripción de muchos genes diferentes<sup>167</sup>.

### 1.3.1.2. MECANISMO DE ACCIÓN Y ACCIONES BIOLÓGICAS DE LA INTERLEUCINA-6.

A diferencia de la mayoría de las citocinas que actúan a través de mecanismos paracrinós / autocrinós, la IL-6 es una citocina inusual ya que sus mayores efectos se llevan a cabo en lugares distantes de su origen como consecuencia de sus concentraciones plasmáticas<sup>99,167</sup>.

Mientras varias de las otras citocinas pro-inflamatorias, tales como la IL-1 y el TNF- $\alpha$ , pueden regular también la respuesta hepática de fase aguda, el efecto de la IL-6 en este proceso es primordial<sup>98,99</sup>. Esto se ha evidenciado en modelos de animales con genes inactivados (*knockout*), en donde sólo los que no producen IL-6 muestran una respuesta de fase aguda alterada, mientras que los que carecen de IL-1 y de TNF- $\alpha$  muestran respuestas normales<sup>99</sup>.

La expresión y secreción de la IL-6 es inducida por la IL-1 y el TNF- $\alpha$ , dos citocinas que también están implicadas en el proceso inflamatorio en la placa aterosclerótica y en los SCA<sup>99,167</sup>. Existen pruebas de que la IL-6, a su vez, regula directamente la liberación y actividad del TNF- $\alpha$ , e indirectamente la de la IL-1 por inducción de la liberación del antagonista del receptor de IL-1 (raIL-1)<sup>99</sup>.

Está claro que la IL-6 se encuentra elevada en presencia de inflamación sistémica, que la elevación de IL-6 está relacionada con la elevación de la PCR vista en pacientes en riesgo de cardiopatía coronaria, y que existen mecanismos metabólicos, endoteliales y pro-coagulantes mediante los cuales la IL-6 podría promover la aterogénesis y la aterotrombosis<sup>99</sup>.

Además de favorecer la reacción de fase aguda, la IL-6 estimula la producción de neutrófilos a partir de progenitores de la médula ósea, habitualmente actuando de manera concertada con factores estimuladores de las colonias<sup>167</sup>. Se cree que tanto el TNF- $\alpha$  como la IL-1 desempeñan importantes funciones en el desarrollo de la trombocitosis reactiva causada por la inflamación, pero algunos datos sugieren que esto podría ser un efecto indirecto, por estimulación de la IL-6, la cual a su vez estimularía la megacariopoesis<sup>99</sup>.

Dentro de la inmunidad adaptativa, la IL-6 se comporta como un factor de crecimiento estimulando el crecimiento de los linfocitos B y favorece las relaciones inmunitarias celulares, estimulando la síntesis de algunas citocinas pro-inflamatorias e inhibiendo la generación y las acciones de los linfocitos T reguladores<sup>167</sup>.

Entre las propiedades pleiotrópicas de esta citocina se encuentran el favorecer un estado pro-coagulante (acciones sobre las plaquetas y la liberación de fibrinógeno por el hígado), incrementar la liberación de moléculas de adhesión por el endotelio, alterar la sensibilidad a la insulina, y estimular la lipólisis<sup>98,99,168</sup>.

### 1.3.1.3. EVIDENCIA CLÍNICA DE LA PARTICIPACIÓN DE LA INTERLEUCINA-6 EN LOS SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS.

La IL-6 es una citocina inducida en una amplia variedad de situaciones clínicas en las cuales está involucrado un proceso inflamatorio, entre ellas los SCA<sup>95,98,169-171</sup>. La relación de la IL-6 con el sistema cardiovascular ha sido foco de interés en los últimos años. Además de desempeñar un papel importante en el desarrollo de la AE, se ha señalado una asociación entre las concentraciones elevadas de IL-6 y un aumento del riesgo de episodios cardiovasculares futuros en diversas situaciones.

En el ensayo *Rural Health Study* (estudio poblacional en individuos sanos mayores de 65 años) las concentraciones elevadas de IL-6 predijeron la mortalidad global y de causa cardiovascular dentro de los 5 años de seguimiento<sup>172</sup>. En el *Physicians' Health Study*, la concentración basal de IL-6 fue un factor de riesgo independiente de aparición de IM en varones aparentemente sanos<sup>173</sup>.

En un estudio multicéntrico realizado en pacientes con enfermedad coronaria establecida (IM en fase crónica y ACE confirmada angiográficamente) se encontró una correlación muy fuerte entre la elevación de la concentración de la IL-6 en el momento de la inclusión y la aparición de episodios cardiacos futuros (IM y muerte cardiaca)<sup>174</sup>.

Está bien establecida la importancia de la IL-6 en la evaluación del riesgo en los pacientes con SCA. En los pacientes con SCASEST se han encontrado concentraciones elevadas de IL-6 y también de los reactantes de fase aguda PCR, fibrinógeno, y proteína SAA. La elevación de todos ellos se asoció con un peor pronóstico a corto y largo plazo<sup>95,97,99</sup>. Es más, la elevación de la IL-6 en el momento del ingreso y a las 48 hs en pacientes ingresados por AI se asoció con un pronóstico intra-hospitalario adverso, aún en aquellos pacientes con concentraciones normales de troponina<sup>95</sup>.

En otros estudios, las concentraciones de IL-6 y de PCR se encontraron significativamente más elevadas en los pacientes con AI que en los pacientes con ACE<sup>170,175</sup>. Entre los primeros, la IL-6 y la PCR permanecieron elevadas entre aquellas personas que más tarde presentaron un episodio cardiaco mayor.

En un pequeño estudio de Yazdani et al.<sup>98</sup> en pacientes sometidos a ICP para estudiar su angina de pecho, se encontró una elevación significativa de la IL-6 en los pacientes con AI comparado con los pacientes con ACE. Esta diferencia de la concentración de IL-6

desapareció en el mes siguiente a la ICP, sugiriendo que la concentración de IL-6 puede correlacionarse con la inestabilidad de la placa, y que el descenso de la concentración de IL-6 tras la PCI representa reendotelización y estabilización de la misma<sup>98</sup>.

En el estudio FRISC II<sup>176</sup> en pacientes con SCASEST, la disminución de la mortalidad observada en los pacientes asignados a una estrategia intervencionista precoz estuvo restringida a aquellos con concentraciones elevadas de IL-6.

También se ha comunicado la elevación de IL-6 en el contexto del SCACEST. En un estudio de Miyao et al.<sup>177</sup> el 78% de los pacientes presentaban concentraciones elevadas de la citocina al ingreso, mostrando el pico a los 7 días, y permaneciendo elevada hasta 4 semanas tras el episodio agudo y la realización de técnicas de reperfusión.

La magnitud del daño miocárdico también se ve reflejada en las concentraciones de las citocinas pro-inflamatorias. Así, los pacientes con IAMCEST con *shock* cardiogénico presentan concentraciones de IL-6, TNF- $\alpha$  y del raIL-1 más elevadas que los pacientes con IAMCEST no complicado<sup>178</sup>. Además, los pacientes que presentan un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) secundario a un IM con *shock* cardiogénico presentan una FEVI menor que aquellos que no tienen un SRIS<sup>178</sup>.

Existe controversia acerca de la fuente de origen de la IL-6, y otras citocinas, durante los SCA. Algunos autores ubican a la fuente de IL-6 en el miocardio subyacente a la placa inestable<sup>175</sup>, mientras que otros sugieren que el origen de las citocinas estaría en la propia placa inestable<sup>170</sup> o en el endotelio vecino a la placa culpable<sup>178</sup>.

### 1.3.2. CITOCINAS ANTI-INFLAMATORIAS. INTERLEUCINA-10.

Durante la reacción inflamatoria también se producen citocinas anti-inflamatorias que intentan modular las vías de señalización inflamatoria en las células<sup>88</sup>.

Muchos de los genes que codifican la producción de sustancias claves en la respuesta inflamatoria de la AE (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-2, IL-6, interleucina-8 [IL-8], factor estimulante de colonias macrofágicas, proteína quimiotáctica de monocitos-1 [MCP-1], selectina-E, molécula de adhesión intercelular-1 [ICAM-1], VCAM-1, MMPs) son modulados por un factor de transcripción nuclear, el factor nuclear  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B)<sup>61,103</sup>. Entre las sustancias que regulan negativamente la vía del NF $\kappa$ B se encuentran las HDL, los antioxidantes, la N-acetil cisteína, los flavonoides, el ácido acetilsalicílico, y las citocinas anti-inflamatorias, IL-10 (citocina inmunoreguladora principal), factor transformador del crecimiento- $\beta$ , e raIL-1<sup>9,61,88,103</sup>. Estas citocinas pueden promover reacciones inmunes anti-ateroscleróticas<sup>9</sup>.

#### 1.3.2.1. ORIGEN, ESTRUCTURA Y RECEPTORES DE LA INTERLEUCINA-10.

La IL-10 es un regulador de las respuestas inmunitarias del huésped, particularmente de las respuestas en las que participan los macrófagos y las células dendríticas activadas y, de esta forma, participa en el control de las reacciones inmunitarias innatas y de la inmunidad celular<sup>167</sup>.

Aunque inicialmente fue descrita como un factor inhibidor de la síntesis de citocinas producido por las células T de estirpe TH2 (asociadas con respuestas inmunitarias humorales e inhibición de la producción de citocinas como IFN- $\gamma$  e interleucina-12 [IL-12])<sup>179</sup>,

actualmente se la considera una citocina pleiotrópica producida, además, por las células B y los monocitos/macrófagos<sup>180</sup>, que se comporta como un regulador de retroalimentación negativo<sup>167</sup>.

No está claro si en los monocitos/macrófagos la síntesis de citocinas efectoras, como es el caso del TNF- $\alpha$  o la IL-12, o de citocinas reguladoras, como la IL-10, responde a diferentes estímulos o si los mismos estímulos desencadenan la síntesis de todas estas citocinas, pero con cinéticas diferentes<sup>167</sup>. Los estudios *in vitro* han demostrado que la cinética de producción de la IL-10 es más tardía que la de las citocinas inflamatorias y, por lo tanto, su acción sería importante en fases posteriores de la respuesta inmunitaria<sup>180,181</sup>.

La IL-10 es una citocina trimérica, que se une al receptor de citocinas de tipo II, que está formado por dos cadenas que se asocian a las cinasas de la familia Jano Jak1 y Tyk2. La principal molécula de transducción de señales distal inducida por la IL-10 es STAT3<sup>167</sup>.

#### 1.3.2.2. ACCIONES BIOLÓGICAS DE LA INTERLEUCINA-10.

Desde el año 1989 en que se descubrió la IL-10, se han descrito múltiples acciones de esta citocina anti-inflamatoria. Los macrófagos activados secretan citocinas y expresan coestimuladores que potencian la activación de los linfocitos T y la inmunidad celular<sup>167</sup>. Los efectos de la IL-10 se deben, principalmente, a su capacidad de inhibir muchas de las funciones de los monocitos/macrófagos activados y de los linfocitos T, finalizando las reacciones inmunitarias celulares y devolviendo el sistema a su estado de reposo cuando se ha erradicado la causa de la inflamación<sup>167,182</sup>. En el caso de la IL-10, muchas de sus acciones se llevarían a cabo a través del bloqueo de la actividad del NF $\kappa$ B<sup>103,183,184</sup>.

La IL-10 regula un amplio espectro de procesos que podrían desempeñar funciones importantes en la progresión de la placa, en la ruptura de la placa y en la trombosis, incluyendo los siguientes:

- Inhibe la activación de citocinas (IL-1, IL-2, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-12, IFN- $\gamma$ , factor estimulante de colonias de granulocitos-monocitos y a la misma IL-10) por subpoblaciones de células inflamatorias asociadas con aterogénesis (linfocitos Th1 y monocitos/macrófagos activados) durante la respuesta inmunitaria mediada por células<sup>179,181,185-188</sup>.
- Además de su acción inhibitoria directa, incrementa la producción de inhibidores naturales de citocinas pro-inflamatorias, como los receptores solubles de TNF- $\alpha$  (sTNF- $\alpha$ R)<sup>189-191</sup> y del raIL-1<sup>192</sup>.
- Inhibe la presentación de antígenos y la proliferación de células T específicas del antígeno<sup>193-195</sup>.
- Regula la producción de la matriz extracelular al inhibir la secreción de las MMPs y estimular la producción de los inhibidores tisulares de las MMPs (TIMPs)<sup>88,196-199</sup>.
- Regula la coagulación, mediante la disminución de la expresión del FT en monocitos/macrófagos<sup>100,101,200,201</sup>.
- Interfiere en los procesos relacionados con la migración leucocitaria a las zonas de inflamación. Inhibe la quimiotaxis al inhibir la acción de citocinas quimioattractivas como IL-8<sup>202,203</sup> y MCP-1<sup>204</sup>, inhibe la adhesión leucocitaria a las CEs (interfiriendo con la actividad de la ICAM-1, VCAM-1 y selectinas)<sup>205-209</sup>, y disminuye la infiltración de los leucocitos (polimorfonucleares neutrófilos, monocitos, linfocitos) en

zonas de inflamación<sup>206,208,210,211</sup>. De forma importante, inhibe la interacción monocito-endotelio inducida por LDL mínimamente oxidadas<sup>205,212</sup>.

- Disminuye la producción de ON y de radicales libres por los macrófagos, e inhibe a la sintetasa de ON inducible (iNOS)<sup>213-216</sup>. Al disminuir la formación de radicales libres preserva la función endotelial.
- Aumenta la supervivencia de células B y T<sup>217</sup>, de monocito/macrófagos<sup>218,219</sup> y de CEs<sup>203</sup>, mediante la inhibición de la apoptosis. Se ha implicado en este mecanismo a la regulación positiva del gen Bcl2 antiapoptótico<sup>217</sup>. Además, inhibe la proliferación de CMLs inducidas por el mecanismo de isquemia / reperfusión<sup>220</sup>.

Debido a la actividad pleiotrópica y diferenciada de la IL-10 según el tipo de célula sobre la que actúe, los estudios de experimentación ofrecen muchas veces resultados conflictivos sobre las acciones de la citocina. Por ejemplo, a pesar de ser una citocina que inhibe a muchos grupos celulares, la IL-10 se comporta como estimuladora del brazo humoral de la respuesta inmunitaria<sup>221,222</sup>. En un estudio *in vitro*, la IL-10 inhibió la producción de citocinas y quimiocinas (IL-6, MCP-1) en fagocitos mononucleares estimulados, pero amplificó la producción de las mismas en CEs estimuladas<sup>223</sup>.

### 1.3.2.3. PARTICIPACIÓN DE LA INTERLEUCINA-10 EN LA PATOGENIA DE LA ATEROGÉNESIS Y DE LA ATERO Trombosis.

Diversos estudios de investigación básica han demostrado los efectos de la expresión de la IL-10 sobre la formación de las placas ateroscleróticas.

Los estudios anátomo-patológicos y de inmunohistoquímica de las placas ateroscleróticas han demostrado la expresión predominante de ARNm de las citocinas con perfil TH1 (IFN- $\gamma$  e IL-12) y en menor medida de las citocinas con perfil TH2 (interleucina-4 [IL-4] e IL-10)<sup>38,224,225</sup>. Lee et al.<sup>38</sup>, encontraron que la expresión del ARNm de IL-12 y de IFN- $\gamma$  era mayor en las zonas con predominio de células espumosas en las lesiones ateroscleróticas tempranas, mientras que la expresión del ARNm de IL-10 era mayoritaria en las lesiones ateroscleróticas tardías.

Los estudios en modelos animales de AE indican que las lesiones ateromatosas de ratones con desactivación del gen de IL-10 (ratones *knockout* o IL-10<sup>-/-</sup>) están caracterizadas por una mayor infiltración de células T activadas y macrófagos, con un perfil de citocinas Th1 (secretoras de IFN- $\gamma$ ), acompañada por una respuesta inflamatoria exagerada con mayor volumen de la lesión, aumento de la expresión de iNOS, y menor depósito de colágeno<sup>214</sup>, todas características de vulnerabilidad en una placa aterosclerótica<sup>83</sup>. La disminución de la síntesis de colágeno y el incremento de la actividad de las MMPs derivadas de los macrófagos y estimuladas por INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, e IL-1 $\beta$ , son responsables del adelgazamiento y fragilidad de la capa fibrosa. La ausencia de IL-10, que regula a las citocinas anteriores, parece favorecer la aparición de las lesiones ateromatosas con mayores signos de vulnerabilidad<sup>214</sup>.

Von der Thüsen et al.<sup>226</sup> realizaron un estudio de transferencia de ADN de IL-10, a través de adenovirus recombinantes, en un modelo de aterogénesis acelerada en ratones con desactivación génica del receptor de LDL sometidos a dieta aterogénica. La sobreexpresión sistémica de la IL-10 resultó en un 55% de reducción del volumen de la placa, lo cual llevó aparejado un marcado descenso del cociente íntima / media, menor núcleo necrótico y una

disminución del grado de estenosis luminal. La disminución del tamaño de la placa se atribuyó principalmente a un descenso del contenido de macrófagos de la lesión.

Pinderski Oslund et al.<sup>205</sup> encontraron que los ratones transgénicos para la IL-10, que expresaban de 2 a 4 veces más IL-10, mostraban una formación de lesiones ateroscleróticas significativamente más pequeñas y más estables que los ratones salvajes o con desactivación genética de la IL-10.

En modelos animales de isquemia / reperfusión miocárdica, se ha demostrado la inducción no sólo de citocinas pro-inflamatorias sino también de citocinas anti-inflamatorias, entre ellas la IL-10<sup>197</sup>. Adicionalmente, varios datos experimentales han mostrado que los ratones con desactivación genética de la IL-10 (IL-10<sup>-/-</sup>) presentan una mayor respuesta inflamatoria tras un IAM experimental, evidenciada por el incremento del reclutamiento de neutrófilos, por la elevación de las concentraciones plasmáticas de TNF- $\alpha$  y por el aumento de la expresión tisular de ICAM-1<sup>88</sup>.

Con el fin de evaluar el papel de la IL-10 endógena en la lesión por isquemia / reperfusión miocárdica, Yang et al.<sup>227</sup> realizaron un estudio en ratones IL-10<sup>-/-</sup> y ratones con expresión normal de IL-10 (IL-10<sup>+/+</sup>). En los ratones IL-10<sup>-/-</sup> se encontró una exacerbación significativa del tamaño del área infartada, de la concentración sérica de creatina-kinasa (CK) y de la mieloperoxidasa (indicativo de mayor infiltración por polimorfonucleares neutrófilos), de la producción de TNF- $\alpha$ , de la expresión de ICAM-1 en el tejido miocárdico, de las especies reactivas de oxígeno, y de la mortalidad, comparado con los ratones IL-10<sup>+/+</sup>. En el mismo sentido, en otro modelo en ratones de isquemia/reperfusión miocárdica, la administración exógena de una única dosis de IL-10 disminuyó la lesión y la infiltración de neutrófilos en probable relación con una regulación negativa de ICAM-1<sup>206</sup>. Estas observaciones sugieren que la IL-10 puede ser un factor potencial de estabilización de las

placas ateroscleróticas vulnerables y tendría un papel protector tras la isquemia / reperfusión miocárdica a través de la supresión del proceso inflamatorio.

Feldman et al.<sup>228</sup>, en un modelo de conejos hipercolesterolémicos en los que se realizó un tratamiento con IL-10 recombinante humana lograron inhibir con éxito la hiperplasia neointimal (consecuencia de la acumulación de CMLs y de matriz extracelular), tras la lesión con balón o la implantación de *stent*. Todo esto se asoció con una mayor inhibición de la liberación de IL-1 $\beta$  por los leucocitos circulantes y la reducción de la infiltración de la pared arterial por los macrófagos<sup>228</sup>.

Van Haelst et al.<sup>229</sup>, considerando que los SCA están asociados con un proceso inflamatorio resultado de la activación de monocitos, buscaron diferencias en la producción de citocinas pro-inflamatorias y anti-inflamatorias por parte de estas células en pacientes con SCA, en personas con enfermedad estable y en personas sanas. Los estudios *in vitro* no demostraron diferencias en la producción de TNF- $\alpha$  estimulada por lipopolisacárido en los monocitos de los distintos grupos, pero si se encontró que la producción de IL-10 estuvo reducida de una forma significativa en pacientes con SCA en oposición a los otros grupos. Este estudio confirma la idea de que la producción de citocinas pro-inflamatorias en los SCA se encontraría regulada por citocinas anti-inflamatorias, como la IL-10<sup>229</sup>.

#### 1.3.2.4. EVIDENCIA CLÍNICA DE LA PARTICIPACIÓN DE LA INTERLEUCINA-10 EN LOS SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS.

Varios estudios han confirmado que una elevación de la IL-10 acompaña a la elevación de los marcadores inflamatorios en las diferentes formas de presentación de la EAC<sup>170,230-232</sup>. En un estudio de Smith et al.<sup>170</sup> en pacientes con angina de pecho y EAC confirmada por angiografía, se midieron las concentraciones séricas de IL-10 y de IL-6 en el momento del ingreso hospitalario. La concentración de IL-10 fue significativamente menor en los pacientes con AI que en los que tenían ACE, manteniéndose esta diferencia estadísticamente significativa tras el ajuste por la concentración de IL-6, indicando que el descenso de las concentraciones de IL-10 podría asociarse con inestabilidad clínica<sup>170</sup>.

Estos datos fueron apoyados por un estudio que Mizia-Stec et al.<sup>156</sup> llevaron a cabo con la intención de evaluar las citocinas pro-inflamatorias TNF- $\alpha$  e IL-2 y la citocina anti-inflamatoria IL-10, incluyendo a pacientes con ACE, con SCA (IAM y AI) y un grupo control. Se encontró una activación de ambos tipos de citocinas en los pacientes con enfermedad coronaria en comparación con el grupo control sano. Particularmente, la IL-10 se elevó más en los pacientes con ACE que en los pacientes con AI, y en éstos más que en los pacientes con IAM<sup>156</sup>. Las concentraciones de IL-10 y de IL-2 en determinaciones consecutivas en los pacientes con IAM (incluyendo aquellas tras recurrencia de dolor torácico en los pacientes inestables) no mostraron ningún cambio dinámico, esto es, se mantuvieron persistentemente elevadas<sup>156</sup>.

En otros dos estudios<sup>233,234</sup>, también se ha observado un desequilibrio del perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio, con un aumento significativo de las concentraciones de las

citocinas pro-inflamatorias (IL-6 e IL-2) en los pacientes con IAM y con AI comparado con los pacientes con ACE y los controles, mientras que las concentraciones de IL-10 no mostraron diferencias entre los grupos en estudio.

En un estudio descriptivo de pacientes con IAMCEST sometidos a angioplastia primaria se observó, en el momento del ingreso, una inducción simultánea de la IL-10 y de la IL-6 que se elevaron significativamente con respecto a un grupo control<sup>235</sup>. En el estudio dinámico de las citocinas, la IL-10 alcanzó su pico dentro de las 24 hs de comienzo del dolor, mientras que la IL-6 mostró un incremento prolongado de su concentración media, con dos picos tras el descenso de la IL-10. El pico de la IL-10 se correlacionó con el del péptido natriurético auricular y el del BNP. Las concentraciones medias de IL-10 fueron significativamente mayores en los pacientes con IAM más grave valorado por una clase  $\geq$  II de la clasificación de Killip.

De la misma forma, en otro estudio descriptivo en pacientes con SCASEST se encontró una elevación significativa de marcadores de activación de leucocitos, un aumento de complejos leucocitos / plaquetas, y de los marcadores IL-10, IL-6 y PCR, cuando se los comparó con sujetos con ACE y sujetos normales<sup>176</sup>.

Tziakas et al.<sup>88</sup> llevaron a cabo un estudio con el objetivo de: *i)* evaluar las concentraciones de IL-10 en pacientes con IAM, AI y un grupo control, e *ii)* investigar la relación de las concentraciones de IL-10 con las concentraciones de MMP-1, -2 y -9, de TIMP-1, y de IL-6 y TNF- $\alpha$ . En este estudio, las concentraciones de IL-10 se encontraron significativamente más elevadas en el grupo de IAM que en el grupo de AI y en el grupo control; sin embargo no se encontraron diferencias significativas de la concentración de IL-10 entre los grupos de AI y control. En los pacientes con IAM se encontró una correlación positiva entre las concentraciones de IL-10 y las de MMP-9 e IL-6. En contraste, no se

observó ninguna correlación entre las concentraciones de IL-10 y las de MMP-1, MMP-2, TIMP-1 y TNF- $\alpha$  en el mismo grupo de pacientes<sup>88</sup>. En el grupo de AI, no se encontraron correlaciones significativas entre las concentraciones de IL-10 y los marcadores inflamatorios<sup>88</sup>.

Los autores sugieren que la AI se asocia con una baja actividad sérica de IL-10, lo que podría contribuir a la inestabilidad de la placa ateromatosa en los seres humanos, mientras que una elevación significativa de esta citocina anti-inflamatoria acompaña a la respuesta inmunitaria periférica del IAM. Por otra parte, señalan que la sobre-expresión de la IL-10 en los pacientes con IAM puede ser un mecanismo homeostático que neutralizaría la reacción inflamatoria aguda, guiaría a la restricción de la zona isquémica-necrótica post-IAM, y regularía los procesos de curación y reparación miocárdica<sup>88</sup>. Finalmente, el incremento en paralelo de la IL-10 y de la IL-6 en los pacientes con IAM podría ser un mecanismo de adaptación para neutralizar la acción de los mediadores inflamatorios de lesión miocárdica y para reducir los efectos deletéreos de las citocinas pro-inflamatorias sobre el miocardio isquémico<sup>88</sup>. Los resultados obtenidos en este último estudio indican patrones diferentes del perfil inflamatorio / anti-inflamatorio en el IAM y en la AI que los comentados en los estudios de Smith et al.<sup>170</sup> y de Mizia-Stec et al.<sup>156</sup>.

También se ha relacionado la concentración de IL-10 con el grado de complejidad de las lesiones coronarias. Así, en un estudio de Cheng et al.<sup>236</sup> la presencia de lesiones coronarias más complejas se asoció con concentraciones más bajas de IL-10. En otro estudio, los pacientes con SCA con concentraciones séricas elevadas de PCR y bajas de IL-10 presentaron lesiones coronarias más avanzadas que los pacientes con concentraciones elevadas de IL-10<sup>237</sup>. Esto sería concordante con los hallazgos en modelos animales de AE con desactivación genética de la IL-10<sup>214</sup>.

### 1.3.2.5. RELACIÓN DE LA INTERLEUCINA-10 CON EL PRONÓSTICO DE PACIENTES CON SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS.

Además de comportarse como un marcador de inestabilidad de la placa favoreciendo el desarrollo de un SCA, una concentración baja de IL-10 también ha sido señalado como un indicador de mal pronóstico tras la aparición de un episodio isquémico agudo, tanto a corto plazo, durante la estancia hospitalaria<sup>237-239</sup>, como a mediano<sup>240</sup> y largo plazo<sup>237,239,241-243</sup>, durante el seguimiento extrahospitalario.

En un estudio de casos y controles constituido por una cohorte de pacientes con SCA (IAMCEST, IAMSEST, AI), se encontró que los casos que presentaron algún episodio cardiovascular (muerte de causa cardíaca, recurrencia de episodios isquémicos, arritmias malignas o necesidad de revascularización urgente) durante la evolución intrahospitalaria (media de 9 días) tenían concentraciones de IL-10 más bajas al ingreso y concentraciones más elevadas de marcadores inflamatorios (PCR, fibrinógeno, interleucina-18 [IL-18]). Es más, el cociente IL-18 / IL-10 se asoció de forma independiente con el riesgo de episodios a corto plazo, remarcando la importancia del perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio en la evolución de los pacientes con SCA<sup>238</sup>. El mismo grupo, con un diseño similar, demostró que el cociente IL-18 / IL-10 se comportó como un factor predictivo independiente de los mismos episodios también durante la fase de seguimiento extrahospitalario (media de 15 meses, rango de 12 a 18 meses), tanto en el grupo de SCACEST como en el de SCASEST<sup>241</sup>.

Heeschen et al.<sup>237</sup>, en un subestudio del ensayo CAPTURE (*c7E3 Anti Platelet Therapy in Unstable Refractory angina trial*), evaluaron la relación entre los SCA y los marcadores inflamatorios y anti-inflamatorios utilizando la PCR y la IL-10, respectivamente. Los pacientes con concentraciones de IL-10 elevadas en el momento del ingreso tuvieron

significativamente menos episodios (asociación de muerte o IM no fatal) hasta los 30 días y hasta los 6 meses de seguimiento que los pacientes con concentraciones bajas. Además, la elevación de las concentraciones de la IL-10 desde el ingreso hasta el momento del alta predijo una evolución favorable a los 6 meses (menor riesgo de episodios cardiacos), sugiriendo que un incremento de las concentraciones séricas de IL-10 puede tener un efecto beneficioso en el curso clínico tras un SCA<sup>237</sup>. Es importante señalar que el beneficio de presentar concentraciones elevadas de IL-10 estuvo restringido a pacientes con PCR elevada, indicativo de una respuesta inflamatoria sistémica importante, apoyando además la hipótesis que el equilibrio entre mediadores inflamatorios y anti-inflamatorios sería un determinante importante de la evolución en los pacientes con SCA<sup>237</sup>.

El mismo grupo investigó en pacientes con SCA el valor pronóstico de la proteína plasmática A asociada a la gestación (PAPP-A), una metaloproteína ligada a Zn expresada ampliamente en las placas erosionadas pero mínimamente en las placas estables<sup>239</sup>. Las concentraciones elevadas de PAPP-A se asociaron significativamente con el riesgo de re-infarto y muerte a las 72 horas y a los 6 meses. Notablemente, el valor predictivo de PAPP-A estuvo restringido a los pacientes con concentraciones bajas de IL-10. Si las concentraciones de IL-10 se encontraban por encima de 3,5 pg/mL, los pacientes con concentraciones elevadas de PAPP-A se vieron protegidos del incremento del riesgo cardiaco; sin embargo, en los pacientes con valores de IL-10 bajos, las concentraciones elevadas de PAPP-A se asociaron con un riesgo cardiovascular tres veces superior<sup>239</sup>.

Un estudio de casos y controles basado en una cohorte de pacientes ingresados por AI, llevado a cabo por un grupo español, demostró que los casos que presentaron episodios cardiovasculares (muerte por todas las causas, IM no fatal o reingreso por AI) durante el

seguimiento (tres meses tras el alta) presentaban, en el momento del ingreso, concentraciones más bajas de IL-10 y del cociente IL-8 / IL-10 que el grupo control<sup>240</sup>.

En un estudio de Kilic et al.<sup>242</sup>, que incluyó a 80 pacientes con SCASEST de riesgo moderado-alto sometidos a una estrategia de revascularización percutánea temprana, se evaluó la aparición de nuevos episodios coronarios (episodio combinado de muerte cardíaca, IM no fatal o reingreso por AI) a los 6 meses y al año de seguimiento. Los pacientes que tuvieron algún episodio durante la evolución presentaban concentraciones de los marcadores inflamatorios (PCR, IL-1 $\beta$  y de IL-6) y de los cocientes IL-1 $\beta$  / IL-10 e IL-6 / IL-10 significativamente más elevados en el momento del ingreso. El cociente IL-6 / IL-10 se mantuvo como el único factor predictivo independiente y significativo de episodios coronarios durante los 6 m y el año de seguimiento.

La importancia de los factores anti-inflamatorios en el pronóstico de los pacientes tras sufrir un episodio isquémico agudo es apoyado por un estudio de Tziakas et al.<sup>243</sup>, en el que, mediante una técnica de análisis de regresión (análisis de factores o “*clusters*”), se comprobó que la presencia conjunta de dos factores relacionados con la anti-inflamación (IL-10 y HDL) se comportó como un factor predictivo negativo de episodios cardiovasculares (episodio combinado de muerte cardíaca, ingreso hospitalario por IM o AI con necesidad de tratamiento médico o revascularización urgente mediante ICP o CRC), hasta los 12 meses. Por el contrario, la presencia de dos factores de inflamación sistémica (PCR y fibrinógeno) y la presencia de dos factores relacionados con la inflamación local-activación endotelial (IL-18 e ICAM-1) no predijeron de forma independiente y significativa el desarrollo de episodios tras el análisis multivariante.

Sin embargo, también se han publicado resultados contradictorios en cuanto a la relación de la IL-10 con el pronóstico de los pacientes<sup>244,245</sup>.

En un subestudio del ensayo FRISC II (*FRagmin and fast revascularization during InStability in Coronary artery disease-II*)<sup>244</sup>, que incluyó a pacientes con SCASEST (69% con troponinas positivas y 46% con depresión del segmento ST), se evaluó la relación entre las concentraciones plasmáticas de IL-10 al ingreso y la aparición de muerte e IM durante 12 meses de seguimiento. Las concentraciones de IL-10 por encima de 1,1 pg/mL (mediana de los pacientes con SCA) se asociaron con un incremento del riesgo de muerte y de IM en el análisis crudo, pero no tras el ajuste por los marcadores de inflamación PCR e IL-6. Los autores concluyeron que la IL-10 no se comportaría como protectora, sino como un marcador de riesgo más, al igual que la PCR o la IL-6<sup>244</sup>.

Yip et al.<sup>245</sup>, en un estudio en pacientes con SCACEST sometidos a ICP primaria, encontraron que aquellos pacientes con una concentración de IL-10 >30 pg/mL tuvieron significativamente mayor mortalidad, IC avanzada y *shock* cardiogénico, así como una menor FEVI. La concentración de IL-10 >30 pg/mL y la FEVI < 50% se mantuvieron como factores predictivos independientes significativos de mortalidad hasta los 30 días en el análisis multivariante.

The background of the page is a large, faded seal of the University of Salamanca. The seal is circular and features a central figure, likely a saint or scholar, seated and holding a book. Above the figure is a coat of arms with a crown. The seal is surrounded by a decorative border with the Latin motto "SALAMANTICENSIS UNIVERSITATIS" and other text. The seal is rendered in a light, monochromatic style.

## 2. HIPÓTESIS DE TRABAJO



## 2. HIPÓTESIS DE TRABAJO.

---

El estado pro-inflamatorio es una condición importante para la génesis de un síndrome coronario agudo por la relación que guarda con la desestabilización de la placa aterosclerótica, su rotura y la liberación de sustancias pro-coagulantes que determinarán los fenómenos oclusivos, últimos causantes de la isquemia miocárdica aguda. Sin embargo, el resultado final del proceso aterotrombótico estaría determinado no sólo por el estado inflamatorio, sino también, por el nivel de elementos anti-inflamatorios que puedan estar presentes. Por ello, la hipótesis de trabajo plantea que, las concentraciones elevadas de las sustancias anti-inflamatorias pueden influir en la evolución clínica de los síndrome coronarios agudos.



The background of the page is a large, faded watermark of the seal of the University of Salamanca. The seal is circular and features a central figure of a seated man in a mitre and robes, holding a staff. Above him is a shield with a crown on top. To the right is a lion rampant. Below the central figure are several smaller figures. The entire seal is surrounded by a decorative border of acorns. The text '3. OBJETIVOS' is overlaid on the seal in a dark red, serif font.

### 3. OBJETIVOS

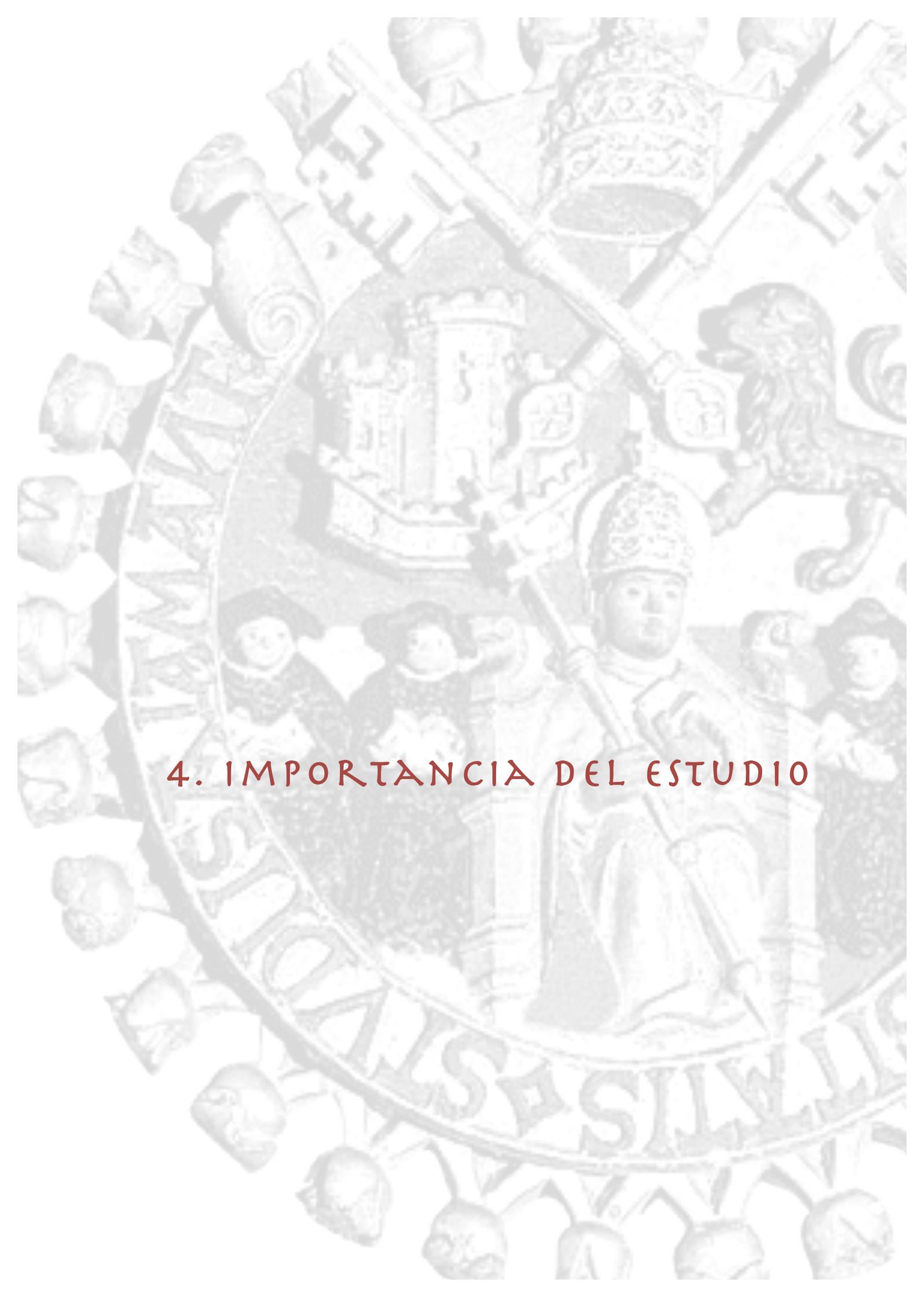


### 3. OBJETIVOS.

---

1. Realizar un estudio descriptivo de una población de pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos coronarios con diagnóstico de síndrome coronario agudo, analizando los antecedentes personales, los datos clínicos, y las complicaciones durante la evolución intrahospitalaria y el período de seguimiento extrahospitalario.
2. Determinar la relación que individualmente guardan las concentraciones de IL-10 y de IL-6 con la aparición precoz y tardía de eventos cardíacos.
3. Establecer si la relación entre concentraciones séricas de la IL-6 (pro-inflamatoria) y de la IL-10 (anti-inflamatoria) tiene una mayor capacidad pronóstica.
4. Determinar las variables que puedan tener mayor influencia en la aparición de episodios cardíacos durante el período de observación.



The background of the page is a large, faded watermark of the seal of the University of Salamanca. The seal is circular and features a central figure of a seated man in a mitre and robes, holding a staff. Above him is a shield with a crown on top. To the right is a lion rampant. Below the central figure are several smaller figures in academic or clerical dress. The entire seal is surrounded by a decorative border of small, repeating motifs.

## 4. IMPORTANCIA DEL ESTUDIO



## 4. IMPORTANCIA DEL ESTUDIO.

---

La evidencia de la participación de sustancias anti-inflamatorias, como la IL-10, en la aparición de los SCA enriquecería los conocimientos actuales de estas entidades en varios aspectos.

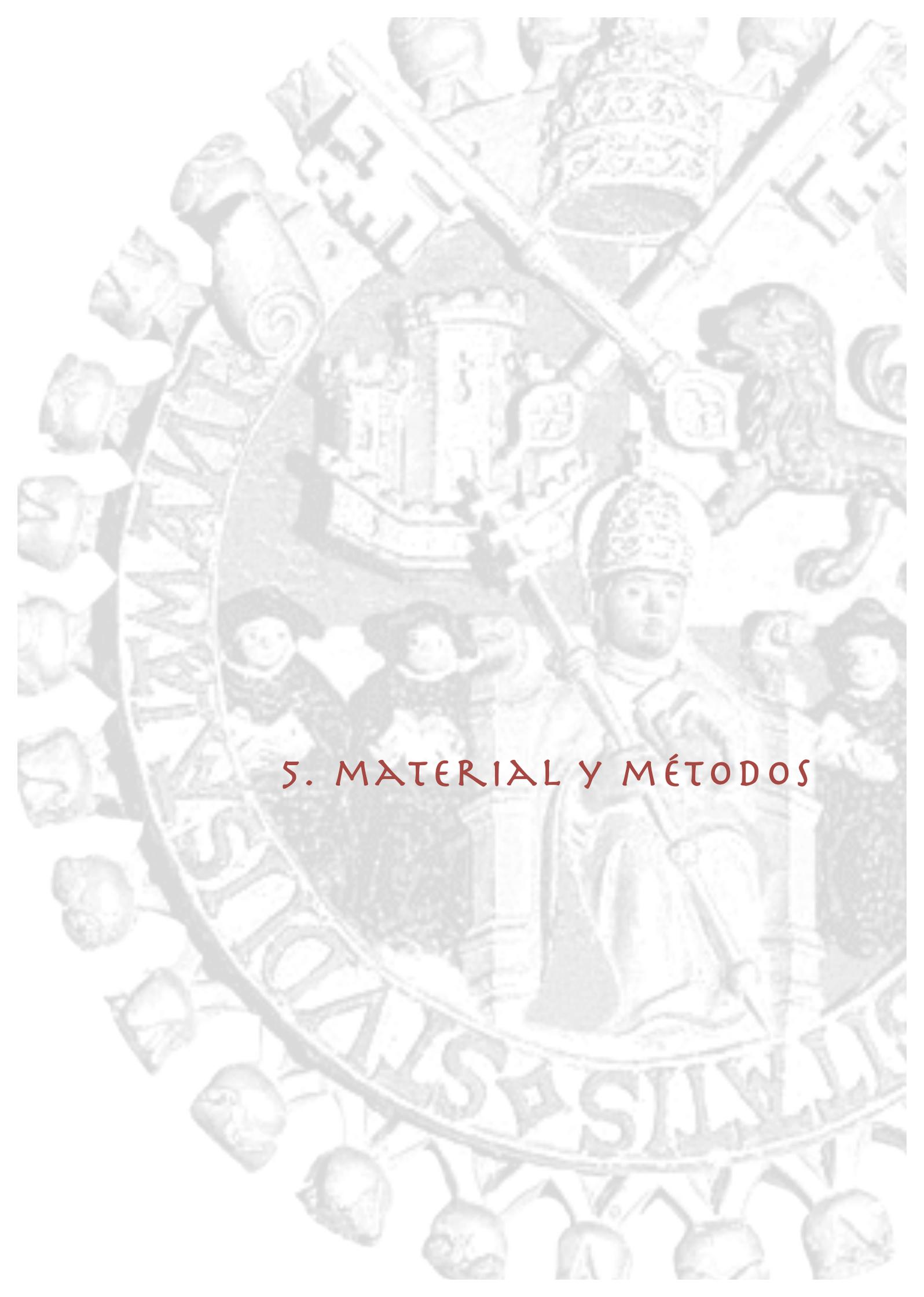
De forma directa:

- En el entendimiento de su fisiopatología.
- En la valoración del daño producido por un SCA.
- En la optimización de la estratificación del riesgo en esta población mediante una aproximación de multimarcadores.

De forma indirecta, a largo plazo:

- Al disminuir la morbi-mortalidad relacionada con los SCA.
- En el caso de confirmar la hipótesis de estudio, favorecería el desarrollo de tratamientos dirigidos a estimular la acción anti-inflamatoria de estas nuevas dianas en pacientes con SCA.



The background of the page is a large, faded watermark of the seal of the University of Salamanca. The seal is circular and features a central figure of a seated man in a mitre, holding a staff. Above him is a shield with a crown on top. To the right is a lion rampant. Below the central figure are several smaller figures. The entire seal is surrounded by a decorative border of acorns. The text '5. MATERIAL Y MÉTODOS' is overlaid on the seal in a dark red, serif font.

## 5. MATERIAL Y MÉTODOS



## 5. MATERIAL Y MÉTODOS.

---

### 5.1. DISEÑO Y POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Se llevó a cabo un estudio prospectivo de una cohorte de 415 pacientes ingresados en la UCIC del Hospital Universitario de Salamanca entre enero de 2004 y marzo de 2007 con diagnóstico de SCA.

Se incluyeron pacientes con dolor torácico con características isquémicas, o síntomas equivalentes anginosos<sup>84</sup>, con cambios electrocardiográficos en el segmento ST y/o marcadores de daño miocárdico positivos con una elevación típica y caída gradual, y cuyo diagnóstico final al alta se incluyera dentro de alguno de los siguientes: IAM con onda Q, IAM sin onda Q, AI, o IM no localizado.

Se excluyeron los pacientes que presentaron alguna de las siguientes situaciones en el momento del ingreso: sepsis grave, *shock* de etiología diferente al cardiogénico, enfermedad renal crónica, neumopatía crónica avanzada, hepatopatía crónica avanzada, patología tiroidea descompensada, traumatismo grave reciente, trastornos relacionados con el abuso de sustancias (específicamente, alcohol y cocaína), enfermedad del tejido conjuntivo, neoplasia actual o pasada sin criterios de curación, grandes quemados, pacientes en tratamiento con anti-inflamatorios no esteroideos, inmunodepresores y/o corticoides, y pacientes con ECG equívoco o no interpretable (por ejemplo, BRI previo conocido, ritmo de marcapasos, o elevación persistente del segmento ST tras IM previo).

Con el fin de obtener concentraciones de referencia de las citocinas estudiadas en una población libre de SCA, se utilizaron muestras de sangre de 20 donantes de sangre sanos sin CI previa conocida.

## 5.2. DEFINICIÓN DE LOS GRUPOS.

### 5.2.1. AGRUPACIÓN DE ACUERDO CON EL DIAGNÓSTICO DE INGRESO.

Los pacientes que cumplían los criterios de inclusión se dividieron para el análisis en dos grupos: pacientes con SCACEST y pacientes con SCASEST.

El SCACEST se definió como un dolor anginoso típico acompañado de una elevación nueva o presumiblemente nueva del segmento ST en el punto J en dos o más derivaciones contiguas ( $\geq 2$  mm o 0.2 mV en las derivaciones V1, V2, V3, ó  $\geq 1$  mm ó 0.1 mV en las demás derivaciones).

El SCASEST se definió como un dolor anginoso típico acompañado de depresión del segmento ST (de al menos 0.5 mm ó 0.05 mV en dos o más derivaciones contiguas) o inversión de la onda T en el ECG (de al menos 1 mm ó 0.1 mV) en ausencia de elevación del segmento ST, o ECG normal. Dentro de este grupo, los que presentaron marcadores de necrosis miocárdica positivos se consideraron portadores de un IAMSEST y lo que presentaron marcadores negativos se consideraron como AI.

Los pacientes que se presentaron con un SCA y un BRI nuevo o presumiblemente nuevo se consideraron dentro del grupo de SCACEST para el análisis.

### 5.2.2. AGRUPACIÓN DE ACUERDO CON LAS CONCENTRACIONES DE CITOCINAS AL INGRESO.

Con el fin de estudiar la relación entre el perfil pro-inflamatorio y el perfil anti-inflamatorio y la evolución de los pacientes se dividió a la muestra en grupos de acuerdo con la concentración de IL-6, de IL-10 y de ambas simultáneamente. Debido a la particular biología de las citocinas, en algunos pacientes la IL-10, la IL-6 o ambas fueron indetectables, especialmente la primera. Por esta razón, la muestra inicialmente se dividió en aquellos con concentraciones detectables e indetectables de la citocina en estudio. Luego, dentro del grupo que presentaba concentraciones detectables de la citocina, se utilizaron los terciles para conformar tres grupos.

De acuerdo con las concentraciones de IL-6 se dividió la muestra en cuatro grupos. El primer grupo se conformó con aquellos en los que la IL-6 fue indetectable (grupo  $I_{IL6}$ ,  $n=69$ ). Los 346 pacientes que presentaron concentraciones detectables de la IL-6 fueron, a su vez, divididos de acuerdo con los terciles de la concentración de la citocina, quedando conformados 3 grupos: el grupo con concentración baja de IL-6 (grupo  $B_{IL6}$ , concentración de IL-6 hasta 1,91 pg/mL,  $n=112$ ), el grupo con concentración media de IL-6 (grupo  $M_{IL6}$ , IL-6 1,92 - 6,55 pg/mL,  $n=111$ ), y el grupo con concentración alta de IL-6 (grupo  $A_{IL6}$ , concentración de IL-6  $\geq 6,56$  pg/mL,  $n=123$ ).

De la misma forma, para realizar el análisis de acuerdo con la citocina anti-inflamatoria IL-10, se dividió la muestra en cuatro grupos. El grupo de IL-10 indetectable ( $I_{IL10}$ ) se conformó con 209 pacientes. Los terciles de la concentración de IL-10 en los 206 pacientes restantes se utilizaron para crear 3 grupos: el grupo con concentración baja de IL-10 (grupo  $B_{IL10}$ , concentración de IL-10 hasta 0,94 pg/mL,  $n=69$ ), el grupo con concentración

media de IL-10 (grupo  $M_{IL10}$ , IL-10 0,95 – 3,13 pg/mL, n=69), y el grupo con nivel alto de IL-10 (grupo  $A_{IL10}$ , IL-10  $\geq$  3,14 pg/mL, n=68).

Con el fin de realizar una evaluación simultánea de ambas citocinas y de crear un perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio global, se creó la variable IL6-IL10. Se dividió la muestra en 4 grupos de acuerdo a si presentaban concentraciones elevadas o concentraciones bajas de las citocinas IL-6 e IL-10. Para la conformación de los grupos se utilizó como punto de corte el valor de la mediana de los pacientes que presentaban concentraciones detectables de citocinas. Con este criterio, el punto de corte para IL-6 fue 3,8 pg/mL, y el punto de corte para IL-10 fue 1,9 pg/mL. Finalmente, los grupos de la variable IL6-IL10 quedaron conformados de la siguiente manera: grupo con IL-6 < 3,8 pg/ml e IL-10 < 1,9 pg/mL (n=201); grupo con IL-6 < 3,8 pg/ml e IL-10 >1,9 pg/mL (n=35), grupo con IL-6 >3,8 pg/ml e IL-10 < 1,9 pg/mL (n=110), y grupo con IL-6 >3,8 pg/ml e IL-10 >1,9 pg/mL (n=69).

Para la elección de los puntos de corte se crearon varios modelos distribuyendo a los pacientes de acuerdo con puntos de cortes alternativos, y se relacionaron los grupos obtenidos con la proporción global de episodios cardiacos principales (muerte, recurrencia de eventos isquémicos e IC) de toda la cohorte (n=415) durante el seguimiento. Entre los puntos de corte evaluados, además del utilizado finalmente para el análisis, se encuentran la media de citocinas de toda la cohorte, la media y el percentil 99 de las concentraciones de citocinas de los donantes de sangre y la detectabilidad de las citocinas.

A pesar de que se encontraron algunas diferencias en cuanto a la significación alcanzada al relacionar el perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio, de acuerdo con los puntos de corte evaluados, con los episodios cardiacos principales, los resultados observados fueron, en general, consistentes en las diferencias encontradas entre los grupos y en la

significación alcanzada en los distintos modelos. Estos puntos de corte, así como los análisis realizados, pueden consultarse en el anexo I.

Las concentraciones de estas citocinas utilizadas en la literatura como puntos de corte para predecir el riesgo de episodios cardiacos son variables<sup>237,239,242,244,245</sup>. Las diferencias encontradas dependen del diseño del estudio, de la técnica de detección utilizada, y del episodio que se intenta predecir. A manera de ejemplo, para la IL-6, se han utilizado como puntos de corte 2,5 y 5 pg/mL<sup>242</sup>, mientras que para la IL-10 se han utilizado valores tan dispares como 2,5 y 30 pg/mL<sup>237,239,245</sup>.

### 5.3. PROCEDIMIENTOS.

En el momento del ingreso de los pacientes en la UCIC se registraron las constantes vitales, el peso y la talla, se realizó un ECG estándar de 12 derivaciones, y se extrajeron muestras de sangre periférica para la determinación de las pruebas de laboratorio. Una muestra de suero para la cuantificación de las concentraciones de IL-10 e IL-6 se congeló y conservó a -80 °C hasta el momento de la determinación. Dependiendo de la situación clínica, los pacientes fueron tratados de acuerdo con las guías clínicas vigentes con la combinación de medicación y procedimientos estándar a criterio del médico. Los donantes de sangre fueron reclutados en la sede de Salamanca del Centro de Hemoterapia y Hemodonación de Castilla y León, en donde se les extrajo una muestra de suero y se congeló de la misma forma hasta su análisis.

A todos los pacientes y a los donantes de sangre se les solicitó consentimiento para participar en el estudio. El estudio fue aprobado por el comité de ética institucional.

### 5.3.1. OBTENCIÓN DE DATOS.

Los datos clínicos y analíticos necesarios para la investigación se obtuvieron de forma retrospectiva de las historias clínicas de los pacientes y de los registros informáticos del laboratorio de bioquímica de la institución, y de forma prospectiva mediante consulta telefónica para completar el seguimiento a largo plazo, empleando un cuestionario estructurado. Los datos fueron almacenados en una base de datos creada para este fin (File Maker pro9.0v1 Advanced; **anexo II**).

### 5.4. VARIABLES DEL ESTUDIO.

#### 5.4.1. DATOS BÁSICOS.

Se recogieron datos de identificación como el nombre, los apellidos, el número de historia clínica y el teléfono. Se registró la fecha de nacimiento, la edad, y el sexo. También se registraron las fechas para el cálculo del tiempo de seguimiento hasta los eventos, como ser fechas de ingreso, alta y última fecha de seguimiento. En la base de análisis, los datos personales identificativos se disociaron de los resultados.

#### 5.4.2. ANTECEDENTES.

Se investigó si existían antecedentes personales de HTA, DM y/o hipercolesterolemia (diagnosticadas y/o tratadas), tabaquismo (fumador activo o exfumador < 1 año), y antecedente de familiares de primer grado con CI precoz.

También se recogieron datos sobre la presencia de antecedentes cardiológicos, como CI (se incluyó ACE, AI y/o IM), IC, y realización de revascularización coronaria percutánea o quirúrgica, y antecedentes de otras enfermedades ateroscleróticas, específicamente, enfermedad vasculocerebral isquémica y enfermedad vascular periférica.

#### 5.4.3. DATOS CLÍNICOS.

En el momento del ingreso en UCIC se registró la frecuencia cardiaca, la presión arterial, y, si la situación del paciente lo permitía, el peso y la talla. El IMC se estimó dividiendo el peso en kilos por el cuadrado de la talla en metros. Un  $IMC \geq 30$  se consideró obesidad.

#### 5.4.4. PRUEBAS DE LABORATORIO.

Al ingreso se determinaron las concentraciones de IL-10, IL-6, PCR, fibrinógeno, perfil lipídico (colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos), CK, CK-MB, troponina I, creatinina, glucosa, hemoglobina, y recuento leucocitario y plaquetario. Además se registraron las concentraciones máximas de los marcadores de necrosis miocárdica alcanzados durante el ingreso.

#### 5.4.5. EVOLUCIÓN INTRAHOSPITALARIA.

Las variables que se analizaron durante la evolución intrahospitalaria fueron las siguientes: tiempo de estancia hospitalaria; presencia de complicaciones asociadas al SCA (se

consideran edema agudo de pulmón [EAP], taquicardia ventricular [TV], muerte súbita y BRI); estudio de FEVI (se consideró disfunción ventricular cuando la fracción de eyección fue < 50%); realización de cateterismo cardiaco; número de vasos coronarios con enfermedad significativa (1, 2, ó 3 de los vasos coronarios principales, o ninguno de ellos); realización de ICP, angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) con o sin colocación de *stent* coronario; realización de tratamiento de reperfusión en caso de SCACEST (se consideró ICP primaria y fibrinólisis, incluyéndose en esta última también a la realizada en la fase pre-hospitalaria); y realización de CRC relacionada con el episodio índice.

Además, durante el tiempo de estancia hospitalaria, se valoró la aparición de los siguientes episodios cardiacos: *i*) muerte por todas las causas; *ii*) muerte por causa cardiaca (muerte súbita inexplicada, muerte por IM fatal, o muerte por isquemia miocárdica posible); *iii*) recurrencia de eventos isquémicos (nuevo infarto en la misma o distinta localización y/o angina recurrente); *iv*) cualquier grado de IC (clase Killip  $\geq 2$ ); *v*) necesidad de revascularización (realización de una ICP o CRC).

#### 5.4.6. EVOLUCIÓN EXTRAHOSPITALARIA.

Las variables que se analizaron durante la evolución extrahospitalaria fueron las siguientes: tiempo de seguimiento; realización de cateterismo cardiaco; número de vasos coronarios con enfermedad significativa (1, 2, ó 3 de los vasos coronarios principales, o ninguno de ellos); realización de ICP, ACTP con o sin colocación de *stent* coronario; y realización de CRC.

De la misma forma que para la evolución intrahospitalaria, se valoró la aparición de episodios cardiacos en la evolución extrahospitalaria, considerando la aparición de los

siguientes: *i)* muerte por todas las causas; *ii)* muerte por causa cardíaca (muerte súbita cardíaca, muerte por IM fatal o muerte por isquemia miocárdica posible); *iii)* nuevo episodio isquémico (nuevo episodio de IAM y/o nuevo episodio de AI); *iv)* evidencia documentada del desarrollo de cualquier grado de IC; *v)* necesidad de revascularización (realización de ICP o CRC, sin considerar los procedimientos diferidos en relación con el evento índice).

### 5.5. CONCENTRACIONES SÉRICAS DE CITOCINAS MEDIDAS POR CITOMETRÍA DE FLUJO.

La cuantificación de las citocinas IL-6 e IL-10 en suero de los pacientes y de los donantes de sangre se realizó utilizando los equipos de reactivos BD™ CBA Human IL-6 Flex Set y BD™ CBA Human IL-10 Flex Set (BD Biosciences, San Diego, CA), respectivamente. El límite teórico de detección para IL-6 es de 1,6 pg/mL y para IL-10 es de 0,13 pg/mL. Los coeficientes de variación intraanálisis e interanálisis de las pruebas fueron para IL-6 de 3% y de 6%, y para IL-10 de 6% y de 6%, respectivamente. El procedimiento fue llevado a cabo por personal entrenado del Servicio de Citometría de la Universidad de Salamanca.

La citometría de flujo es un método analítico que permite la medida de emisión de fluorescencia y dispersión de luz, producidas por la iluminación apropiada de células o partículas microscópicas arrastradas de una en una por un flujo portador, a medida que pasan frente a un sistema de detección.

El sistema BD™ *Cytometric Bead Array (CBA) Human Soluble Protein Flex Set* utiliza esferas que aportan una superficie de captura para una proteína específica y resulta análogo a un pocillo de ELISA. En un segundo paso, se añade un anticuerpo de revelado para

medir la cantidad de analito unido a las esferas. Al disponer el citómetro de un amplio rango de detección de fluorescencias, se puede combinar el estudio de varios analitos en un mismo ensayo, lo que permite a este sistema utilizar menores diluciones de la muestra y obtener el valor desconocido en un tiempo sustancialmente menor (comparado con ELISA)<sup>246</sup>. Diversos estudios han demostrado que su sensibilidad analítica es comparable a la de las pruebas de ELISA convencionales<sup>247</sup>.

### 5.5.1. FUNDAMENTO DE LA PRUEBA.

Una esfera de captura del CBA *Human Soluble Protein Flex Set* es una población única de esferas con una intensidad de fluorescencia inconfundible y se encuentra recubierta por un anticuerpo de captura específico para una proteína soluble.

En un ensayo CBA *Flex Set* la esfera de captura (*capture bead*), el reactivo de detección conjugado con PE (*phycoerythrin*), y las muestras estándar o problemas se incuban juntos para formar complejos sándwich.

Dos grupos de microesferas de poliestireno de igual tamaño (7,5  $\mu$ ) se tiñen con distintas intensidades de fluorescencia. Cada partícula se ha unido mediante enlace covalente con un anticuerpo (Pharmingen, San Diego, CA) frente a una de las 2 citocinas (IL-6, IL-10), representando una población concreta con una intensidad FL-3 de fluorescencia determinada. Este complejo anticuerpo-partícula es capaz de unirse a la citocina correspondiente y ser detectada de forma simultánea en la mezcla. La unión de la citocina a la esfera se revela por medio de inmunoanálisis directo usando un anticuerpo específico unido al fluorocromo PE (detector PE), siendo la fluorescencia total detectada para este fluorocromo directamente proporcional a la cantidad de citocina unida a la esferas y, por tanto, a la concentración de la

citocina en el líquido biológico analizado. Para la recta patrón se utilizaron estándares de 0 a 312,5 pg/mL de citocina. La mezcla de anticuerpo-microesfera, de detector-PE, y de la muestra/estándares, se incuba durante 2 horas a temperatura ambiente y en ausencia de luz, analizando ambas citocinas en único tubo de ensayo. Después, se lava para eliminar el reactivo que no se ha unido y se procede a la lectura en el citómetro. Se obtienen curvas estándares y se adquieren las concentraciones de los sueros problema. Posteriormente a la adquisición de los datos de la muestra utilizando el citómetro de flujo, los resultados se generan en formatos gráficos y tabulares utilizando el FCAP Array™ Software<sup>248</sup>.

Para una descripción detallada del protocolo utilizado consultar el anexo III.

## 5.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

### 5.6.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO.

En primer lugar, se realizó un estudio descriptivo en toda la muestra de estudio, según los subgrupos de estudio (SCACEST y SCASEST), y según las concentraciones de citocinas IL-10 e IL-6.

En el análisis se utilizaron frecuencia y porcentaje para describir las variables categóricas, y para las variables cuantitativas media y desviación típica. Debido a la asimetría encontrada en la distribución de las variables de laboratorio, las mismas se describen además con la mediana y el rango intercuartílico.

## 5.6.2. ANÁLISIS BIVARIABLE.

### 5.6.2.1. COMPARACIÓN DE VARIABLES CATEGÓRICAS.

Para determinar la relación entre dos variables categóricas se emplearon las pruebas de  $\chi^2$  de Pearson y exacta de Fisher. La prueba de  $\chi^2$  de tendencia lineal se utilizó para comparar las proporciones entre los grupos conformados de acuerdo con las concentraciones de citocinas. El riesgo relativo, con sus correspondientes intervalos de confianza, se utilizó como medida de asociación para comparar las diferencias entre los grupos, siendo el grupo con niveles indetectables de citocinas el grupo de referencia. Para estudiar la relación de la variable IL6-IL10 con otras variables categóricas se utilizó la prueba  $\chi^2$  de Pearson. El grupo de referencia para las comparaciones fue el que presentó concentraciones de IL-6 < 3,8 pg/mL y de IL-10 < de 1,9 pg/mL. En caso de realizarse comparaciones de múltiples proporciones se utilizó el procedimiento de Holm<sup>249</sup> para corregir los valores p, mostrándose ambos valores p en las tablas.

### 5.6.2.2. COMPARACIÓN DE VARIABLES CATEGÓRICAS Y CUANTITATIVAS.

La prueba T de Student se utilizó para comparar variables continuas entre dos grupos. El análisis de la varianza (ANOVA) de una vía se utilizó para comparar variables continuas cuando la variable independiente tenía más de una categoría. En caso de realizarse comparaciones *post hoc* tras el ANOVA, la técnica elegida fue el método de Bonferroni<sup>250</sup>. La prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis se utilizó cuando no se cumplían las condiciones de aplicación del ANOVA de una vía.

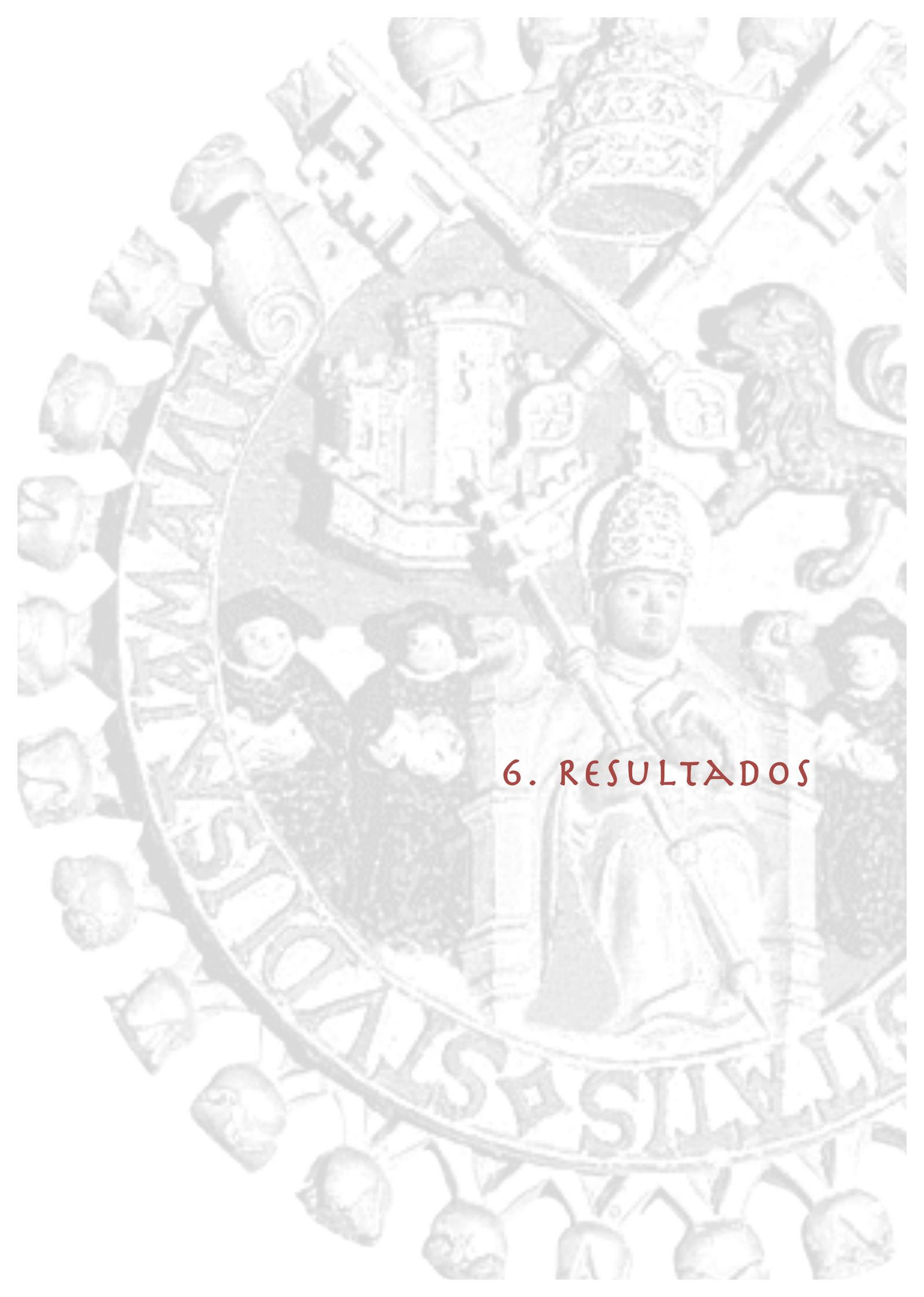
### 5.6.3. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA.

El análisis de supervivencia de Kaplan-Meier se utilizó para evaluar el tiempo hasta la aparición de episodios cardíacos importantes (recurrencia de episodios isquémicos, aparición de IC, y muerte) entre los grupos de IL-6, de IL-10 y de ambas combinadas. El tiempo de seguimiento utilizado fue de 14 días (que se considera representativo del tiempo de seguimiento intrahospitalario) y de 18 meses (que se considera representativo del tiempo de seguimiento extrahospitalario). La comparación de las curvas de supervivencia entre los grupos se realizó por la prueba de Log rango.

### 5.6.4. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA.

Se valoró mediante un análisis univariable la repercusión del perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio de los pacientes (valorado por la variable IL6-IL10) sobre los principales episodios cardíacos (muerte, recurrencia de eventos isquémicos y desarrollo de IC), así como la influencia sobre estas variables de los factores que, sobre la base del juicio clínico y de datos provenientes de la literatura, se considera que influyen potencialmente sobre la evolución de los pacientes con SCA. Con posterioridad, se aplicó un modelo de análisis multivariable de regresión logística mediante el método paso a paso hacia atrás, introduciendo en el mismo las variables con una significación estadística de  $p < 0,10$  en el análisis univariable<sup>251</sup>. La bondad de ajuste de los modelos de regresión logística obtenidos se evaluó mediante el test de Hosmer-Lemeshow y mediante el análisis de residuales<sup>252</sup>. La asociación de las variables con la presencia de los eventos cardíacos estudiados se expresa mediante la *odds ratio* (OR) y con los respectivos intervalos de confianza para un nivel del 95% (IC95%).

En todos los casos consideró como significativo un valor de  $p < 0,05$ . Los datos se analizaron mediante el programa informático SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*, Chicago, Illinois, EUA) versión 15.0.



## 6. RESULTADOS

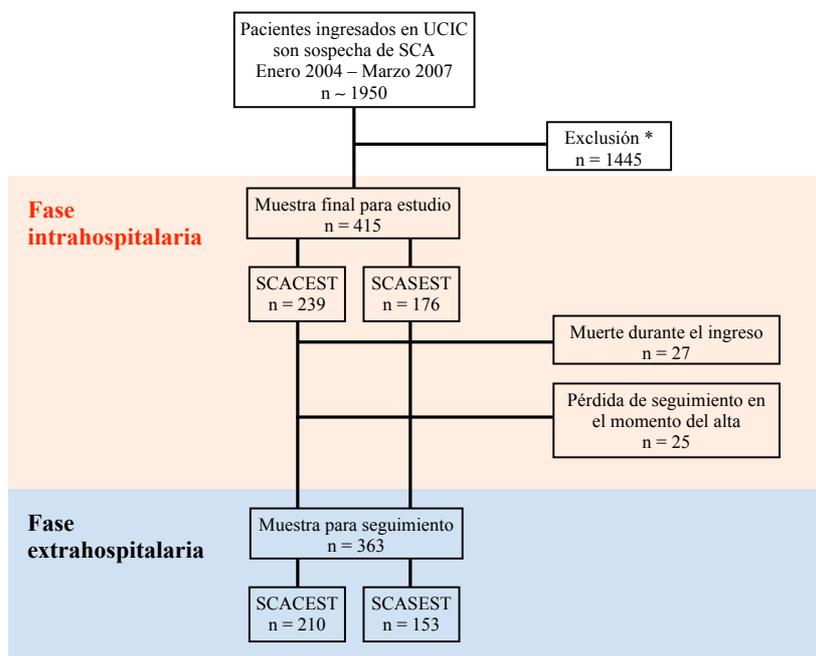


## 6. RESULTADOS.

### 6.1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.

En la UCIC del Hospital Universitario de Salamanca ingresan anualmente unos 600 pacientes con SCA (350 con SCASEST y 250 con SCACEST, aproximadamente). Los pacientes que forman parte de este estudio ingresaron entre enero de 2004 y marzo de 2007 y se estima que, en ese lapso, ingresaron 1950 pacientes con SCA en la UCIC.

**Figura 1-6.** Selección de la muestra y número de sujetos incluidos en cada fase del estudio.



\* Motivos de exclusión: falta de consentimiento, imposibilidad de obtener o conservar muestra de suero para determinación de citocinas, presencia de criterios de exclusión predefinidos (ver material y métodos), problemas técnicos con la muestra de suero durante la cuantificación de citocinas, información clínica confusa, insuficiente o inexistente, diagnóstico final diferente de SCA.

Abreviaturas: UCIC=Unidad de cuidados intensivos coronarios. SCA= Síndrome coronario agudo. SCACEST=Síndrome coronario agudo con elevación de ST. SCASEST= Síndrome coronario agudo sin elevación de ST.

Tras excluirse a aquellos pacientes que no cumplían con los criterios de inclusión (1.445) la muestra para el estudio quedó conformada por 415 pacientes con SCA, 239 con SCACEST (57,6%) y 176 con SCASEST (42,4%) (**figura 1-6**).

Durante la estancia hospitalaria, fallecieron 27 de los 415 pacientes ingresados inicialmente, resultando 388 pacientes susceptibles de seguimiento extrahospitalario. En el momento del alta se perdió el seguimiento de 25 pacientes. De esta forma, un total de 363 pacientes (87,4% de la cohorte inicial) fueron seguidos durante una media de 16,6 meses (DE=6,7), de los cuales 210 pertenecían al grupo de SCACEST y 153 al grupo de SCASEST (**figura 1-6**).

#### 6.1.1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ACUERDO CON EL TIPO DE SCA.

La media de edad de toda la muestra en el momento de inclusión fue de 72,7 años (DE=9,8). En cuanto al sexo predominó el masculino (71,1%) sobre el femenino. No se encontraron diferencias significativas en la distribución por edad y sexo entre los grupos de SCA (**tabla 1-6**).

Los pacientes con SCASEST presentaron una mayor proporción de la mayoría de los factores de riesgo cardiovascular clásicos (HTA, dislipemia, DM, y familiares con CI precoz) y de enfermedad aterosclerótica establecida (CI, enfermedad vasculo-cerebral y enfermedad vascular periférica). De la misma manera, los antecedentes de IC y de revascularización fueron mayores entre los que se presentaron con SCASEST (**tabla 1-6**).

El tabaquismo fue el único antecedente más frecuente entre los pacientes con SCACEST, aunque la diferencia observada no alcanzó significación estadística. Entre las variables clínicas, destacó la menor tensión arterial sistólica y frecuencia cardíaca que presentaron los pacientes con SCACEST.

**Tabla 1-6. Características de los pacientes al ingreso de acuerdo con el tipo de síndrome coronario agudo.**

	Total de pacientes (n=415)	SCACEST (n=239)	SCASEST (n=176)	<i>p</i>
Edad (años)	72,7 (9,8)	72,2 (10,27)	73,4 (9,03)	0,28
Sexo				
Mujer	120 (28,9)	68 (28,5)	52 (29,5)	0,81
Varón	295 (71,1)	171 (71,5)	124 (70,5)	0,81
Antecedentes				
HTA	245 (59,0)	132 (55,2)	113 (64,2)	0,07
Diabetes mellitus	113 (27,2)	61 (25,5)	52 (29,5)	0,36
Dislipemia	175 (42,2)	76 (31,8)	99 (56,3)	< 0,0001
Tabaquismo	113 (27,2)	69 (28,9)	44 (25,0)	0,38
Antecedente familiar de CI	49 (11,8)	26 (10,9)	23 (13,1)	0,49
Cardiopatía isquémica	106 (25,5)	34 (14,2)	72 (40,9)	< 0,0001
Insuficiencia cardíaca	9 (2,2)	3 (1,3)	6 (3,4)	0,14
Revascularización				
ICP previa	15 (3,6)	3 (1,3)	12 (6,8)	0,003
CRC previa	19 (4,6)	3 (1,3)	16 (9,1)	0,0002
EVC	25 (6,0)	12 (5,0)	13 (7,4)	0,32
EVP	14 (3,4)	4 (1,7)	10 (5,7)	0,03
Variables clínicas				
TAS (mmHg)	139,4 (27,9)	136,7 (29,2)	144,3 (25,3)	0,002
TAD (mmHg)	79,5 (15,8)	79 (16,0)	80,1 (15,7)	0,54
FC (lpm)	76,5 (19,8)	74 (19,0)	79,5 (20,4)	0,007
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,6 (4,1)	27,6 (4,2)	27,7 (4,0)	0,81

Las variables cuantitativas se presentan como media (DE) y las categóricas como frecuencia (%). El valor *p* se obtuvo por las pruebas T de Student para muestras independientes (variables cuantitativas) y de  $\chi^2$  (variables categóricas).  
 Abreviaturas: SCACEST = Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST. SCASEST = Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. HTA = Hipertensión arterial. CI = Cardiopatía isquémica. ICP = Intervención coronaria percutánea. CRC = Cirugía de revascularización coronaria. EVC = Enfermedad vasculo-cerebral. EVP = Enfermedad vascular periférica. TAS = Tensión arterial sistólica. TAD = Tensión arterial diastólica. FC = Frecuencia cardíaca. IMC = Índice de masa corporal.

La tabla 2-6 muestra el resultado de las pruebas de laboratorio realizada a los pacientes al ingreso y, para los biomarcadores de necrosis miocárdica la concentración inicial y el pico alcanzado durante la evolución.

Los pacientes con SCACEST presentaron una concentración significativamente más elevada de recuento leucocitario y de polimorfonucleares neutrófilos en el diferencial con respecto a los pacientes con SCASEST. Como era de esperar, la concentración de los marcadores de necrosis fue mayor en los pacientes con SCACEST.

**Tabla 2-6. Pruebas de laboratorio de los pacientes al ingreso de acuerdo con el tipo de síndrome coronario agudo.**

	Total de pacientes (n=415)		SCACEST (n=239)		SCASEST (n=176)		p
	Mediana (RIC)	Media (DE)	Mediana (RIC)	Media (DE)	Mediana (RIC)	Media (DE)	
Glucosa (mg/dL)	138 (77)	163 (76,1)	141 (73)	166 (77)	136 (82)	160 (75)	0,41
Urea (mg/dL)	45 (17)	48 (15,3)	44 (15)	46 (14)	47 (19)	50 (17)	0,002
Creatinina (mg/dL)	1,01 (0,30)	1,05 (0,31)	1,00 (0,40)	1,04 (0,31)	1,10 (0,30)	1,09 (0,29)	0,07
Hemoglobina (g/L)	14,1 (2,2)	14,0 (1,8)	14,2 (2,1)	14,1 (1,7)	14,0 (2,3)	13,9 (1,8)	0,20
Leucocitos (x 10 <sup>3</sup> /mL)	9,0 (4,03)	9,5 (3,02)	9,4 (4,0)	9,8 (3,0)	8,4 (3,6)	9,0 (3,0)	0,004
Neutrófilos (no. / mL)	6350,0 (3897,3)	6822,6 (2923,3)	6813,9 (4325,6)	7223,3 (2969,4)	5618,0 (3068,1)	6278,5 (2776,8)	0,001
Plaquetas (x 10 <sup>5</sup> /mL)	212 (80)	219 (76)	212 (78)	219 (85)	211 (84)	219 (63)	0,93
Colesterol total (mg/dL)	185 (55)	188 (42)	187 (54)	188 (42)	183 (56)	188 (43)	0,95
HDL (mg/dL)	46 (18)	48 (14)	46 (19)	47 (14)	48 (17)	49 (14)	0,15
LDL (mg/dL)	111 (48)	116 (37)	114 (46)	116 (36)	108 (55)	115 (37)	0,71
Triglicéridos (mg/dL)	105 (72)	126 (78)	104 (74)	125 (73)	106 (59)	126 (83)	0,89
PCR (mg/dL)	0,6 (1,1)	1,5 (2,7)	0,6 (0,9)	1,3 (2,1)	0,6 (1,3)	1,8 (3,3)	0,103
Fibrinógeno (mg/dL)	371 (140)	383 (125)	352 (146)	373 (123)	386 (138)	398 (127)	0,06
<b>CK</b>							
Ingreso (U/L)	135,0 (192,0)	322,4 (668,1)	166,0 (285,0)	420,3 (827,0)	99,5 (113,5)	189,4 (308,0)	0,0001
Máxima (U/L)	632,0 (1366,0)	1352,4 (1952,5)	1145,5 (2066,0)	1948,4 (2285,8)	237,0 (535,0)	542,0 (874,0)	< 0,0001
<b>CKMB</b>							
Ingreso (ng/mL)	3,0 (9,6)	13,4 (29,3)	5,3 (14,4)	18,0 (36,0)	1,8 (4,7)	7,1 (14,2)	< 0,0001
Máxima (ng/mL)	35,2 (83,2)	72,4 (140,8)	62,9 (94,3)	105,1 (174,5)	9,1 (34,4)	27,5 (42,8)	< 0,0001
<b>Troponina I</b>							
Ingreso (ng/mL)	0,23 (1,84)	4,63 (28,35)	0,52 (2,87)	7,07 (37,20)	0,11 (0,78)	1,36 (3,17)	0,02
Máxima (ng/mL)	13,30 (40,05)	39,70 (71,97)	28,15 (65,54)	59,94 (87,36)	3,77 (11,87)	12,40 (24,36)	< 0,0001
NTproBNP	898,0 (2373,1)	2576,0 (4569,1)	1015,0 (2551,6)	2463,5 (4508,5)	846,4 (2243,5)	2710,3 (4662,8)	0,71

El valor p se obtuvo por la prueba T de Student para muestras independientes.

Abreviaturas: SCACEST = Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST. SCASEST = Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. HDL = Colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad. LDL = Colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad. PCR = Proteína C reactiva. CK = Creatina-kinasa. CKMB = Fracción MB de creatina-kinasa. NTproBNP = Fracción N terminal del péptido natriurético cerebral.

### 6.1.2. CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO CONTROL.

La tabla 3 muestra las características de los sujetos control. Como puede observarse se trata de una muestra de personas más jóvenes, con una proporción similar a los pacientes del estudio en cuanto a sexo, sin antecedentes de CI, HTA y DM. Tres sujetos declararon ser fumadores activos y dos referían dislipemia. Ninguno de ellos se encontraba bajo tratamiento de ninguna clase.

<b>Tabla 3-6. Características del grupo control (n=20).</b>	
Edad (años)	35 (13,1)
Sexo	
Mujer	6 (30,0)
Antecedentes	
Antecedente familiar de CI	0 (0,0)
HTA	0 (0,0)
Diabetes mellitus	0 (0,0)
Dislipemia	2 (10,0)
Tabaquismo	3 (15,0)
Cardiopatía isquémica	0 (0,0)
Variables clínicas	
TAS (mmHg)	131 (9,2)
TAD (mmHg)	77 (6,9)
FC (lpm)	77 (10,4)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25 (3,8)

Las variables categóricas se presentan como frecuencia (%) y las cuantitativas como media (DE).  
 Abreviaturas: CI=Cardiopatía isquémica. HTA=Hipertensión arterial.  
 TAS=Tensión arterial sistólica. TAD=Tensión arterial diastólica.  
 FC=Frecuencia cardíaca. IMC=Índice de masa corporal.

### 6.1.3. DETERMINACIÓN DE INTERLEUCINAS.

La tabla 4-6 muestra los estadísticos descriptivos que definen la distribución de las concentraciones de IL-6 y de IL-10 en la muestra control, en todos los pacientes del estudio y en los subgrupos de SCA.

La media de ambas citocinas en el grupo control resultó menor que la de los diferentes grupos de pacientes. Sin embargo, debido a que la distribución de las concentraciones de citocinas en todos los grupos no fue normal, la mediana y el rango intercuartílico resultan mejores descriptores de la distribución. Es destacable que el 75% de los pacientes presentaron concentraciones de IL-6 menores de 7,43 pg/mL, pero a partir del tercer cuartil se encontraron valores hasta de 2.852 pg/mL.

**Tabla 4-6. Estadísticos descriptivos de las variables IL-6 e IL-10 en el grupo control y en los pacientes con SCA.**

	Grupo control n=20	Todos los pacientes n=415	<i>p</i>	SCACEST n=239	<i>p</i>	SCASEST n=176	<i>p</i>
IL-6			0,0005		0,0003		0,002
Media (DE)	0,75 (0,74)	20,61 (150,37)		26,52 (190,15)		12,60 (64,84)	
1° cuartil	0,01	0,46		0,60		0,42	
Mediana (RIC)	0,65 (1,36)	2,28 (6,97)		2,42 (7,11)		1,96 (6,08)	
3° cuartil	1,37	7,43		7,71		6,50	
Mínimo	0,0	0,0		0,0		0,0	
Máximo	2,34	2852,7		2852,7		839,6	
IL-10			0,28		0,90		0,02
Media (DE)	0,89 (0,94)	4,13 (15,79)		5,43 (17,15)		2,37 (13,58)	
1° cuartil	0,0	0,0		0,0		0,0	
Mediana (RIC)	0,60 (1,53)	0,0 (1,90)		0,37 (2,75)		0,0 (0,83)	
3° cuartil	1,53	1,90		2,75		0,83	
Mínimo	0,0	0,0		0,0		0,0	
Máximo	3,35	156,09		156,09		152,4	

La prueba U de Mann-Whitney se utilizó para comparar los grupos de pacientes respecto al grupo control.  
 Abreviaturas: IL-6 = Interleucina-6. IL-10 = Interleucina-10. DE = Desviación estándar. RIC = Rango intercuartílico. SCACEST = Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST. SCASEST = Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

Algo similar ocurrió para la IL-10, ya que el 75% de los pacientes del estudio presentaron concentraciones menores de 1,90 pg/mL; sin embargo el máximo valor encontrado fue de 156 pg/mL. Es decir, en los tres cuartos inferiores de la distribución el valor de las citocinas fluctuó en un margen estrecho (0 a 7,43 pg/mL para la IL-6, y 0 a 1,9 pg/mL para la IL-10), pero en el cuarto superior los valores se distribuyeron en un margen mucho más amplio.

Por las razones previamente mencionadas, y como se detalla en el apartado de material y métodos, se crearon 4 categorías de las variables IL-6 e IL-10 (tabla 5-6). Además, con el fin de evaluar el perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio, se agrupó a los pacientes considerando las concentraciones de ambas interleucinas. Como punto de corte para conformar los grupos se seleccionó la mediana de ambas citocinas encontrada en los pacientes que mostraban concentraciones detectables (para IL-6, 3,8 pg/mL y para IL-10, 1,9 pg/mL). De esta forma, la muestra quedó distribuida en cuatro grupos como se observa en la tabla 5-6.

**Tabla 5-6.** Concentraciones de citocinas IL-6, IL-10, y perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio de los pacientes del estudio y del grupo control.

	Grupo control (n=20)	Total de pacientes (n=415)	SCACEST (n=239)		SCASEST (n=176)		Significación vs SCACEST			
			N (%)	p vs control	N (%)	p vs control	N (%)	p vs control	p	
									p	p Holm <sup>†</sup>
Concentraciones de IL-6										
A <sub>IL6</sub> (≥ 6,56 pg/mL)	0 (0,0)	123 (29,6)	0,0004	76 (31,8)	0,0002	47 (26,7)	0,001	0,56		
M <sub>IL6</sub> (1,92 - 6,55 pg/mL)	2 (10,0)	111 (26,7)		65 (27,2)		46 (26,1)		0,26	0,87	
B <sub>IL6</sub> (0 - 1,91 pg/mL)	13 (65,0)	112 (27,1)		59 (24,7)		53 (30,1)		0,81	1,0	
I <sub>IL6</sub>	5 (25,0)	69 (16,6)		39 (16,3)		30 (17,0)		0,22	0,87	
Concentraciones de IL-10										
A <sub>IL10</sub> (≥ 3,14 pg/mL)	1 (5,0)	68 (16,4)	0,21	48 (20,1)	0,70	20 (11,4)	0,02	0,02	0,05	
M <sub>IL10</sub> (0,95 - 3,13 pg/mL)	7 (35,0)	69 (16,6)		47 (19,7)		22 (12,5)		0,05	0,11	
B <sub>IL10</sub> (0 - 0,94 pg/mL)	7 (35,0)	69 (16,6)		41 (17,2)		28 (15,9)		0,74	0,74	
I <sub>IL10</sub>	4 (25)	209 (50,4)		103 (43,1)		106 (60,2)		0,001	0,004	
IL6 - IL10*										
IL6 > 3,8 pg/mL, IL10 > 1,9 pg/mL	0 (0,0)	69 (16,6)	0,0004	51 (21,3)	0,0002	18 (10,2)	0,001	0,003	0,01	
IL6 > 3,8 pg/mL, IL10 < 1,9 pg/mL	0 (0,0)	110 (26,5)		55 (23,0)		55 (31,3)		0,06	0,18	
IL6 < 3,8 pg/mL, IL10 > 1,9 pg/mL	3 (15,0)	35 (8,4)		24 (10,0)		11 (6,3)		0,17	0,34	
IL6 < 3,8 pg/mL, IL10 < 1,9 pg/mL	17 (85,0)	201 (48,4)		109 (45,6)		92 (52,3)		0,18	0,34	

Las variables se presentan como frecuencia (%). La prueba U de Mann-Whitney se utilizó para comparar los grupos de pacientes respecto al grupo control, y la prueba de  $\chi^2$  para la comparación de los grupos de SCA.

\*Como punto de corte se utilizó la mediana de los pacientes que tenían interleucinas detectables, IL-6 = 3,8 pg/mL; IL-10 = 1,9 pg/mL.

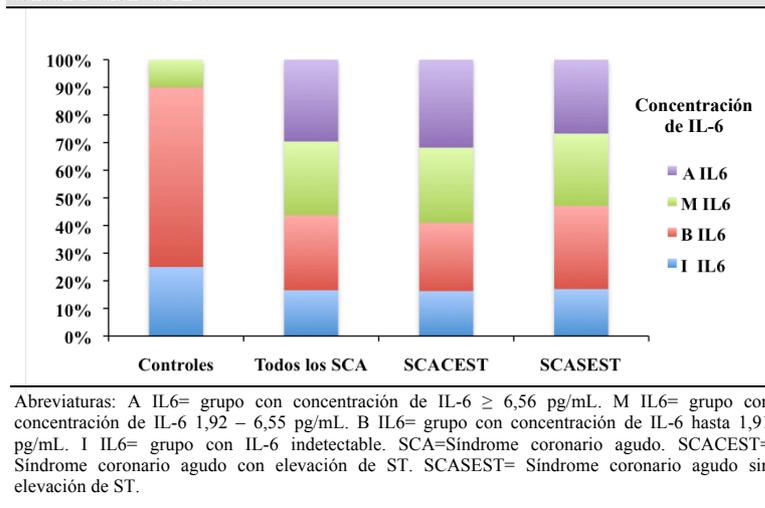
<sup>†</sup> Valores p corregidos por procedimiento de Holm.

Abreviaturas: A<sub>IL6</sub> = grupo con concentración alta de IL-6. M<sub>IL6</sub> = grupo con concentración media de IL-6. B<sub>IL6</sub> = grupo con concentración baja de IL-6. I<sub>IL6</sub> = grupo con IL-6 indetectable. A<sub>IL10</sub> = grupo con concentración alta de IL-10. M<sub>IL10</sub> = grupo con concentración media de IL-10. B<sub>IL10</sub> = grupo con concentración baja de IL-10. I<sub>IL10</sub> = grupo con IL-10 indetectable. SCACEST = Síndrome coronario agudo con elevación de ST. SCASEST = Síndrome coronario agudo sin elevación de ST.

### 6.1.3.1. INTERLEUCINA-6.

Se han encontrado diferencias significativas en la distribución de los sujetos del grupo control y del total de pacientes de acuerdo con las categorías de IL-6 ( $p=0,0004$ ). Destaca que un 25% de las personas del grupo control presentaban concentraciones indetectables de IL-6 frente al 16% del total de pacientes (**tabla 5-6 y figura 2-6**). Además, en el 90% de las personas del grupo control la IL-6 se encontró por debajo de 1,92 pg/mL, mientras que más del 56% de los pacientes presentaron cifras por encima de esta valor (**tabla 5-6 y figura 2-6**).

**Figura 2-6.** Distribución de los sujetos de los grupos estudiados de acuerdo con la concentración de IL-6.



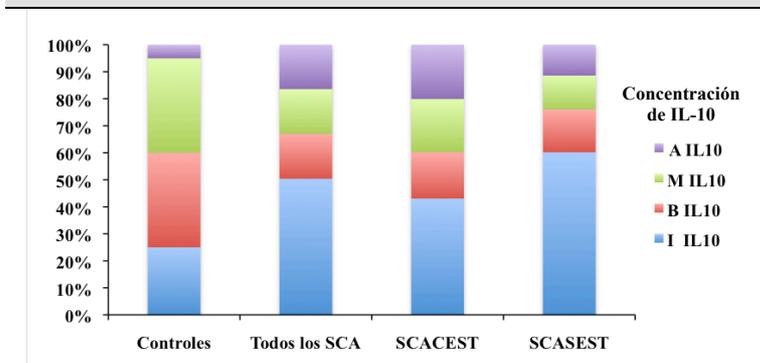
Ninguno de los sujetos del grupo control alcanzó concentraciones de IL-6  $\geq 6,56$  pg/mL, a diferencia del grupo de pacientes en el que hasta un 30% de ellos superó esta concentración. La distribución de los pacientes de los subgrupos de SCA comparados con el grupo control mostró diferencias estadísticamente significativas, de forma similar a lo sucedido para el total de pacientes (**tabla 5-6 y figura 2-6**).

Si bien, la comparación de las distribuciones de los pacientes con SCACEST y SCASEST en categorías de acuerdo con la IL-6 resultó homogénea ( $p = 0,56$ ; **tabla 5-6**), merece destacarse que los pacientes con SCACEST presentaban una media y una mediana de IL-6 mayor que los pacientes con SCASEST (**tabla 4-6**).

6.1.3.2. INTERLEUCINA-10.

Resulta destacable que un 75% de los pacientes del grupo control presentaron concentraciones de IL-10 detectables, mientras que tan solo en un 50% de toda la cohorte de pacientes, en un 57% de aquellos con SCACEST y en un 40% de aquellos con SCASEST se detectaron concentraciones de la citocina en suero, aunque sólo para estos últimos se alcanzó una diferencia estadísticamente significativa (**tabla 5-6 y figura 3-6**).

**Figura 3-6.** Distribución de los sujetos de los grupos estudiados de acuerdo con la concentración de IL-10.



Abreviaturas: A IL10= grupo con concentración de IL-10  $\geq 3,14$  pg/mL. M IL10= grupo con concentración de IL-10 0,95 – 3,13 pg/mL. B IL10= grupo con concentración de IL-10 hasta 0,94 pg/mL. I IL10= grupo con IL-10 indetectable. SCA=Síndrome coronario agudo. SCACEST= Síndrome coronario agudo con elevación de ST. SCASEST= Síndrome coronario agudo sin elevación de ST.

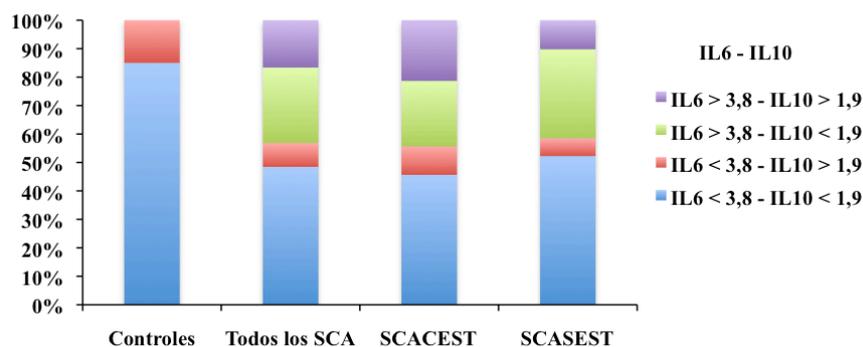
La distribución de los pacientes en los dos grupos de SCA de acuerdo con la concentración de IL-10 fue diferente, obteniéndose con la prueba de  $\chi^2$  una significación de 0,0003 para la comparación global (**tabla 5-6**). La diferencia más importante se encontró en las categorías  $I_{IL10}$  (60% de los pacientes con SCASEST se encontraron en esta categoría,

mientras que entre los pacientes con SCACEST la proporción fue del 43%,  $p=0,04$ ) y  $A_{IL10}$  (la proporción de pacientes con concentración de IL-10 > 3,13 pg/mL fue casi el doble entre los pacientes con SCACEST,  $p=0,06$ ) (tabla 5-6 y figura 3-6).

### 6.1.3.3. PERFIL PRO-INFLAMATORIO / ANTI-INFLAMATORIO (IL6-IL10).

La distribución de toda la muestra de los pacientes, de los pacientes con SCACEST y de los pacientes con SCASEST de acuerdo con el perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio resultó significativamente diferente comparado con el grupo control (tabla 5-6).

**Figura 4-6.** Distribución de los sujetos de los grupos estudiados de acuerdo con las concentraciones de IL6-IL10\*.



\*Como punto de corte se utilizó la mediana de los pacientes que tenían interleucinas detectables, IL-6 = 3,8 pg/mL; IL-10 = 1,9 pg/mL.  
 Abreviaturas: SCA=Síndrome coronario agudo. SCACEST= Síndrome coronario agudo con elevación de ST. SCASEST= Síndrome coronario agudo sin elevación de ST.

Como puede observarse, ninguno de los controles se clasificó dentro de los grupos con aumento del perfil pro-inflamatorio definido por concentraciones de IL-6 >3,8 pg/mL; es más, un 85% tampoco mostró elevación de la IL-10 por encima de 1,9 pg/mL. Por el contrario, más del 41% de los pacientes de los distintos subgrupos de SCA mostraron un aumento del perfil pro-inflamatorio (tabla 5-6 y figura 4-6).

Al comparar ambos grupos de SCA, se encontró una diferencia significativa en la distribución de los pacientes según el perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio ( $p=0,005$ ; **tabla 5-6**), que se debió, principalmente, a las diferencias encontradas en los grupos con IL-6 elevada. El grupo con SCACEST tuvo un 11% más de pacientes en el grupo de IL-6  $>3,8$  pg/mL e IL-10  $>1,9$  pg/mL que los pacientes con SCASEST ( $p=0,003$ ), mientras que el grupo con SCASEST tuvo un 8% más de sujetos en el grupo IL-6  $>3,8$  pg/mL e IL-10  $< 1,9$  pg/mL ( $p=0,06$ ).

#### 6.1.4. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DE ACUERDO CON LA CONCENTRACIÓN DE IL-6.

La tabla 6-6 muestra las características de los pacientes de acuerdo con la concentración de IL-6 en el momento del ingreso.

	Concentración de IL6				P
	I <sub>IL6</sub>	B <sub>IL6</sub>	M <sub>IL6</sub>	A <sub>IL6</sub>	
	(n=69)	(0 - 1,91 pg/mL) (n=112)	(1,92 - 6,55 pg/mL) (n=111)	(> 6,55 pg/mL) (n=123)	
<b>Tipo de SCA</b>					
SCACEST	39 (56,5)	59 (52,7)	65 (58,6)	76 (61,8)	0,26
SCASEST	30 (43,5)	53 (47,3)	46 (41,4)	47 (38,2)	0,26
Edad (años)	73,1 (8,7)	70,8 (10,8)	72,4 (9,8)	74,5 (9,0)	0,03*
<b>Sexo</b>					
Mujer	14 (20,3)	39 (34,8)	29 (26,1)	38 (30,9)	0,43
Varón	55 (79,7)	73 (65,2)	82 (73,9)	85 (69,1)	0,43
<b>Antecedentes</b>					
HTA	42 (60,9)	67 (59,8)	65 (58,6)	71 (57,7)	0,64
Diabetes mellitus	14 (20,3)	31 (27,7)	34 (30,6)	34 (27,6)	0,32
Dislipemia	36 (52,2)	45 (40,2)	49 (44,1)	45 (36,6)	0,09
Tabaquismo	21 (30,4)	29 (25,9)	38 (34,2)	25 (20,3)	0,24
Antecedente familiar de CI	7 (10,1)	18 (16,1)	13 (11,7)	11 (8,9)	0,39
Cardiopatía isquémica	18 (26,1)	26 (23,2)	27 (24,3)	35 (28,5)	0,57
Insuficiencia cardíaca	0 (0,0)	3 (2,7)	1 (0,9)	5 (4,1)	0,13
<b>Revascularización</b>					
ICP previa	5 (7,2)	1 (0,9)	5 (4,5)	4 (3,3)	0,55
CRC previa	1 (1,4)	8 (7,1)	5 (4,5)	5 (4,1)	0,86
EVC	4 (5,8)	5 (4,5)	6 (5,4)	10 (8,1)	0,37
EVP	1 (1,4)	2 (1,8)	2 (1,8)	9 (7,3)	0,02
<b>Variables clínicas</b>					
TAS (mmHg)	140,5 (23,6)	142,4 (26,8)	140,1 (28,0)	135,4 (30,7)	0,26
TAD (mmHg)	80,4 (14,1)	82,6 (15,2)	79,9 (16,4)	75,9 (16,4)	0,01**
FC (lpm)	70,9 (16,4)	74,5 (17,7)	76,4 (19,1)	81,4 (22,8)	0,003***
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,1 (3,3)	27,4 (4,2)	27,6 (4,3)	28,1 (4,4)	0,38

Las variables cuantitativas se presentan como media (DE) y las categóricas como frecuencia (%). El valor p se obtuvo por las pruebas  $\chi^2$  de tendencia lineal (variables categóricas) y ANOVA de una vía (variables cuantitativas).  
Pruebas de contraste *post hoc* tras ANOVA: \* A<sub>IL6</sub> vs B<sub>IL6</sub> p = 0,022; \*\* A<sub>IL6</sub> vs B<sub>IL6</sub> p = 0,007; \*\*\* A<sub>IL6</sub> vs I<sub>IL6</sub> p = 0,002; \*\*\*\* A<sub>IL6</sub> vs M<sub>IL6</sub> p = 0,008.  
Abreviaturas: SCA = Síndrome coronario agudo. SCACEST = Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST. SCASEST = Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. HTA = Hipertensión arterial. CI = Cardiopatía isquémica. ICP = Intervención coronaria percutánea. CRC = Cirugía de revascularización coronaria. EVC = Enfermedad vasculo-cerebral. EVP = Enfermedad vascular periférica. TAS = Tensión arterial sistólica. TAD = Tensión arterial diastólica. FC = Frecuencia cardíaca. IMC = Índice de masa corporal.

El grupo de SCACEST fue predominante en todas las categorías de concentraciones de IL-6, alcanzando la mayor diferencia en el grupo  $A_{IL6}$  (IL-6 > 6,55 pg/mL) en donde representaron un 62%, aunque la diferencias de proporciones entre los grupos no fueron significativas ( $p=0,26$ ).

La edad de los pacientes con concentraciones más elevadas de IL-6 fue significativamente mayor que la de los pacientes con concentraciones bajas de esta citocina pro-inflamatoria. Los pacientes con concentraciones más elevadas de IL-6 tuvieron cifras medias de tensión arterial más bajas asociando, además, una frecuencia cardiaca media más alta.

Los pacientes con concentraciones de IL-6 más elevadas tuvieron concentraciones superiores de glucemia, recuento leucocitario y de polimorfonucleares neutrófilos, biomarcadores de necrosis miocárdica, NTproBNP, PCR y fibrinógeno (**tabla 7-6**).

**Tabla 7-6. Resultados de las pruebas de laboratorio de los pacientes al ingreso de acuerdo con la concentración de IL-6 (n=415).**

	Concentración de IL-6				p
	I <sub>IL6</sub> (n=69)	B <sub>IL6</sub> (0 - 1,91 pg/mL) (n=112)	M <sub>IL6</sub> (1,92 - 6,55 pg/mL) (n=111)	A <sub>IL6</sub> (> 6,55 pg/mL) (n=123)	
Glucosa (mg/dL)	157,2 (75,5)	150,5 (59,4)	156,2 (65,1)	184,9 (93,7)	0,002
Urea (mg/dL)	47,9 (13,6)	48,1 (15,9)	45,5 (13,2)	48,8 (17,4)	0,39
Creatinina (mg/dL)	1,0 (0,3)	1,0 (0,3)	1,0 (0,3)	1,1 (0,3)	0,16
Hemoglobina (g/L)	14,1 (1,7)	14,2 (1,5)	14,0 (1,8)	13,7 (2,0)	0,15
Leucocitos (x 10 <sup>3</sup> /mL)	8,7 (2,2)	8,7 (2,5)	9,3 (2,9)	10,7 (3,5)	< 0,0001
Neutrófilos (no./mL)	6392,3 (2366,9)	5965,9 (2409,7)	6530,5 (2781,7)	8115,0 (3330,3)	< 0,0001
Plaquetas (x 10 <sup>5</sup> /mL)	208,5 (59,5)	210,9 (56,7)	232,5 (107,6)	219,8 (65,4)	0,11
Colesterol total (mg/dL)	186,6 (42,5)	191,6 (40,5)	188,3 (44,7)	186,4 (41,7)	0,80
HDL (mg/dL)	47,7 (12,8)	49,6 (13,9)	47,2 (13,4)	47,2 (15,2)	0,54
LDL (mg/dL)	115,6 (40,8)	114,0 (34,6)	116,8 (37,9)	116,0 (35,9)	0,96
Triglicéridos (mg/dL)	122,0 (58,2)	131,0 (88,1)	128,7 (81,5)	120,1 (73,2)	0,70
PCR (mg/dL)	0,6 (0,7)	0,7 (0,9)	1,4 (2,8)	2,9 (3,6)	< 0,0001
Fibrinógeno (mg/dL)	338,7 (97,9)	362,3 (81,9)	382,1 (139,7)	423,4 (143,9)	< 0,0001
CK					
Ingreso (U/L)	236,9 (287,1)	161,3 (165,7)	338,0 (816,1)	502,9 (884,4)	0,0007
Máxima (U/L)	1394,9 (1682,4)	961,7 (1298,3)	1450,6 (1916,4)	1593,5 (2507,8)	0,08
CKMB					
Ingreso (ng/mL)	10,0 (18,4)	5,7 (9,5)	14,2 (30,0)	21,7 (41,6)	0,0004
Máxima (ng/mL)	75,4 (84,4)	52,3 (70,9)	92,7 (224,0)	70,7 (111,9)	0,20
Troponina I					
Ingreso (ng/mL)	1,59 (3,53)	0,77 (1,67)	3,27 (10,70)	11,09 (50,54)	0,02
Máxima (ng/mL)	52,41 (86,49)	29,05 (52,46)	38,23 (67,28)	43,51 (81,20)	0,17
NTProBNP	2156,2 (4699,3)	1932,3 (4368,1)	1360,8 (2041,9)	4441,4 (5708,3)	0,002

Los datos se presentan como media (DE). El valor p se obtuvo por la prueba ANOVA de una vía.  
Abreviaturas: HDL= Colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad. LDL= Colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad. PCR= Proteína C reactiva. CK= Creatina-kinasa. CKMB= Fracción MB de creatina-kinasa. NTproBNP= Fracción N terminal del péptido natriurético cerebral.

### 6.1.5. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DE ACUERDO CON LA CONCENTRACIÓN DE IL-10.

La tabla 8-6 muestra las características de los pacientes de acuerdo con la concentración de IL-10 en el momento del ingreso.

**Tabla 8-6. Características de los pacientes al ingreso de acuerdo con la concentración de IL-10 (n=415).**

	Concentración de IL-10				p
	I <sub>IL10</sub> (n=209)	B <sub>IL10</sub> (>0 - 0,94 pg/mL) (n=69)	M <sub>IL10</sub> (0,95 - 3,13 pg/mL) (n=69)	A <sub>IL10</sub> (> 3,13 pg/mL) (n=68)	
Tipo de SCA					
SCACEST	103 (49,3)	41 (59,4)	47 (68,1)	48 (70,6)	0,0003
SCASEST	106 (50,7)	28 (40,6)	22 (31,9)	20 (29,4)	0,0003
Edad (años)	71,6 (10,1)	72,2 (8,9)	73,4 (9,5)	75,8 (9,3)	0,02*
Sexo					
Mujer	60 (28,7)	19 (27,5)	26 (37,7)	15 (22,1)	0,79
Varón	149 (71,3)	50 (72,5)	43 (62,3)	53 (77,9)	0,79
Antecedentes					
HTA	128 (61,2)	36 (52,2)	42 (60,9)	39 (57,4)	0,63
Diabetes mellitus	55 (26,3)	15 (21,7)	21 (30,4)	22 (32,4)	0,29
Dislipemia	93 (44,5)	32 (46,4)	26 (37,7)	24 (35,3)	0,14
Tabaquismo	59 (28,2)	18 (26,1)	16 (23,2)	20 (29,4)	0,85
Antecedente familiar de CI	23 (11,0)	12 (17,4)	10 (14,5)	4 (5,9)	0,55
Cardiopatía isquémica	56 (26,8)	12 (17,4)	19 (27,5)	19 (27,9)	0,84
Insuficiencia cardíaca	5 (2,4)	1 (1,4)	2 (2,9)	1 (1,5)	0,79
Revascularización					
ICP previa	8 (3,8)	1 (1,4)	4 (5,8)	2 (2,9)	0,97
CRC previa	11 (5,3)	1 (1,4)	3 (4,3)	4 (5,9)	0,97
EVC	12 (5,7)	2 (2,9)	4 (5,8)	7 (10,3)	0,26
EVP	9 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (7,4)	0,79
VARIABLES CLÍNICAS					
TAS (mmHg)	141,8 (27,0)	142,0 (25,5)	139,1 (30,4)	129,8 (28,5)	0,02**
TAD (mmHg)	81,4 (15,4)	80,7 (14,3)	79,8 (17,4)	72,5 (15,5)	0,0008***
FC (lpm)	75,4 (19,1)	75,9 (16,6)	78,3 (19,6)	78,3 (24,6)	0,62
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,8 (4,1)	27,3 (3,6)	27,7 (5,1)	27,2 (3,7)	0,68

Las variables cuantitativas se presentan como media (DE) y las categóricas como frecuencia (%). El valor p se obtuvo por las pruebas  $\chi^2$  de tendencia lineal (variables categóricas) y ANOVA de una vía (variables cuantitativas). Pruebas de contraste post hoc tras ANOVA: A<sub>IL10</sub> vs I<sub>IL10</sub>: \*p 0,01, \*\*p 0,02\*\* y \*\*\*p 0,0005. Abreviaturas: SCA = Síndrome coronario agudo. SCACEST = Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST. SCASEST = Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. HTA = Hipertensión arterial. CI = cardiopatía isquémica. ICP = Intervención coronaria percutánea. CRC = Cirugía de revascularización coronaria. EVC = Enfermedad vasculo-cerebral. EVP = Enfermedad vascular periférica. TAS = Tensión arterial sistólica. TAD = Tensión arterial diastólica. FC = Frecuencia cardíaca. IMC = Índice de masa corporal.

El análisis de acuerdo con las concentraciones de IL-10 demostró una tendencia creciente en la proporción de pacientes con SCACEST a lo largo del espectro de concentraciones de IL-10 ( $p=0,0003$ ). De esta forma, mientras que la proporción de pacientes de ambos grupos de SCA estaba equilibrada en el grupo  $I_{IL10}$ , la distribución fue en aumento en los pacientes con SCACEST y en disminución para los pacientes con SCASEST a medida que aumentaba la concentración de IL-10 ( $p$  para la tendencia=  $0,0003$ ). Así, el 65% de los pacientes con una IL-10  $\geq 0,95$  pg/mL (grupos  $M_{IL10}$  y  $A_{IL10}$ ) presentaron un SCACEST. De la misma manera, la media de la edad aumentó a medida que aumentaban las concentraciones de IL-10 ( $p=0,02$ ) (**tabla 8-6**).

Finalmente, de la misma forma que para IL-6, resultó destacable la tendencia estadísticamente significativa a presentar cifras menores de tensión arterial en el momento del ingreso entre los pacientes que se encontraban en las categorías más altas de concentración de IL-10 (**tabla 8-6**).

Al analizar las pruebas de laboratorio de acuerdo con las categorías de IL-10 se encontraron concentraciones estadísticamente superiores de glucemia, creatinina, leucocitos, polimorfonucleares neutrófilos, PCR, biomarcadores de necrosis miocárdica, y NTproBNP en los grupos con concentraciones más elevadas de IL-10 (**tabla 9-6**).

**Tabla 9-6. Resultados de las pruebas de laboratorio de los pacientes al ingreso de acuerdo con la concentración de IL-10 (n=415).**

	Concentración de IL-10				<i>p</i>
	I <sub>IL10</sub> (n=209)	B <sub>IL10</sub> (0 - 0,94 pg/mL) (n=69)	M <sub>IL10</sub> (0,95 - 3,13 pg/mL) (n=69)	A <sub>IL10</sub> (> 3,13 pg/mL) (n=68)	
Glucosa (mg/dL)	153,5 (69,8)	154,9 (61,7)	170,5 (80,4)	194,8 (94,0)	0,0008
Urea (mg/dL)	47,1 (15,5)	47,1 (12,2)	46,1 (14,5)	50,8 (18,2)	0,27
Creatinina (mg/dL)	1,05 (0,28)	1,01 (0,27)	1,01 (0,28)	1,20 (0,39)	0,0004
Hemoglobina (g/L)	14,1 (1,8)	13,8 (1,6)	13,9 (1,9)	13,9 (1,9)	0,58
Leucocitos (x 10 <sup>3</sup> /mL)	9,0 (2,8)	9,1 (3,1)	9,7 (2,9)	10,9 (3,1)	< 0,0001
Neutrófilos (no./mL)	6393,5 (2596,8)	6384,9 (2998,3)	6953,2 (2913,7)	8471,7 (3263,7)	< 0,0001
Plaquetas (x 10 <sup>5</sup> /mL)	213,8 (62,6)	224,6 (55,9)	239,0 (127,4)	208,3 (61,4)	0,06
Colesterol total (mg/dL)	188,9 (41,9)	194,1 (39,6)	189,1 (42,5)	180,3 (45,2)	0,30
HDL (mg/dL)	47,4 (12,8)	51,4 (18,0)	48,6 (12,6)	45,5 (14,2)	0,10
LDL (mg/dL)	116,7 (37,7)	120,4 (32,8)	110,4 (36,9)	113,2 (37,6)	0,43
Triglicéridos (mg/dL)	126,5 (73,0)	115,5 (69,2)	148,1 (105,3)	109,6 (58,0)	0,02
PCR (mg/dL)	1,21 (1,89)	1,26 (2,29)	1,78 (2,77)	2,36 (4,28)	0,01
Fibrinógeno (mg/dL)	383,8 (123,8)	392,9 (130,1)	370,7 (113,7)	383,6 (137,8)	0,82
CK					
Ingreso (U/L)	272,4 (412,0)	268,5 (448,2)	252,8 (385,4)	601,5 (1334,6)	0,002
Máxima (U/L)	1048,4 (1575,2)	1301,4 (1586,5)	1166,3 (1511,2)	2544,3 (3049,1)	< 0,0001
CKMB					
Ingreso (ng/mL)	11,7 (23,3)	10,7 (22,0)	11,3 (27,5)	23,6 (48,0)	0,02
Máxima (ng/mL)	65,1 (169,5)	65,5 (88,7)	63,7 (92,3)	112,6 (121,0)	0,10
Troponina					
Ingreso (ng/mL)	2,24 (5,16)	2,20 (5,84)	2,09 (4,64)	17,12 (68,38)	0,001
Máxima (ng/mL)	30,03 (60,75)	35,43 (51,51)	37,01 (71,84)	77,38 (104,96)	< 0,0001
NTProBNP	2337,3 (4159,6)	1177,4 (1981,4)	2469,0 (4389,0)	4452,1 (6485,4)	0,03

Los valores se presentan como media (DE). El valor *p* se obtuvo por la prueba ANOVA de una vía.

Abreviaturas: HDL= Colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad. LDL= Colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad. PCR= Proteína C reactiva. CK= Creatina-kinasa. CKMB= Fracción MB de creatina-kinasa. NTproBNP= Fracción N terminal del péptido natriurético cerebral.

## 6.2. EVOLUCIÓN INTRAHOSPITALARIA Y SEGUIMIENTO EXTRAHOSPITALARIO.

El análisis evolutivo de los pacientes se realizó considerando diferentes aspectos: *i)* de acuerdo con el diagnóstico de ingreso dividiendo a la muestra en dos cohortes, una de pacientes con SCACEST y otra de pacientes con SCASEST; *ii)* de acuerdo con las concentraciones de la interleucina pro-inflamatoria IL-6, dividiendo a la muestra en 4 grupos según las categorías mencionadas previamente; *iii)* de acuerdo con las concentraciones de la interleucina anti-inflamatoria IL-10, dividiendo a la muestra en 4 grupos según las categorías mencionadas previamente; y *iv)* de acuerdo con el perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio, valorado por la variable IL6-IL10, dividiendo a la muestra en 4 grupos según las categorías mencionadas previamente. En primer lugar se analizará la evolución durante el ingreso, considerándose los procedimientos llevados a cabo y los episodios cardiacos mayores (episodios isquémicos, aparición de IC y muerte); posteriormente, se analizarán los episodios cardiacos acontecidos durante el seguimiento extrahospitalario de aquéllos pacientes que no fallecieron durante el ingreso.

## 6.2.1. EVOLUCIÓN INTRAHOSPITALARIA.

### 6.2.1.1. EVOLUCIÓN INTRAHOSPITALARIA DE ACUERDO AL TIPO DE SCA.

La tabla 10-6 muestra las características de la evolución intrahospitalaria de los 415 pacientes incluidos en el estudio atendiendo al tipo de SCA.

Como puede observarse, la estancia media de los pacientes con SCASEST fue más prolongada que la de los pacientes con SCACEST ( $p=0,01$ ).

Las complicaciones asociadas al ingreso fueron más frecuentes en los pacientes que presentaron un SCACEST. Así, el IM evolucionado y la muerte súbita fueron significativamente superiores en los pacientes con SCACEST (RR=7,38,  $p < 0,0001$ ; RR=5,2,  $p=0,05$ , respectivamente). Los pacientes con BRI nuevo o presumiblemente nuevo se consideraron como SCACEST para el análisis, por lo que resulta su proporción más elevada en este grupo. Además, los pacientes con SCASEST tuvieron una tendencia no significativa a sufrir más EAP (**tabla 10-6**).

Como se esperaba, los pacientes ingresados por SCACEST obtuvieron con mayor frecuencia un diagnóstico final de IM con onda Q, mientras que los ingresados por SCASEST fueron diagnosticados de IM sin onda Q y de AI.

**Tabla 10-6. Evolución intrahospitalaria de los pacientes de acuerdo con el tipo de síndrome coronario agudo.**

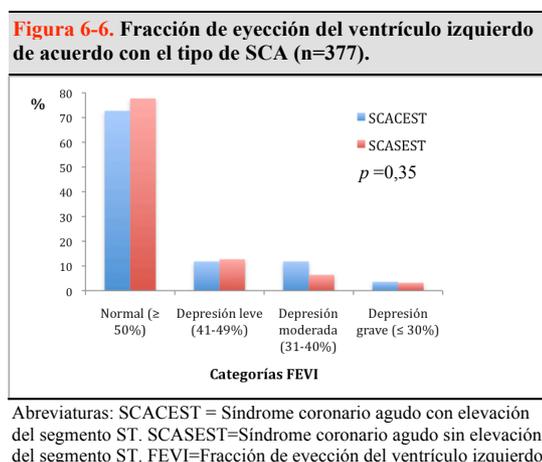
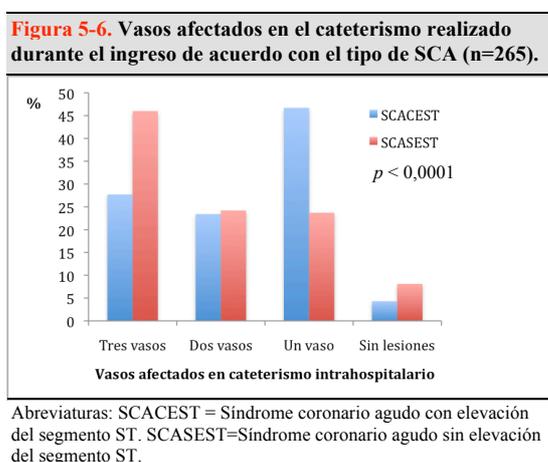
	Total de pacientes (n=415)	SCACEST (n=239)	SCASEST (n=176)	<i>p</i>
Estancia (días)	9,2 (6,4)	8,5 (4,5)	10,2 (8,3)	0,01
Diagnósticos asociados al ingreso				
EAP	29 (7,0)	12 (5,0)	17 (9,7)	0,07
Muerte súbita	5 (1,2)	5 (2,1)	0 (0,0)	0,05
TV	19 (4,6)	13 (5,4)	6 (3,4)	0,33
BRI	10 (2,4)	10 (4,2)	0 (0,0)	0,006
Infarto de miocardio evolucionado	66 (15,9)	60 (25,1)	6 (3,4)	<0,0001
Diagnóstico al alta				
				<0,0001
IM Q no anterior	124 (30,0)	118 (49,6)	6 (3,4)	
IM Q anterior	87 (21,0)	82 (34,5)	5 (2,8)	
IM no Q	163 (39,4)	29 (12,2)	134 (76,1)	
Angina inestable	32 (7,7)	1 (0,4)	31 (17,6)	
IM no localizado con BRI	8 (1,9)	8 (3,4)	0 (0,0)	
Procedimientos				
Cateterismo	265 (63,9)	141 (59,0)	124 (70,5)	0,02
Estudio de función del VI	377 (90,8)	220 (92,1)	157 (89,2)	0,32
FEVI (%)	55,1 (12,6)	53,3 (11,6)	57,6 (13,6)	0,001
Reperusión				
Fibrinólisis	90 (21,7)	88 (36,8)	2 (1,1)	<0,0001
ICP urgente	87 (21,0)	78 (32,6)	9 (5,1)	<0,0001
Revascularización	201 (48,4)	124 (51,9)	77 (43,8)	0,10
ICP	166 (40,0)	117 (49,0)	49 (27,8)	<0,0001
CRC	38 (9,2)	9 (3,8)	29 (16,5)	<0,0001
Episodios isquémicos				
Re-Infarto	39 (9,4)	20 (8,4)	19 (10,8)	0,40
Re-Infarto	8 (1,9)	4 (1,7)	4 (2,3)	0,66
Angina recurrente	32 (7,7)	16 (6,7)	16 (9,1)	0,37
Muerte				
Muerte total	27 (6,5)	15 (6,3)	12 (6,8)	0,82
Muerte cardiaca	24 (5,8)	14 (5,9)	10 (5,7)	0,94
Insuficiencia cardiaca	113 (27,2)	69 (28,9)	44 (25,0)	0,38

Las variables cuantitativas se presentan como media (DE) y las categóricas como frecuencia (%). El valor *p* se obtuvo por las pruebas T de Student (variables cuantitativas) y  $\chi^2$  (variables categóricas).  
Abreviaturas: SCACEST= Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST. SCASEST= Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. EAP= Edema agudo de pulmón. TV= Taquicardia ventricular. BRI= Bloqueo de rama izquierda. IM= Infarto de miocardio. VI= Ventrículo izquierdo. FEVI= Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. ICP = Intervención coronaria percutánea. CRC= Cirugía de revascularización coronaria.

En cuanto a los procedimientos realizados, 265 pacientes (64%) fueron sometidos a cateterismo cardiaco, 141 (59%) en el grupo de SCACEST y 124 (70%) en el grupo de SCASEST ( $p=0,02$ ) (tabla 10-6). El análisis del número de arterias coronarias afectadas en el cateterismo coronario demostró una afectación más extensa en los pacientes con SCASEST (figura 5-6). Éstos tuvieron un 70% de enfermedad multivaso (considerando un 46% de

enfermedad de tres vasos y 24% enfermedad de dos vasos), frente al 50% de enfermedad multivaso que presentaron los pacientes con SCACEST (27% y 23%, respectivamente).

La función ventricular se estudió en más del 90% de los pacientes. La FEVI media fue significativamente mayor entre aquellos que presentaron un SCASEST comparada con los que se presentaron con SCACEST ( $p=0,001$ ) (tabla 10-6). Más aún, un 15% de los pacientes con SCACEST presentaron una FEVI por debajo del 40% frente al 9,6% que se encontró en el grupo de SCASEST (figura 6-6).



Teniendo en cuenta que tanto la fibrinólisis como las técnicas percutáneas urgentes (angioplastia primaria con o sin colocación de *stent* intracoronario) forman parte del enfoque terapéutico para la reperfusión precoz en el SCACEST, no resultó extraña la mayor frecuencia de estos procedimientos observada en este grupo (tabla 10-6).

En general, los procedimientos percutáneos fueron más frecuentes en el grupo de SCACEST, pero descontando las ICP urgentes, las técnicas de revascularización percutánea fueron similares entre ambos grupos de SCA. Por el contrario, y en relación con la mayor afectación vascular difusa descrita, la CRC durante la evolución intrahospitalaria se multiplicó por 4,3 entre los que se presentaron con SCASEST ( $p < 0,0001$ ). Las diferencias

observadas en uno y otro sentido entre los grupos de SCA contribuyeron a que no se encontraran diferencias significativas en la necesidad global de revascularización durante la estancia hospitalaria.

En lo referente a la aparición de nuevos episodios isquémicos, IC o muerte durante la evolución intrahospitalaria, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos de SCA (**tabla 10-6**).

### 6.2.1.2. EVOLUCIÓN INTRAHOSPITALARIA DE TODA LA COHORTE DE ACUERDO CON LA CONCENTRACIÓN DE IL-6 AL INGRESO.

La estancia de los pacientes no resultó significativamente diferente entre las categorías de IL-6 al ingreso (**tabla 11-6**).

**Tabla 11-6. Evolución intrahospitalaria de los pacientes de acuerdo con la concentración de IL-6 al ingreso (n=415).**

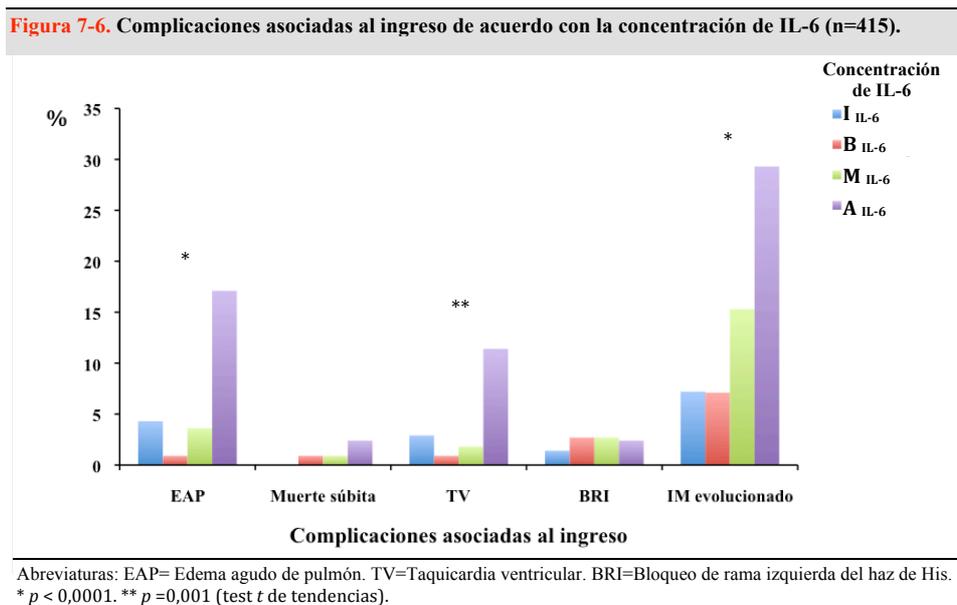
	Concentración de IL-6				p
	I <sub>IL6</sub>	B <sub>IL6</sub>	M <sub>IL6</sub>	A <sub>IL6</sub>	
	(n=69)	(0 - 1,91 pg/mL) (n=112)	(1,92 - 6,55 pg/mL) (n=111)	(> 6,55 pg/mL) (n=123)	
Estancia (días)	8,2 (4,7)	9,0 (5,4)	8,8 (5,5)	10,3 (8,5)	0,15
Procedimientos					
Cateterismo	43 (62,3)	76 (67,9)	72 (64,9)	74 (60,2)	0,51
Estudio de función de VI	60 (87,0)	103 (92,0)	101 (91,0)	113 (91,9)	0,39
FEVI (%)	57,5 (11,7)	59,6 (12,5)	53,6 (10,4)	51,1 (13,6)	< 0,0001*
Episodios isquémicos					
Re-Infarto	6 (8,7)	13 (11,6)	10 (9,0)	10 (8,1)	0,63
Angina recurrente	2 (2,9)	2 (1,8)	2 (1,8)	2 (1,6)	0,60
Muerte	4 (5,8)	12 (10,7)	8 (7,2)	8 (6,5)	0,70
Muerte					
Muerte total	2 (2,9)	5 (4,5)	4 (3,6)	16 (13,0)	0,004
Muerte cardiaca	2 (2,9)	5 (4,5)	3 (2,7)	14 (11,4)	0,02
Insuficiencia cardiaca	11 (15,9)	15 (13,4)	30 (27,0)	57 (46,3)	< 0,0001

Las variables cuantitativas se presentan como media (DE) y las categóricas como frecuencia (%). El valor p se obtuvo por las pruebas  $\chi^2$  de tendencia lineal (variables categóricas) y ANOVA de una vía (variables cuantitativas).  
Pruebas de contraste *post hoc* tras ANOVA: \* M<sub>IL6</sub> vs B<sub>IL6</sub> p = 0,001; A<sub>IL6</sub> vs I<sub>IL6</sub> p = 0,009; A<sub>IL6</sub> vs B<sub>IL6</sub> p < 0,0001.  
Abreviaturas: IM = Infarto de miocardio. BRI = Bloqueo de rama izquierda. VI = Ventrículo izquierdo. FEVI = Fracción de eyección de ventrículo izquierdo.

En cuanto a la aparición de episodios intrahospitalarios, se observó un exceso de riesgo de mortalidad y de IC, pero no de episodios isquémicos, entre los grupos con concentraciones más elevadas de IL-6 al compararlos con el grupo I<sub>IL6</sub> (**tabla 11-6**).

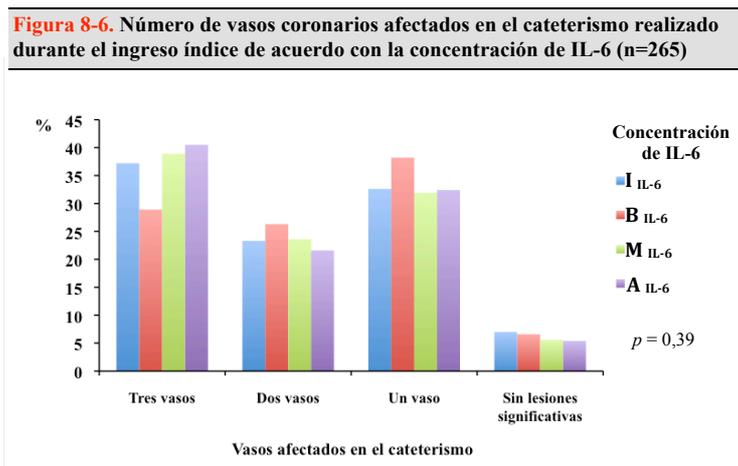
El riesgo relativo de muerte fue de 4,49 (IC95% 1,06 a 18,94), de 1,24 (IC95% 0,23 a 6,61), y de 1,54 (IC95% 0,31 a 7,72) en los grupos A<sub>IL6</sub>, M<sub>IL6</sub>, y B<sub>IL6</sub> con respecto al grupo I<sub>IL6</sub> (*p* para la tendencia=0,004) (**tabla 11-6**).

Igualmente, sólo los grupos A<sub>IL6</sub> (RR=2,91, IC95% 1,64 a 5,16) y M<sub>IL6</sub> (RR=1,70, IC95% 0,91 a 3,16) mostraron un mayor riesgo de aparición de IC comparado con el grupo I<sub>IL6</sub> (**tabla 11-6**).

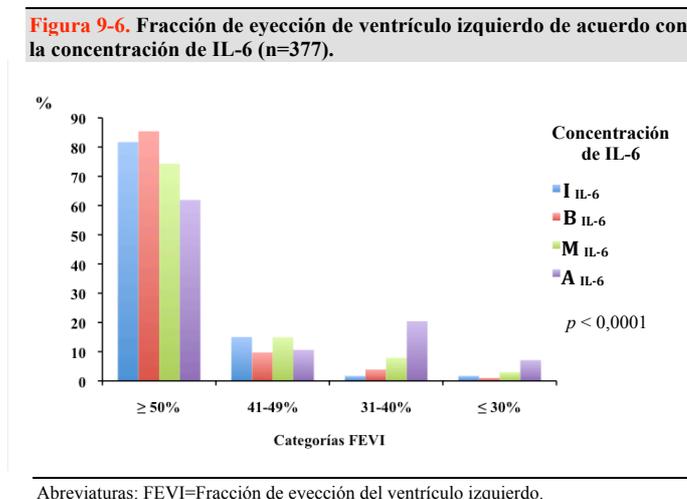


Se encontró una relación estadísticamente significativa entre algunas complicaciones asociadas al ingreso y la concentración de IL-6 (**figura 7-6**). En concreto, los pacientes con concentraciones más altas de IL-6 tuvieron significativamente más posibilidades de presentarse con EAP, TV e IM evolucionado que los pacientes con concentraciones más bajas de IL-6.

En cuanto a los procedimientos realizados no se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de cateterismos ni de los estudios de función ventricular entre los grupos de IL-6 (**tabla 11-6**). Tampoco se encontraron diferencias significativas en el número de vasos afectados en los 265 pacientes a los que se realizó cateterismo al distribuirlos de acuerdo con la concentración de IL-6 al ingreso (**figura 8-6**).



El estudio de la FEVI arrojó diferencias significativas entre los grupos, con una menor FEVI media entre los grupos con concentraciones más elevadas de IL-6 con respecto a los grupos con concentración baja o indetectable de IL-6 (**tabla 11-6**). Además, al categorizar la



variable FEVI, se observó que los pacientes con concentraciones más elevadas de IL-6 mostraron un mayor deterioro de la FEVI (**figura 9-6**).

**6.2.1.2.1. EVOLUCIÓN INTRAHOSPITALARIA DE LOS PACIENTES CON SCACEST DE ACUERDO CON LA CONCENTRACIÓN DE IL-6 AL INGRESO.**

Como puede observarse en la tabla 12-8, se encontró una relación significativa entre la concentración de IL-6 al ingreso y el riesgo de presentar complicaciones asociadas al SCACEST, EAP, TV e IM evolucionado, presentándose estas situaciones con mayor frecuencia en aquellos con concentraciones más altas de IL-6.

**Tabla 12-6. Evolución intrahospitalaria de los pacientes con SCACEST de acuerdo con la concentración de IL-6 al ingreso (n=239).**

	Concentración de IL-6				p
	I <sub>IL6</sub> (n=39)	B <sub>IL6</sub> (0 - 1,91 pg/mL) (n=59)	M <sub>IL6</sub> (1,92 - 6,55 pg/mL) (n=65)	A <sub>IL6</sub> (> 6,55 pg/mL) (n=76)	
Estancia (días)	7,4 (3,2)	8,5 (4,4)	8,5 (4,5)	9,0 (4,9)	0,34
Complicaciones asociadas					
EAP	1 (2,6)	0 (0,0)	2 (3,1)	9 (11,8)	0,006
Muerte súbita	0 (0,0)	1 (1,7)	1 (1,5)	3 (3,9)	0,17
TV	2 (5,1)	0 (0,0)	1 (1,5)	10 (13,2)	0,01
IM evolucionado	5 (12,8)	6 (10,2)	16 (24,6)	33 (43,4)	< 0,0001
Procedimientos					
Cateterismo	22 (56,4)	38 (64,4)	37 (56,9)	44 (57,9)	0,81
FEVI (%)	55,6 (11,1)	56,9 (10,7)	53,7 (10,4)	48,9 (12,5)	0,001
Reperusión					
Fibrinólisis	22 (56,4)	27 (45,8)	19 (29,2)	20 (26,3)	0,0004
ICP urgente	12 (30,8)	17 (28,8)	23 (35,4)	26 (34,2)	0,53
Revascularización	20 (51,3)	34 (57,6)	31 (47,7)	39 (51,3)	0,69
ICP	20 (51,3)	31 (52,5)	29 (44,6)	37 (48,7)	0,62
CRC	0 (0,0)	4 (6,8)	2 (3,1)	3 (3,9)	0,68
Episodios isquémicos					
Re-Infarto	1 (2,6)	0 (0,0)	1 (1,5)	2 (2,6)	0,63
Angina recurrente	2 (5,1)	6 (10,2)	4 (6,2)	4 (5,3)	0,65
Muerte					
Muerte total	0 (0,0)	2 (3,4)	3 (4,6)	10 (13,2)	0,003
Muerte cardiaca	0 (0,0)	2 (3,4)	2 (3,1)	10 (13,2)	0,003
Insuficiencia cardiaca	6 (15,4)	9 (15,3)	21 (32,3)	33 (43,4)	< 0,0001

Las variables cuantitativas se presentan como media (DE) y las categóricas como frecuencia (%). El valor p se obtuvo por las pruebas  $\chi^2$  de tendencia lineal (variables categóricas) y ANOVA de una vía (variables cuantitativas).

Abreviaturas: EAP= Edema agudo de pulmón. TV= Taquicardia ventricular. IM= Infarto de miocardio. FEVI= Fracción de eyección de ventrículo izquierdo. ICP= Intervención coronaria percutánea. CRC= Cirugía de revascularización coronaria.

El estudio de la FEVI de los pacientes con SCACEST demostró que aquellos con las concentraciones más altas de IL-6 presentaban una FEVI significativamente menor con respecto a los grupos con concentraciones más bajas ( $p = 0,001$ ; **tabla 12-6**).

En cuanto a la realización de procedimientos de reperfusión, se encontró una tendencia significativa a que los pacientes con concentraciones más altas de IL-6 recibieran menos tratamiento fibrinolítico (RR  $A_{IL6} = 0,47$ , IC95% 0,29 a 0,74; RR  $M_{IL6} = 0,52$ , IC95% 0,32 a 0,79, respecto al grupo  $I_{IL6}$ ;  $p$  para la tendencia = 0,0004). Por el contrario, no se encontraron diferencias significativas en la realización de procedimientos de revascularización entre los grupos de IL-6 de los pacientes con SCACEST (**tabla 12-6**).

En los pacientes con SCACEST el riesgo de IC fue claramente superior en el grupo  $A_{IL6}$  respecto al grupo  $I_{IL6}$  (RR=2,82, IC95% 1,29 a 6,15), pero la asociación perdió fuerza al comparar los otros dos grupos de IL-6 detectable con el grupo  $I_{IL6}$  (**tabla 12-6**).

Si bien se observó una tendencia significativa ( $p=0,003$ ) a mayor mortalidad entre los grupos de IL-6 más elevada (RR=10,91, IC95% 0,66 a 181; RR=4,24, IC95% 0,23 a 80; y RR=3,33, IC95% 0,16 a 68, en los grupos  $A_{IL6}$ ,  $M_{IL6}$ , y  $B_{IL6}$ , respectivamente), la gran amplitud de los intervalos de confianza obtenidos, relacionado con los pocos episodios entre los 3 grupos de IL-6 más baja, obliga a considerar con cautela las diferencias encontradas (**tabla 12-6**).

Finalmente, en los pacientes con SCACEST no se encontraron diferencias significativas en la recurrencia de episodios isquémicos intrahospitalarios de acuerdo con la concentración de IL-6 presente en el momento del ingreso (**tabla 12-6**).

### 6.2.1.2.2. EVOLUCIÓN INTRAHOSPITALARIA DE LOS PACIENTES CON SCASEST DE ACUERDO CON LA CONCENTRACIÓN DE IL-6 AL INGRESO.

Entre los pacientes que se presentaron con SCASEST, las concentraciones más elevadas de IL-6 se asociaron con mayor riesgo de presentar EAP y TV como complicaciones asociadas, así como con una menor FEVI (tabla 13-6).

**Tabla 13-6. Evolución intrahospitalaria de los pacientes con SCASEST de acuerdo con la concentración de IL-6 al ingreso (n=176).**

	Concentración de IL-6				p
	I <sub>IL6</sub> (n=30)	B <sub>IL6</sub> (0 - 1,91 pg/mL) (n=53)	M <sub>IL6</sub> (1,92 - 6,55 pg/mL) (n=46)	A <sub>IL6</sub> (> 6,55 pg/mL) (n=47)	
Estancia	9,4 (5,9)	9,5 (6,2)	9,3 (6,6)	12,4 (12,0)	0,22
Complicaciones asociadas					
EAP	2 (6,7)	1 (1,9)	2 (4,3)	12 (25,5)	0,001
TV	0 (0,0)	1 (1,9)	1 (2,2)	4 (8,5)	0,04
IM evolucionado	0 (0,0)	2 (3,8)	1 (2,2)	3 (6,4)	0,20
Procedimientos					
Cateterismo	21 (70,0)	38 (71,7)	35 (76,1)	30 (63,8)	0,58
FEVI (%)	60,2 (12,2)	62,6 (13,7)	53,4 (10,5)	54,4 (14,9)	0,003
Revascularización	11 (36,7)	21 (39,6)	26 (56,5)	19 (40,4)	0,48
ICP	6 (20,0)	13 (24,5)	20 (43,5)	10 (21,3)	0,59
ICP urgente	1 (3,3)	2 (3,8)	4 (8,7)	2 (4,3)	0,66
CRC	5 (16,7)	8 (15,1)	7 (15,2)	9 (19,1)	0,72
Episodios isquémicos	3 (10,0)	7 (13,2)	5 (10,9)	4 (8,5)	0,67
Re-Infarto	1 (3,3)	2 (3,8)	1 (2,2)	0 (0,0)	0,23
Angina recurrente	2 (6,7)	6 (11,3)	4 (8,7)	4 (8,5)	1,00
Muerte					
Muerte total	2 (6,7)	3 (5,7)	1 (2,2)	6 (12,8)	0,32
Muerte cardíaca	2 (6,7)	3 (5,7)	1 (2,2)	4 (8,5)	0,82
Insuficiencia cardíaca	5 (16,7)	6 (11,3)	9 (19,6)	24 (51,1)	0,0001

Las variables cuantitativas se presentan como media (DE) y las categóricas como frecuencia (%). El valor p se obtuvo por las pruebas  $\chi^2$  de tendencia lineal (variables categóricas) y ANOVA de una vía (variables cuantitativas).  
Abreviaturas: EAP= Edema agudo de pulmón. TV= Taquicardia ventricular. IM= Infarto de miocardio. FEVI= Fracción de eyección de ventrículo izquierdo. ICP= Intervención coronaria percutánea. CRC= Cirugía de revascularización coronaria.

Además, al igual que lo sucedido en la cohorte de SCACEST, en los pacientes con SCASEST también se encontró un exceso de riesgo de presentar IC durante la etapa intrahospitalaria cuando la concentración de IL-6 en el momento del ingreso fue mayor (tabla 13-6). En concreto, el grupo A<sub>IL6</sub> tuvo 3 veces más riesgo de fallo cardíaco que el grupo I<sub>IL6</sub>

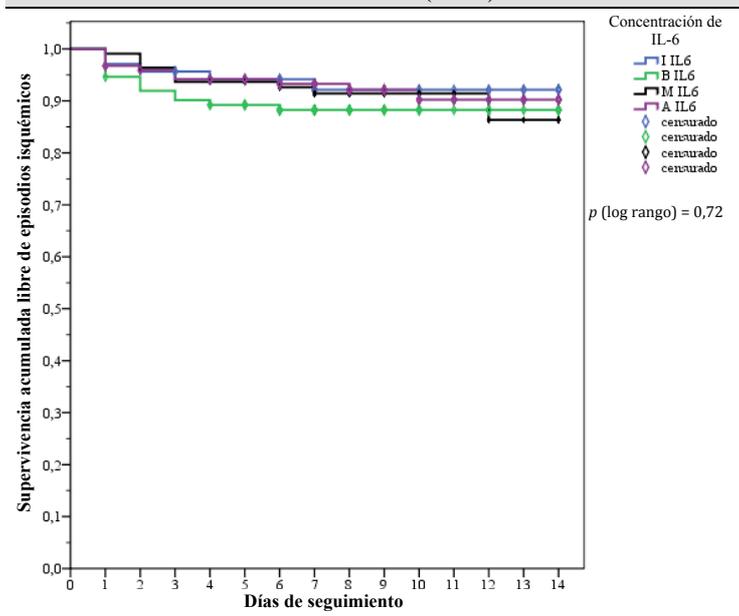
(IC95% 1,31 a 7,15), pero la asociación perdió fuerza cuando se comparó el grupo  $M_{IL6}$  (RR=1,17, IC95% 0,44 a 3,17) con el grupo  $I_{IL6}$ .

No se encontraron diferencias significativas en la realización de otros procedimientos (cateterismo, revascularización), ni en la ocurrencia de otros episodios (re-isquemia, muerte) durante la estancia hospitalaria en los diferentes grupos de pacientes con SCASEST de acuerdo con la concentración de IL-6 al ingreso (**tabla 13-6**).

6.2.1.2.3. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE EPISODIOS INTRAHOSPITALARIOS DE TODA LA COHORTE DE ACUERDO CON LA CONCENTRACIÓN DE IL-6 AL INGRESO.

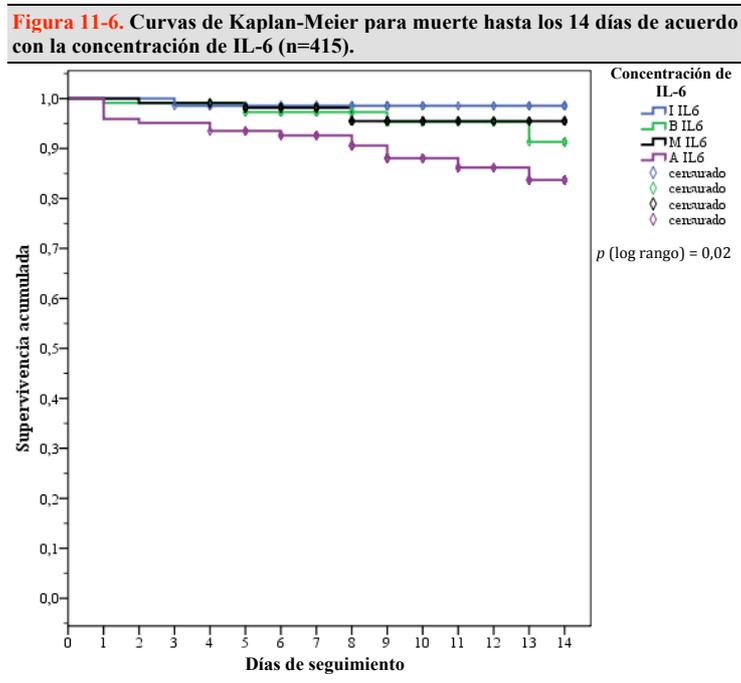
La figura 10-6 muestra la supervivencia acumulada libre de episodios isquémicos de acuerdo con la concentración de IL-6 en el momento del ingreso.

**Figura 10-6.** Curvas de Kaplan-Meier para episodios isquémicos hasta los 14 días de acuerdo con la concentración de IL-6 (n=415).



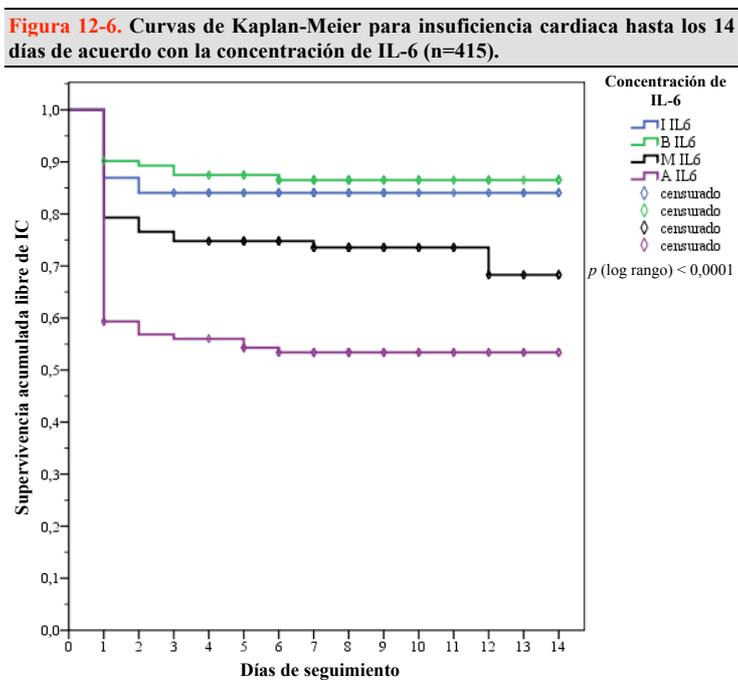
Como puede observarse, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la recurrencia de episodios isquémicos hasta los 14 días de ingreso entre los grupos (grupo I<sub>IL6</sub> 7,8% de episodios, grupo B<sub>IL6</sub> 11,7%, grupo M<sub>IL6</sub> 13,7% y grupo A<sub>IL6</sub> 9,8%;  $p$  log rango = 0,72).

En cuanto a la mortalidad hasta los 14 días, se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos. La figura 11-6 muestra que la curva de supervivencia del grupo  $A_{IL6}$  comienza a separarse de las curvas de los otros tres grupos tempranamente durante la evolución, haciéndose esta separación más notable a partir de la primera semana. De esta forma, la supervivencia acumulada hasta los 14 días fue de 98,6%, 91,3%, 95,5%, y 83,7% para los grupos  $I_{IL6}$ ,  $B_{IL6}$ ,  $M_{IL6}$ , y  $A_{IL6}$ , respectivamente ( $p$  log rango = 0,02).



La figura 12-6 muestra el tiempo de supervivencia libre de IC hasta los 14 días.

Las curvas de supervivencia muestran que la mayoría de los pacientes que presentan IC lo hacen dentro de las primeras 48 hs de evolución, coincidiendo con el episodio coronario agudo, y con una menor frecuencia a partir de los 7 días. Además, se observa claramente como el grupo A<sub>IL6</sub> presenta la menor supervivencia libre de IC hasta los 14 días (53,4%), seguido del grupo M<sub>IL6</sub> (68,3%), mientras que los otros dos grupos se comportan de forma más homogénea (grupo B<sub>IL6</sub> 86,5%, y grupo I<sub>IL6</sub> 84,1%;  $p$  log rango < 0,0001).



6.2.1.3. EVOLUCIÓN INTRAHOSPITALARIA DE TODA LA COHORTE DE ACUERDO CON LA CONCENTRACIÓN DE IL-10 AL INGRESO.

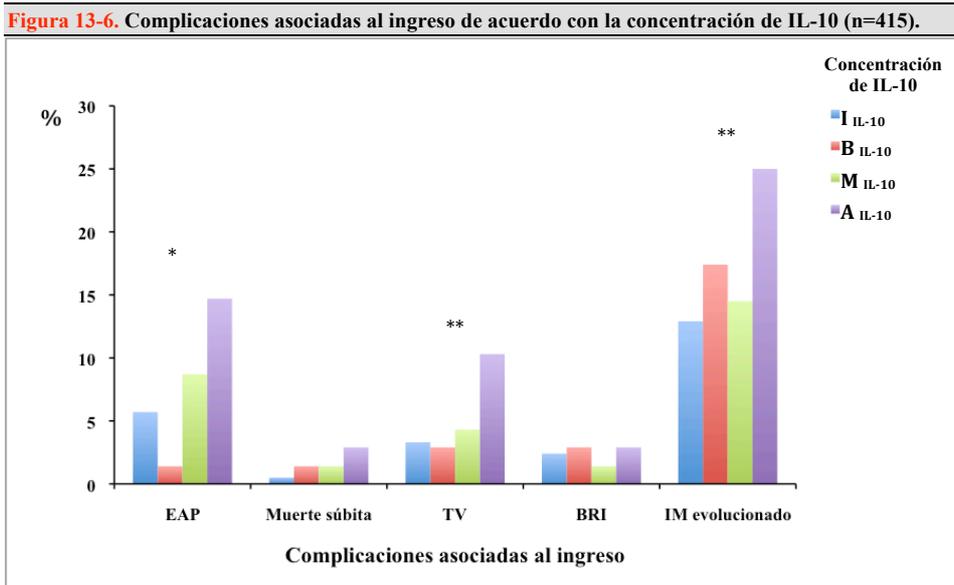
No se encontraron diferencias significativas en la estancia media de los pacientes entre los diferentes grupos de IL-10 (**tabla 14-6**).

**Tabla 14-6. Evolución intrahospitalaria de los pacientes de acuerdo con la concentración de IL-10 al ingreso (n=415).**

	Concentración de IL-10				p
	I <sub>IL10</sub>	B <sub>IL10</sub>	M <sub>IL10</sub>	A <sub>IL10</sub>	
	(n=209)	(0 - 0,94 pg/mL) (n=69)	(0,95 - 3,13 pg/mL) (n=69)	(> 3,13 pg/mL) (n=68)	
Estancia (días)	9,7 (7,1)	8,3 (5,0)	8,3 (4,5)	9,5 (7,0)	0,25
Procedimientos					
Cateterismo	141 (67,5)	44 (63,8)	37 (53,6)	43 (63,2)	0,17
Estudio de función de VI	191 (91,4)	61 (88,4)	61 (88,4)	64 (94,1)	0,81
FEVI (%)	56,1 (12,5)	56,3 (12,5)	55,0 (13,8)	51,0 (11,3)	0,03*
Episodios isquémicos	25 (12,0)	6 (8,7)	5 (7,2)	3 (4,4)	0,05
Re-Infarto	5 (2,4)	2 (2,9)	1 (1,4)	0 (0,0)	0,22
Angina recurrente	21 (10,0)	4 (5,8)	4 (5,8)	3 (4,4)	0,09
Muerte					
Muerte total	11 (5,3)	1 (1,4)	6 (8,7)	9 (13,2)	0,02
Muerte cardíaca	10 (4,8)	1 (1,4)	6 (8,7)	7 (10,3)	0,06
Insuficiencia cardíaca	47 (22,5)	14 (20,3)	19 (27,5)	33 (48,5)	0,0002

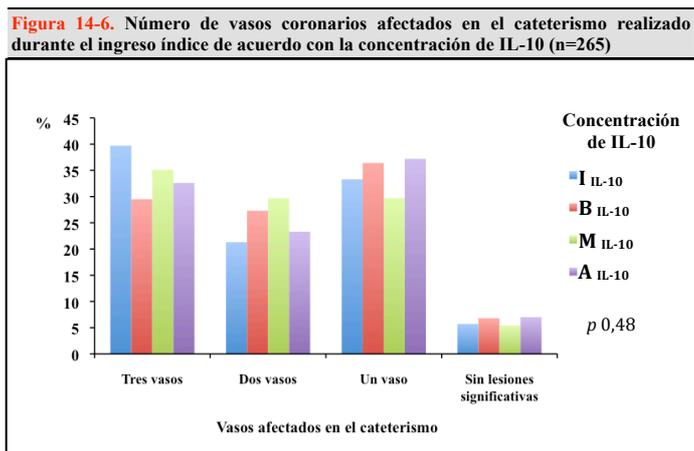
Las variables cuantitativas se presentan como media (DE) y las categóricas como frecuencia (%). El valor p se obtuvo por las pruebas  $\chi^2$  de tendencia lineal (variables categóricas) y ANOVA de una vía (variables cuantitativas).  
\*Pruebas de contraste *post hoc* tras ANOVA: A<sub>IL10</sub> vs I<sub>IL10</sub> p = 0,03.  
Abreviaturas: VI= Ventrículo izquierdo. FEVI= Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Entre los pacientes con concentraciones más elevadas de IL-10 se encontró una mayor proporción de complicaciones asociadas al SCA de ingreso. Como puede observarse en la figura 13-6 el EAP, la TV y el IM evolucionado se asociaron significativamente con las categorías de concentraciones de IL-10 al ingreso.



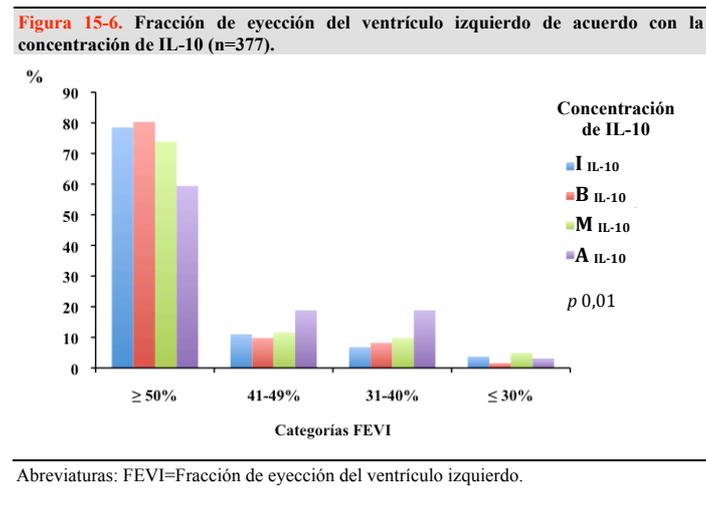
Abreviaturas: EAP= Edema agudo de pulmón. TV=Taquicardia ventricular. BRI= Bloqueo de rama izquierda del haz de His.

En cuanto a los procedimientos realizados, no se encontraron diferencias significativas en el número de cateterismos ni de los estudios de función ventricular entre los grupos de IL-10 (tabla 14-6). La figura 14-6 muestra el número de vasos afectados en el espectro de concentraciones de IL-10. Como puede observarse no se encontraron diferencias significativas entre los grupos.



El estudio de la función ventricular demostró una media de FEVI significativamente menor entre los pacientes con concentraciones más elevadas de IL-10. Los análisis *post hoc* demostraron que la diferencia real se encontraba entre el grupo A<sub>IL10</sub> y el grupo I<sub>IL10</sub> ( $p=0,03$ ; **tabla 14-6**).

La categorización de la FEVI refuerza la afirmación anterior, al demostrar que cerca del 22% de los pacientes del grupo A<sub>IL10</sub> presentaban una FEVI <40%, mientras que en los pacientes del grupo I<sub>IL10</sub> sólo el 10% mostraba una FEVI por debajo de este valor (**figura 15-6**).



El análisis de la aparición de episodios intrahospitalarios mostró una disminución de los episodios isquémicos en los pacientes a medida que aumentó la concentración de IL-10 (**tabla 14-6**). El riesgo relativo de sufrir un episodio isquémico intrahospitalario en los grupos A<sub>IL10</sub>, M<sub>IL10</sub>, y B<sub>IL10</sub> fue de 0,37 (IC95% 0,12 a 1,18), 0,61 (IC95% 0,24 a 1,52), y 0,73 (IC95% 0,31 a 1,70) en relación al grupo I<sub>IL10</sub> ( $p$  para la tendencia=0,05).

Por el contrario, el riesgo de fallecer durante el ingreso hospitalario aumentó progresivamente con la detección de concentraciones de IL-10 más elevadas, encontrándose un RR de fallecer de 2,52 (IC95% 1,10 a 5,81) para el grupo  $A_{IL10}$ , y de 1,65 (IC95% 0,64 a 4,30) para el grupo  $M_{IL10}$ , cuando se los comparó con el grupo  $I_{IL10}$  ( $p$  para la tendencia=0,02) (**tabla 14-6**).

El exceso de riesgo de mortalidad en los grupos mencionados se vió influenciado, probablemente, por el mayor riesgo de IC observado en los pacientes con concentraciones más elevadas de IL-10 (grupo  $A_{IL10}$ , RR=2,16, IC95% 1,52 a 3,07; y grupo  $M_{IL10}$ , RR=1,22, IC95% 0,77 a 1,94, comparado con el grupo  $I_{IL10}$ ;  $p$  para la tendencia=0,0002) (**tabla 14-6**).

#### *6.2.1.3.1. EVOLUCIÓN INTRAHOSPITALARIA DE LOS PACIENTES CON SCACEST DE ACUERDO CON LA CONCENTRACIÓN DE IL-10 AL INGRESO.*

Los pacientes ingresados por SCACEST, divididos de acuerdo con su concentración de IL-10, se comportaron de forma bastante homogénea durante la evolución intrahospitalaria (**tabla 15-6**). De esta forma, no se encontraron diferencias significativas en el tiempo de estancia, en las complicaciones asociadas al ingreso, en la realización de cateterismo, en el número de vasos afectados o la FEVI, así como tampoco en la aparición de episodios isquémicos ni en la necesidad de revascularización.

**Tabla 15-6. Evolución intrahospitalaria de los pacientes con SCACEST de acuerdo con la concentración de IL-10 al ingreso (n=239).**

	Concentración de IL-10				p
	I <sub>IL10</sub> (n=103)	B <sub>IL10</sub> (0 - 0,94 pg/mL) (n=41)	M <sub>IL10</sub> (0,95 - 3,13 pg/mL) (n=47)	A <sub>IL10</sub> (> 3,13 pg/mL) (n=48)	
Estancia (días)	9,7 (5,0)	7,6 (4,1)	9,7 (5,8)	9,0 (4,6)	0,33
Complicaciones asociadas					
EAP	5 (4,9)	0 (0,0)	2 (4,3)	5 (10,4)	0,21
Muerte súbita	1 (1,0)	1 (2,4)	1 (2,1)	2 (4,2)	0,23
TV	4 (3,9)	2 (4,9)	0 (0,0)	7 (14,6)	0,06
IM evolucionado	24 (23,3)	12 (29,3)	8 (17,0)	16 (33,3)	0,45
Procedimientos					
Cateterismo	62 (60,2)	24 (58,5)	24 (51,1)	31 (64,6)	0,97
FEVI (%)	54,3 (14,9)	52,7 (11,7)	52,0 (13,6)	47,1 (10,9)	0,14
Reperusión					
Fibrinólisis	36 (35,0)	19 (46,3)	16 (34,0)	17 (35,4)	0,93
ICP urgente	28 (27,2)	13 (31,7)	15 (31,9)	22 (45,8)	0,04
Revascularización	52 (50,5)	23 (56,1)	21 (44,7)	28 (58,3)	0,64
ICP	48 (46,6)	23 (56,1)	20 (42,6)	26 (54,2)	0,63
CRC	5 (4,9)	0 (0,0)	1 (2,1)	3 (6,3)	0,89
Episodios isquémicos					
Re-Infarto	9 (8,7)	4 (9,8)	4 (8,5)	3 (6,3)	0,64
Re-Infarto	2 (1,9)	1 (2,4)	1 (2,1)	0 (0,0)	0,48
Angina recurrente	7 (6,8)	3 (7,3)	3 (6,4)	3 (6,3)	0,88
Muerte					
Muerte total	5 (4,9)	0 (0,0)	4 (8,5)	6 (12,5)	0,06
Muerte cardíaca	4 (3,9)	0 (0,0)	4 (8,5)	6 (12,5)	0,03
Insuficiencia cardíaca	27 (26,2)	7 (17,1)	13 (27,7)	22 (45,8)	0,03

Las variables cuantitativas se presentan como media (DE) y las categóricas como frecuencia (%). El valor p se obtuvo por las pruebas  $\chi^2$  de tendencia lineal (variables categóricas) y ANOVA de una vía (variables cuantitativas).

Abreviaturas: EAP= Edema agudo de pulmón. TV= Taquicardia ventricular. IM= Infarto de miocardio. FEVI= Fracción de eyección de ventrículo izquierdo. ICP= Intervención coronaria percutánea. CRC= Cirugía de revascularización coronaria.

De la misma forma que lo analizado en la tabla 14-6 para toda la cohorte, en los pacientes con SCACEST y mayores concentraciones de IL-10 se encontró una mayor frecuencia de ICP urgente y de IC. En concreto, en los pacientes del grupo A<sub>IL10</sub> el riesgo de presentar IC durante el ingreso se multiplicó por 1,75 (IC95% 1,12 a 2,73) en relación con los pacientes del grupo I<sub>IL10</sub> (tabla 15-6).

Finalmente, se encontró una tendencia de mayor mortalidad en los grupos con mayor concentración de IL-10 (RR=2,55 y RR=1,73; para los grupos A<sub>IL10</sub> y M<sub>IL10</sub>, respectivamente, comparado con el grupo I<sub>IL10</sub>) que rozó la significación estadística (tabla 15-6).

### 6.2.1.3.2. EVOLUCIÓN INTRAHOSPITALARIA DE LOS PACIENTES CON SCASEST DE ACUERDO CON LA CONCENTRACIÓN DE IL-10 AL INGRESO.

Los pacientes ingresados por SCASEST que se encontraban en los dos grupos con concentración más elevada de IL-10 mostraron una tendencia estadísticamente significativa a presentar EAP asociado al SCA (RR=3,78 para el grupo A<sub>IL10</sub> y RR=2,76 para el grupo M<sub>IL10</sub>,  $p=0,007$ ) (**tabla 16-6**).

**Tabla 16-6.** Evolución intrahospitalaria de los pacientes con SCASEST de acuerdo con la concentración de IL-10 al ingreso (n=176).

	Concentración de IL-10				p
	I <sub>IL10</sub> (n=106)	B <sub>IL10</sub> (0 - 0,94 pg/mL) (n=28)	M <sub>IL10</sub> (0,95 - 3,13 pg/mL) (n=22)	A <sub>IL10</sub> (> 3,13 pg/mL) (n=20)	
Estancia (días)	12,1 (9,7)	10,2 (7,4)	6,9 (2,2)	13,8 (13,1)	0,21
Complicaciones asociadas					
EAP	7 (6,6)	1 (3,6)	4 (18,2)	5 (25,0)	0,007
TV	3 (2,8)	0 (0,0)	3 (13,6)	0 (0,0)	0,56
IM evolucionado	3 (2,8)	0 (0,0)	2 (9,1)	1 (5,0)	0,33
Procedimientos					
Cateterismo	79 (74,5)	20 (71,4)	13 (59,1)	12 (60,0)	0,09
FEVI (%)	57,7 (13,9)	60,4 (16,3)	57,1 (18,2)	58,3 (13,3)	0,89
Revascularización	53 (50,0)	12 (42,9)	6 (27,3)	6 (30,0)	0,02
ICP	32 (30,2)	7 (25,0)	5 (22,7)	5 (25,0)	0,86
ICP urgente	8 (7,5)	1 (3,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,06
CRC	21 (19,8)	6 (21,4)	1 (4,5)	1 (5,0)	0,04
Episodios isquémicos					
Re-Infarto	3 (2,8)	1 (3,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,34
Angina recurrente	14 (13,2)	1 (3,6)	1 (4,5)	0 (0,0)	0,03
Muerte					
Muerte total	6 (5,7)	1 (3,6)	2 (9,1)	3 (15,0)	0,16
Muerte cardíaca	6 (5,7)	1 (3,6)	2 (9,1)	1 (5,0)	0,88
Insuficiencia cardíaca	20 (18,9)	7 (25,0)	6 (27,3)	11 (55,0)	0,002

Las variables cuantitativas se presentan como media (DE) y las categóricas como frecuencia (%). El valor p se obtuvo por las pruebas  $\chi^2$  de tendencia lineal (variables categóricas) y ANOVA de una vía (variables cuantitativas).  
 Abreviaturas: EAP = Edema agudo de pulmón. TV = Taquicardia ventricular. IM = Infarto de miocardio. FEVI = Fracción de eyección de ventrículo izquierdo. ICP = Intervención coronaria percutánea. CRC = Cirugía de revascularización coronaria.

De la misma manera, la aparición de IC durante el ingreso se relacionó con las concentraciones de IL-10. El riesgo relativo de presentar IC fue de 2,92 (IC95% 1,67 a 5,10) para el grupo A<sub>IL10</sub>, de 1,45 (IC95% 0,66 a 3,18) para el grupo M<sub>IL10</sub> y de 1,33 (IC95% 0,62 a 2,81) para el grupo B<sub>IL10</sub>, tomando como referencia el grupo I<sub>IL10</sub> (**tabla 16-6**).

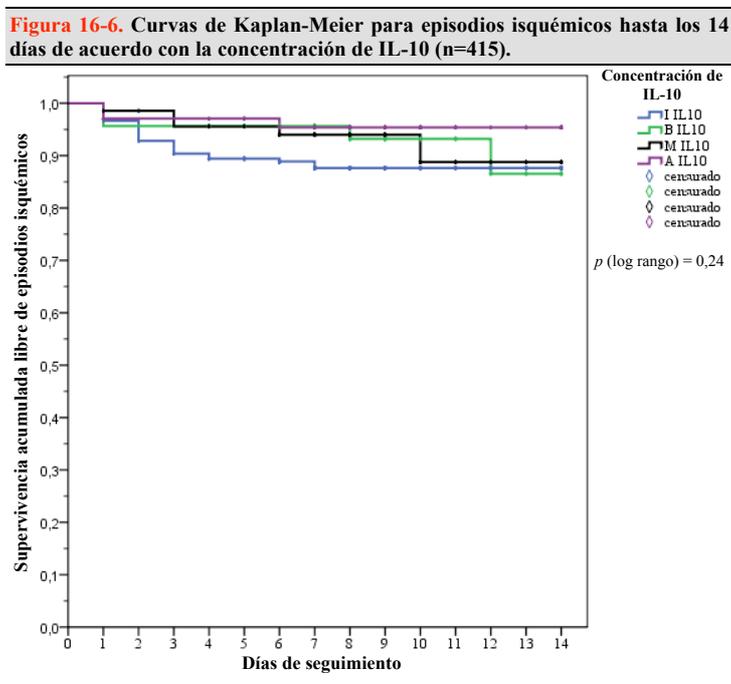
Cuando se consideró la necesidad de revascularización y la recurrencia de episodios isquémicos durante el ingreso en los pacientes con SCASEST el comportamiento fue opuesto a lo sucedido con la IC. La presencia de IL-10 se mostró como protectora, presentando menor necesidad de revascularización los grupos  $A_{IL10}$ ,  $M_{IL10}$ , y  $B_{IL10}$  (RR=0,6; RR=0,55; y RR=0,86, respectivamente) que aquellos pacientes con IL-10 indetectable. Especialmente remarcable resultó el alto porcentaje de CRC en el grupo de pacientes con SCASEST que presentaban concentraciones más bajas de IL-10 al ingreso. Alrededor de un 20% de los pacientes con concentraciones por debajo de 0,94 pg/mL de IL-10 fueron sometidos a CRC, y el 72% de los pacientes con SCASEST que precisaron esta técnica de revascularización durante la hospitalización tenían concentraciones indetectables de IL-10 en el momento del ingreso (**tabla 16-6**).

De forma similar, se observó que los pacientes del grupo  $I_{IL10}$  presentaron de forma estadísticamente significativa una mayor incidencia de episodios isquémicos que los grupos con IL-10 detectable. Es más, de los 19 pacientes con SCASEST que sufrieron la recurrencia de algún episodio isquémico durante la evolución intrahospitalaria, tan sólo uno presentaba una concentración de IL-10 por encima de 0,95 pg/mL (límite inferior del grupo  $M_{IL10}$ ). Ninguno de los pacientes con concentraciones de IL-10 por encima de 3,13 pg/mL presentaron episodios isquémicos recurrentes (**tabla 16-6**).

Finalmente, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con SCASEST de acuerdo con los distintos grupos de IL-10.

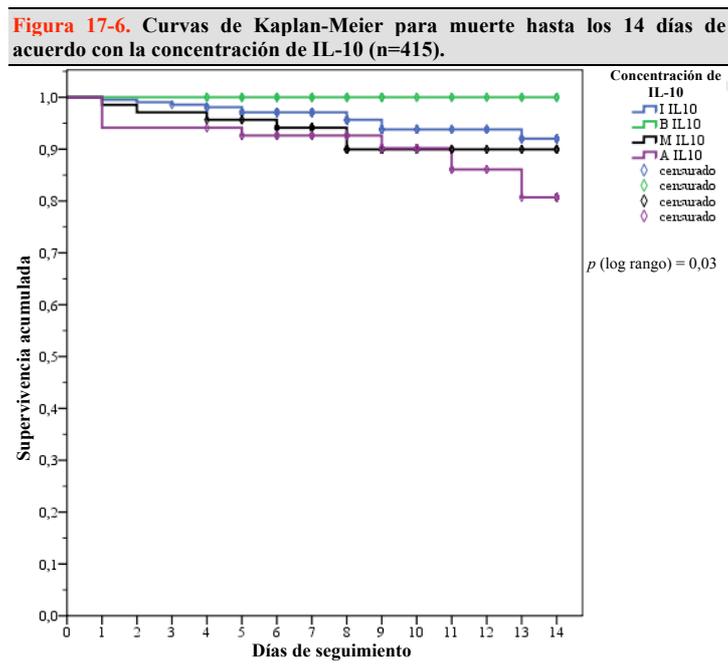
6.2.1.3.3. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE EPISODIOS INTRAHOSPITALARIOS DE TODA LA COHORTE DE ACUERDO CON LA CONCENTRACIÓN DE IL-10 AL INGRESO.

En la figura 16-6 se encuentran las curvas de Kaplan-Meier de supervivencia acumulada libre de recurrencia de episodios isquémicos hasta los 14 días de toda la cohorte, de acuerdo con la concentración de IL-10 al ingreso.



Como puede observarse, a partir de las 48 horas las curvas de los grupos de IL-10 más extremos (I<sub>IL10</sub> y A<sub>IL10</sub>) divergieron hasta el final del tiempo de seguimiento. De esta forma, el 95,4% de los pacientes del grupo A<sub>IL10</sub> permanecieron libres de episodios isquémicos hasta los 14 días, frente al 89%, 87% y 88% de los grupos M<sub>IL10</sub>, B<sub>IL10</sub>, e I<sub>IL10</sub>, respectivamente, aunque dicha diferencia no alcanzó significación estadística.

En cuanto al tiempo de supervivencia propiamente dicho, el grupo B<sub>IL10</sub> presentó la supervivencia acumulada más elevada hasta los 14 días (100%), el grupo I<sub>IL10</sub> y el grupo M<sub>IL10</sub> se comportaron de manera similar (92% y 90%, respectivamente), mientras que el grupo A<sub>IL10</sub> presentó la menor supervivencia acumulada (80,7%), resultando esta diferencia estadísticamente significativa ( $p$  log rango=0,03) (figura 17-6).

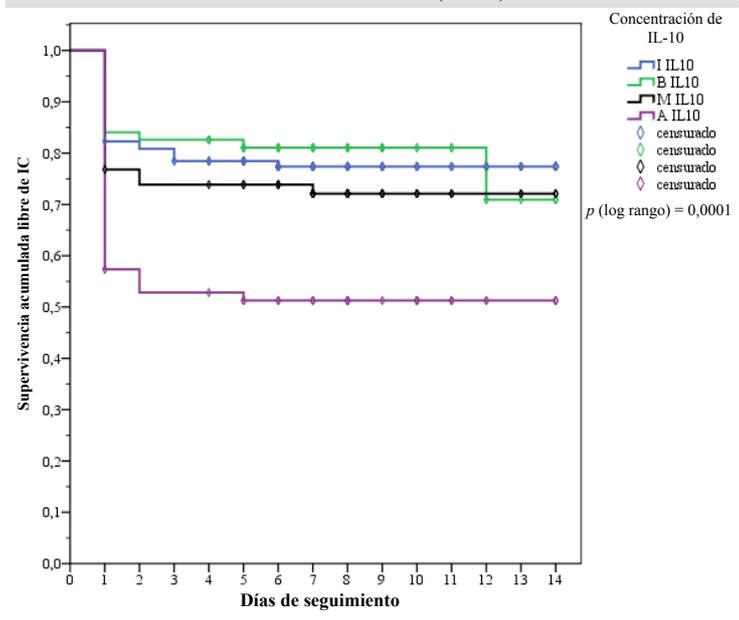


Además, puede observarse que desde el momento del ingreso la curva del grupo A<sub>IL10</sub> comenzó a separarse, con una mortalidad que superó el 5% al final del primer día de evolución de su SCA, haciéndose esta diferencia más notable a partir de la primera semana.

La figura 18-6 muestra las curvas de supervivencia libre de IC de los pacientes de acuerdo con la concentración de IL-10.

En esta figura son destacables dos hechos: *i)* la elevada proporción de IC asociada al episodio agudo dentro de las primeras 48 horas de evolución, alcanzando más de 15% en cada grupo de IL-10 en el momento del ingreso (máximo en el grupo A<sub>IL10</sub> con más de un 40%), y *ii)* la diferencia notable en la supervivencia acumulada libre de IC hasta los 14 días en el grupo A<sub>IL10</sub> (51%) con respecto a los otros tres grupos (I<sub>IL10</sub> 77%, B<sub>IL10</sub> 71%, M<sub>IL10</sub> 72%; *p* log rango = 0,0001).

**Figura 18-6.** Curvas de Kaplan-Meier para insuficiencia cardiaca hasta los 14 días de acuerdo con la concentración de IL-10 (n=415).



#### 6.2.1.4. EVOLUCIÓN INTRAHOSPITALARIA DE TODA LA COHORTE DE ACUERDO CON EL PERFIL PRO-INFLAMATORIO / ANTI-INFLAMATORIO (IL6-IL10) AL INGRESO.

La tabla 17-6 muestra los episodios intrahospitalarios de toda la cohorte, de los pacientes con SCACEST y de los pacientes con SCASEST de acuerdo con la variable IL6-IL10.

Como se explica en material y métodos, los grupos de esta variable se conformaron según los puntos de corte seleccionados, 3,8 pg/mL para IL-6 y 1,9 pg/mL para IL-10, que corresponden a la mediana de aquellos pacientes que tuvieron citocinas detectables.

**Tabla 17-6.** Episodios intrahospitalarios en toda la cohorte y en los subgrupos de SCA de acuerdo con el perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio al ingreso.

	Categorías de IL6 - IL10*				p
	IL-6 < 3,8 pg/mL		IL-6 > 3,8 pg/mL		
	IL10 < 1,9 pg/mL	IL10 > 1,9 pg/mL	IL10 < 1,9 pg/mL	IL10 > 1,9 pg/mL	
<b>Toda la cohorte (n=415)</b>	<b>(n=201)</b>	<b>(n=35)</b>	<b>(n=110)</b>	<b>(n=69)</b>	
Episodios isquémicos	20 (10,0)	1 (2,9)	15 (13,6)	3 (4,3)	0,10
Re-Infarto	4 (2,0)	0 (0,0)	4 (3,6)	0 (0,0)	0,29
Angina recurrente	17 (8,5)	1 (2,9)	11 (10,0)	3 (4,3)	0,36
Muerte					
Muerte total	8 (4,0)	1 (2,9)	8 (7,3)	10 (14,5)	0,02
Muerte cardiaca	7 (3,5)	1 (2,9)	8 (7,3)	8 (11,6)	0,07
Insuficiencia cardiaca	28 (13,9)	12 (34,3)	43 (39,1)	30 (43,5)	< 0,0001
<b>SCACEST (n=239)</b>	<b>(n=109)</b>	<b>(n=24)</b>	<b>(n=55)</b>	<b>(n=51)</b>	
Reperusión					
Fibrinólisis	52 (47,7)	7 (29,2)	12 (21,8)	17 (33,3)	0,008
ICP urgente	32 (29,4)	9 (37,5)	16 (29,1)	21 (41,2)	0,42
Revascularización	57 (52,3)	13 (54,2)	27 (49,1)	27 (52,9)	0,97
ICP	53 (48,6)	13 (54,2)	27 (49,1)	24 (47,1)	0,95
CRC	5 (4,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (7,8)	0,13
Episodios isquémicos	9 (8,3)	1 (4,2)	7 (12,7)	3 (5,9)	0,51
Re-Infarto	1 (0,9)	0 (0,0)	3 (5,5)	0 (0,0)	0,09
Angina recurrente	8 (7,3)	1 (4,2)	4 (7,3)	3 (5,9)	0,94
Muerte					
Muerte total	3 (2,8)	0 (0,0)	5 (9,1)	7 (13,7)	0,02
Muerte cardiaca	2 (1,8)	0 (0,0)	5 (9,1)	7 (13,7)	0,009
Insuficiencia cardiaca	17 (15,6)	8 (33,3)	23 (41,8)	21 (41,2)	0,0004
<b>SCASEST (n=176)</b>	<b>(n=92)</b>	<b>(n=11)</b>	<b>(n=55)</b>	<b>(n=18)</b>	
Revascularización	44 (47,8)	3 (27,3)	24 (43,6)	6 (33,3)	0,45
ICP	27 (29,3)	3 (27,3)	14 (25,5)	5 (27,8)	0,97
ICP urgente	5 (5,4)	0 (0,0)	4 (7,3)	0 (0,0)	0,55
CRC	17 (18,5)	0 (0,0)	11 (20,0)	1 (5,6)	0,21
Episodios isquémicos	11 (12,0)	0 (0,0)	8 (14,5)	0 (0,0)	0,22
Re-Infarto	3 (3,3)	0 (0,0)	1 (1,8)	0 (0,0)	0,77
Angina recurrente	9 (9,8)	0 (0,0)	7 (12,7)	0 (0,0)	0,28
Muerte					
Muerte total	5 (5,4)	1 (9,1)	3 (5,5)	3 (16,7)	0,35
Muerte cardiaca	5 (5,4)	1 (9,1)	3 (5,5)	1 (5,6)	0,97
Insuficiencia cardiaca	11 (12,0)	4 (36,4)	20 (36,4)	9 (50,0)	0,0003

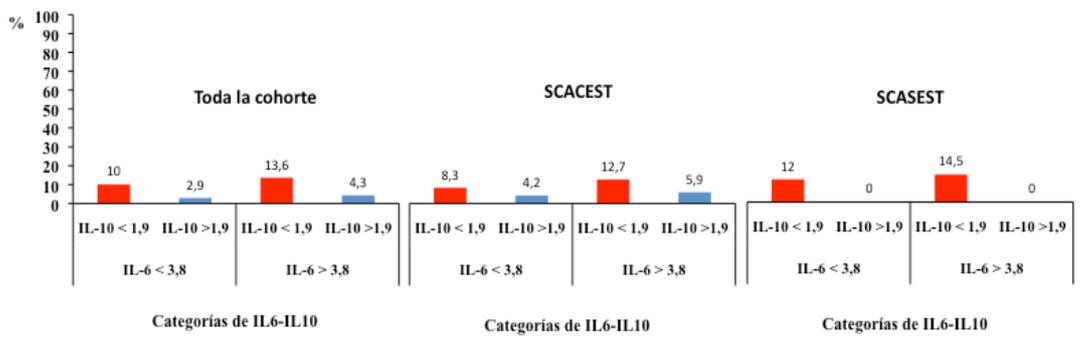
Las variables se presentan como frecuencia (%). El valor p se obtuvo por la prueba de  $\chi^2$ .

\*Como punto de corte se utilizó la mediana de los pacientes que tenían interleucinas detectables; IL-6 = 3,8 pg/mL, IL-10 = 1,9 pg/mL. Abreviaturas: ICP= Intervención coronaria percutánea. CRC= Cirugía de revascularización coronaria.

6.2.1.4.1. EPISODIOS ISQUÉMICOS INTRAHOSPITALARIOS Y PERFIL PRO-INFLAMATORIO / ANTI-INFLAMATORIO DE TODA LA COHORTE.

En cuanto a la recurrencia de episodios isquémicos intrahospitalarios es destacable que, tanto en los pacientes con una situación inflamatoria más importante (IL-6 >3,8 pg/mL) así como en los pacientes con menor respuesta inflamatoria (IL-6 < 3,8 pg/mL), la elevación de la IL-10 por encima de 1,9 pg/mL se asoció de manera no significativa con menos episodios isquémicos intrahospitalarios, no sólo en el total de la cohorte de SCA, sino también al estratificar por subgrupos de SCA (tabla 17-6 y figura 19-6).

**Figura 19-6.** Episodios isquémicos en los pacientes del estudio durante el ingreso de acuerdo con el perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio.



#### 6.2.1.4.2. MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA Y PERFIL PRO-INFLAMATORIO / ANTI-INFLAMATORIO.

Al analizar la mortalidad intrahospitalaria de toda la cohorte y de los pacientes con SCACEST se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de acuerdo con su perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio. De esta forma, entre los pacientes con un grado de inflamación bajo, representado por aquellos con IL-6 por debajo de 3,8 pg/mL, la presencia de concentraciones elevadas de IL-10 se asociaron con menor mortalidad. Por el contrario, en los pacientes con concentraciones altas de IL-6, la elevación simultánea de IL-10 en el momento del ingreso fue un marcador de mayor riesgo de mortalidad (**tabla 17-6**).

En los pacientes con SCASEST no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la mortalidad entre los subgrupos, aunque en este caso los resultados deben tomarse con cautela debido a que en algunos grupos el número de sujetos es bajo.

La tabla 18-6 muestra las variables relacionadas con la mortalidad intrahospitalaria para toda la cohorte. Puede observarse que el perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio se relacionó con la mortalidad intrahospitalaria en el análisis univariante ( $p=0,004$ ). Sin embargo, en el análisis multivariante, el ajuste por otros factores relacionados con la mortalidad intrahospitalaria desplazó el riesgo de mortalidad observado en relación con la variable IL6-IL10 a un nivel no significativo. Las variables que predijeron de forma independiente la mortalidad durante el ingreso fueron la presencia de TV (OR 5,9, IC95% 1,6-22,6), la aparición de IC durante el ingreso (OR 6,6, IC95% 2,5-17,2), y la concentración de hemoglobina (OR 0,7, IC95% 0,6-0,9).

**Tabla 18-6. Variables relacionadas con mortalidad durante la evolución intrahospitalaria (n=415).**

	Muerte intrahospitalaria		p
	No (n=388)	Si (n=27)	
Edad > 65 años	308 (79,4)	26 (96,3)	0,03
Sexo femenino	112 (28,9)	8 (29,6)	0,93
Antecedentes			
HTA	230 (59,3)	15 (55,6)	0,70
Diabetes mellitus	106 (27,3)	7 (25,9)	0,88
Dislipemia	168 (43,3)	7 (25,9)	0,08
Tabaquismo	107 (27,6)	6 (22,2)	0,55
Antecedente familiar de cardiopatía isquémica	48 (12,4)	1 (3,7)	0,23
Obesidad (IMC > 30)	95 (25,3)	4 (23,5)	0,87
Otra enfermedad aterosclerótica (EVC y/o EVP)	33 (8,5)	5 (18,5)	0,08
Cardiopatía isquémica	102 (26,3)	4 (14,8)	0,25
Insuficiencia cardíaca	9 (2,3)	0 (0,0)	1,00
Revascularización previa (ICP y/o CRC)	29 (7,5)	1 (3,7)	0,46
SCA al ingreso			
SCASEST	164 (42,3)	12 (44,4)	0,82
SCACEST	224 (57,7)	15 (55,6)	0,82
Infarto anterior	81 (20,9)	6 (22,2)	0,87
Complicaciones asociadas al ingreso			
EAP	21 (5,4)	8 (29,6)	< 0,0001
Muerte súbita	5 (1,3)	0 (0,0)	0,55
TV	13 (3,4)	6 (22,2)	< 0,0001
IM evolucionado	60 (15,5)	6 (22,2)	0,35
Procedimientos intrahospitalarios			
ICP	157 (40,5)	9 (33,3)	0,46
CRC	36 (9,3)	2 (7,4)	1,00
Episodios intrahospitalarios			
Episodios isquémicos	38 (9,8)	1 (3,7)	0,50
Insuficiencia cardíaca	94 (24,2)	19 (70,4)	< 0,0001
Situación hemodinámica al ingreso			
TAS < 100 mmHg	15 (3,9)	6 (22,2)	< 0,0001
TAD < 60 mmHg	22 (5,7)	6 (22,2)	0,0009
FC > 100 lpm	24 (6,2)	5 (18,5)	0,015
Datos de laboratorio			
PCR > 1 mg/dL	128 (33,3)	13 (54,2)	0,037
Glucemia (mg/dL)	161,4 (75,5)	191,4 (81,1)	0,05
Creatinina (mg/dL)	1,0 (0,3)	1,2 (0,4)	0,02
Hemoglobina (g/L)	14,1 (1,7)	12,9 (1,9)	0,001
Leucocitos (x 10 <sup>3</sup> /mL)	9,4 (3,0)	10,4 (2,9)	0,10
Plaquetas (x 10 <sup>3</sup> /mL)	218,5 (76,7)	224,7 (76,8)	0,69
Troponina I máxima (ng/mL)	38,7 (69,0)	53,6 (106,0)	0,30
Categorías de IL6 - IL10 al ingreso*			0,004
IL6 < 3,8 pg/mL - IL10 < 1,9 pg/mL	193 (49,7)	8 (29,6)	
IL6 < 3,8 pg/mL - IL10 > 1,9 pg/mL	34 (8,8)	1 (3,7)	
IL6 > 3,8 pg/mL - IL10 < 1,9 pg/mL	102 (26,3)	8 (29,6)	
IL6 > 3,8 pg/mL - IL10 > 1,9 pg/mL	59 (15,2)	10 (37,0)	

Las variables categóricas se presentan como frecuencia (%) y las variables cuantitativas como media (DE). El valor p se obtuvo por las pruebas de  $\chi^2$  (variables categóricas) y T de Student (variables cuantitativas).

\*Como punto de corte se utilizó la mediana de los pacientes que tenían interleucinas detectables; IL6 = 3,8 pg/mL, IL10 = 1,9 pg/mL.

Abreviaturas: HTA= Hipertensión arterial. IMC= Índice de masa corporal. EVC= Enfermedad vasculo-cerebral. EVP= Enfermedad vascular periférica. ICP= Intervención coronaria percutánea. CRC= Cirugía de revascularización coronaria. SCA= Síndrome coronario agudo. SCACEST= Síndrome coronario agudo con elevación de ST. SCASEST= Síndrome coronario agudo sin elevación de ST. EAP= Edema agudo de pulmón. TV= Taquicardia ventricular. IM= Infarto de miocardio. TAS= Tensión arterial sistólica. TAD= Tensión arterial diastólica. FC= Frecuencia cardíaca. PCR= Proteína C reactiva. IL6= Interleucina-6. IL10= Interleucina-10.

#### 6.2.1.4.3. INSUFICIENCIA CARDIACA INTRAHOSPITALARIA Y PERFIL PRO-INFLAMATORIO / ANTI-INFLAMATORIO.

En el total de la cohorte, para una misma situación inflamatoria de base, la elevación asociada de IL-10 fue un factor predictivo de mayor riesgo de IC (**tabla 17-6**). Al comparar con el grupo de IL-6 baja e IL-10 baja (grupo de referencia), el riesgo relativo de presentar IC durante la evolución intrahospitalaria fue de 2,46 (IC95% 1,39 a 4,37) para el grupo de IL-6 baja e IL-10 elevada, de 2,81 (IC95% 1,85 a 4,25) para los pacientes con elevación solo de la IL-6, y de 3,12 (IC95% 2,02 a 4,83) para los pacientes con elevación de ambas citocinas.

Los pacientes con SCASEST mostraron un comportamiento similar, es decir para una misma situación inflamatoria, aquellos con concentración de IL-10 por encima de 1,9 pg/mL tuvieron mayor riesgo de presentar IC que los que tenían concentraciones bajas de IL-10. Los pacientes con SCASEST con IL-6 baja e IL-10 elevada tuvieron 3 veces más riesgo de IC que el grupo de referencia (ambas citocinas bajas), mientras que la elevación de ambas citocinas por encima del punto de corte se asoció con un 37% de mayor riesgo de IC que la elevación aislada de IL-6 (**tabla 17-6**).

Finalmente, en los pacientes con SCACEST, todos los grupos con elevación de citocinas mostraron un mayor riesgo de presentar IC comparado con el grupo de referencia (ambas citocinas por debajo del punto de corte) (**tabla 17-6**). Los grupos con elevación de IL-6 mostraron un riesgo relativo de 2,64 (IC95% 1,53 a 4,56) cuando se asoció IL-10 elevada, y de 2,68 (IC95% 1,57 a 4,59) cuando no lo hizo, comparado con el grupo de referencia. De esta forma, la IL-10 no marcó diferencias entre los pacientes con SCACEST con mayor perfil inflamatorio ( $IL-6 > 3,9$  pg/mL) en el riesgo de IC intrahospitalaria. Sin embargo, en los

pacientes con IL-6 baja, una elevación de IL-10 si se asoció con mayor riesgo de IC (RR= 2,14; IC95% 1,05 a 4,37) comparado con el grupo de referencia.

La tabla 19-6 muestra los resultados del análisis univariante de los factores asociados con la presentación de IC intrahospitalaria. El análisis de regresión logística múltiple realizado tras introducir las variables asociadas con la aparición de IC intrahospitalaria con un valor de  $p < 0,10$  en el análisis univariante, reveló que la variable IL6-IL-10 se mantuvo como un factor predictivo independiente y estadísticamente significativo de la presentación de IC durante el ingreso.

Como puede observarse en la tabla 20-6, tras el ajuste por el resto de los factores potencialmente asociados con el riesgo de IC, el riesgo de presentar esta complicación durante el ingreso se mantuvo en los grupos de IL-6 elevada e IL-10 elevada (OR= 2,82; IC95% 1,39 a 5,71) y de IL-6 elevada e IL10 baja (OR=2,92; IC95% 1,58 a 5,42) en relación con el grupo de referencia (grupo con ambas citocinas por debajo del punto de corte). Sin embargo, el grupo de IL-6 baja e IL-10 elevada no presentó diferencias significativa con el grupo de referencia.

**Tabla 19-6. Variables relacionadas con la presentación de insuficiencia cardíaca durante la evolución intrahospitalaria.**

	Insuficiencia cardíaca durante el ingreso		p
	No (n=302)	Si (n=113)	
Edad > 65 años	232 (76,8)	102 (90,3)	0,002
Sexo femenino	75 (24,8)	45 (39,8)	0,003
<b>Antecedentes</b>			
HTA	169 (56,0)	76 (67,3)	0,04
Diabetes	65 (21,5)	48 (42,5)	< 0,0001
Dislipemia	133 (44,0)	42 (37,2)	0,21
Tabaquismo	88 (29,1)	25 (22,1)	0,15
Antecedente familiar de CI	41 (13,6)	8 (7,1)	0,07
Obesidad (IMC > 30)	75 (26,0)	24 (23,1)	0,55
Cardiopatía isquémica	77 (25,5)	29 (25,7)	0,97
Insuficiencia cardíaca	4 (1,3)	5 (4,4)	0,07
Revascularización previa (ICP y/o CRC)	23 (7,6)	7 (6,2)	0,62
<b>SCA al ingreso</b>			
SCASEST	132 (43,7)	44 (38,9)	0,37
SCACEST	170 (56,3)	69 (61,1)	0,38
Infarto anterior	55 (18,2)	32 (28,3)	0,02
<b>Complicaciones asociadas al ingreso</b>			
Muerte súbita	5 (1,7)	0 (0,0)	0,33
Taquicardia ventricular	11 (3,6)	8 (7,1)	0,14
Infarto evolucionado	35 (11,6)	31 (27,4)	< 0,0001
<b>Situación hemodinámica al ingreso</b>			
TAS < 100 mmHg	10 (3,3)	11 (9,7)	0,008
TAD < 60 mmHg	16 (5,3)	12 (10,6)	0,06
FC > 100 lpm	12 (4,0)	17 (15,0)	< 0,0001
<b>Datos de laboratorio</b>			
PCR > 1 mg/dL	85 (28,6)	56 (50,5)	< 0,0001
Glucemia (mg/dL)	153 (65)	191 (95)	0,0001
Creatinina (mg/dL)	1,0 (0,3)	1,1 (0,4)	0,07
Hemoglobina (g/L)	14,2 (1,7)	13,5 (1,9)	0,0004
Leucocitos (x 10 <sup>3</sup> /mL)	9,0 (2,7)	10,6 (3,4)	< 0,0001
CKMB máxima (ng/mL)	59,5 (78,2)	107,3 (235,9)	0,04
Troponina I máxima (ng/mL)	33,7 (59,9)	55,8 (95,8)	0,03
<b>Categorías de IL6 - IL10 al ingreso*</b>			
IL6 < 3,8 pg/mL - IL10 < 1,9 pg/mL	173 (57,3)	28 (24,8)	< 0,0001
IL6 < 3,8 pg/mL - IL10 > 1,9 pg/mL	23 (7,6)	12 (10,6)	
IL6 > 3,8 pg/mL - IL10 < 1,9 pg/mL	67 (22,2)	43 (38,1)	
IL6 > 3,8 pg/mL - IL10 > 1,9 pg/mL	39 (12,9)	30 (26,5)	

Las variables categóricas se presentan como frecuencia (%) y las variables cuantitativas como media (DE). El valor *p* se obtuvo por las pruebas de  $\chi^2$  (variables categóricas) y T de Student (variables cuantitativas).

\*Como punto de corte se utilizó la mediana de los pacientes que tenían interleucinas detectables; IL-6 = 3,8 pg/mL, IL-10 = 1,9 pg/mL.

Abreviaturas: HTA= Hipertensión arterial. CI= Cardiopatía isquémica. IMC= Índice de masa corporal. ICP= Intervención coronaria percutánea. CRC= Cirugía de revascularización coronaria. SCA= Síndrome coronario agudo. SCACEST= Síndrome coronario agudo con elevación de ST. SCASEST= Síndrome coronario agudo sin elevación de ST. TAS= Tensión arterial sistólica. TAD= Tensión arterial diastólica. FC= Frecuencia cardíaca. PCR= Proteína C reactiva. CKMB= Fracción MB de la creatina-kinasa. IL6= Interleucina-6. IL10= Interleucina-10

Adicionalmente, la edad > 65 años, el sexo femenino, el antecedente de DM, la frecuencia cardíaca y el recuento leucocitario en el momento del ingreso, y la concentración máxima de troponina alcanzada durante la evolución intrahospitalaria, también fueron factores predictivos independientes de aparición de IC durante el ingreso.

**Tabla 20-6. Factores asociados con la presentación de insuficiencia cardíaca durante el ingreso en el análisis multivariante.**

VARIABLES INCLUIDAS EN EL MODELO	OR	(IC95%)	p
Edad > 65 años	2,39	(1,10 - 5,19)	0,03
Sexo femenino	1,76	(1,02 - 3,02)	0,04
Diabetes mellitus	2,42	(1,40 - 4,19)	0,001
Infarto evolucionado	1,82	(0,95 - 3,47)	0,07
FC > 100 lpm*	3,20	(1,33 - 7,67)	0,009
Troponina I máxima (ng/mL) †	1,005	(1,001 - 1,008)	0,006
Leucocitos (x 1000/mL)*	1,13	(1,04 - 1,23)	0,005
IL6-IL10 * ‡			
IL6 < 3,8 pg/mL - IL10 < 1,9 pg/mL	1		
IL6 < 3,8 pg/mL - IL10 > 1,9 pg/mL	1,34	(0,54 - 3,36)	0,53
IL6 > 3,8 pg/mL - IL10 < 1,9 pg/mL	2,92	(1,58 - 5,42)	0,001
IL6 > 3,8 pg/mL - IL10 > 1,9 pg/mL	2,82	(1,39 - 5,71)	0,004

\* Se refieren al momento del ingreso.  
† Pico de troponina I alcanzado en determinaciones seriadas durante el ingreso.  
‡ Como punto de corte se utilizó la mediana de los pacientes que tenían interleucinas detectables, IL-6 = 3,8 pg/mL, IL-10 = 1,9 pg/mL.  
El análisis multivariante de regresión logística binaria se realizó con el método paso a paso hacia atrás.  
Abreviaturas: OR= Odds ratio. IC95%= Intervalo de confianza del 95%. FC= Frecuencia cardíaca. IL6= Interleucina 6. IL10= Interleucina 10.

#### 6.2.1.4.4. REPERFUSIÓN /REVASCLARIZACIÓN Y PERFIL PRO-INFLAMATORIO /ANTI-INFLAMATORIO.

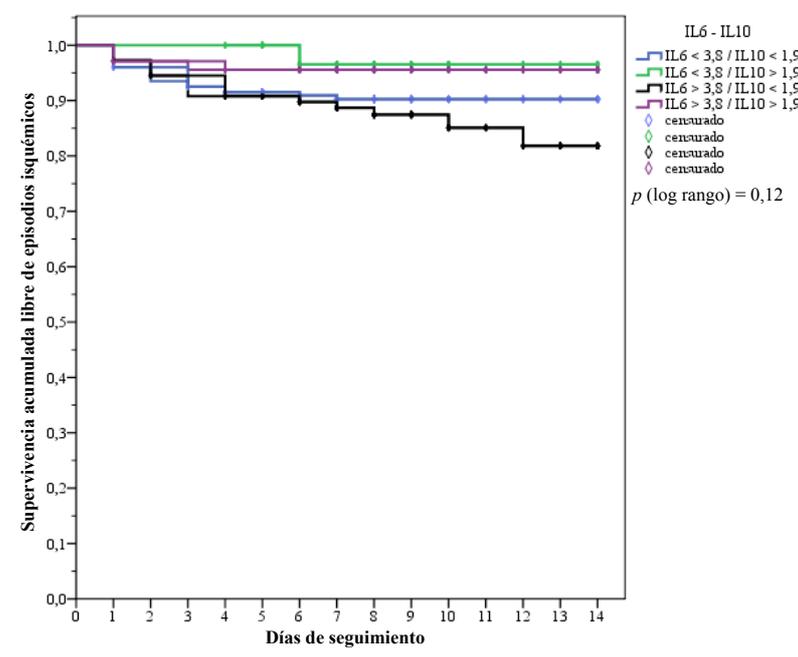
En cuanto a las técnicas de reperfusión / revascularización en los pacientes con SCACEST, aquellos con concentraciones bajas de ambas citocinas fueron los que tuvieron más probabilidad de ser sometidos a reperfusión farmacológica, probablemente en relación con la mayor frecuencia de IM evolucionado en los grupos con concentraciones de citocinas más elevadas, lo que imposibilitó la realización de este procedimiento (**tabla 17-6, figura 7-6 y figura 13-6**).

Entre los pacientes con SCASEST no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las técnicas de revascularización utilizadas de acuerdo con el perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio al ingreso. Sin embargo, al igual que para los episodios isquémicos intrahospitalarios, el riesgo de precisar revascularización fue menor en aquellos con IL-10 elevada, ya sea con IL-6 alta o con IL-6 baja (**tabla 17-6**).

6.2.1.4.5. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE EPISODIOS INTRAHOSPITALARIOS DE TODA LA COHORTE DE ACUERDO CON EL PERFIL PRO-INFLAMATORIO / ANTI-INFLAMATORIO AL INGRESO.

El análisis de supervivencia acumulada libre de episodios isquémicos hasta los 14 días realizado de acuerdo con el perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $p$  log rango=0,12). Sin embargo, como muestra la figura 20-6, los grupos con IL-10 elevada fueron los que presentaron un menor riesgo de episodios isquémicos hasta los 14 días (< 5% hasta los 14 días).

**Figura 20-6.** Curvas de Kaplan-Meier para episodios isquémicos hasta los 14 días de acuerdo con el perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio (n=415).

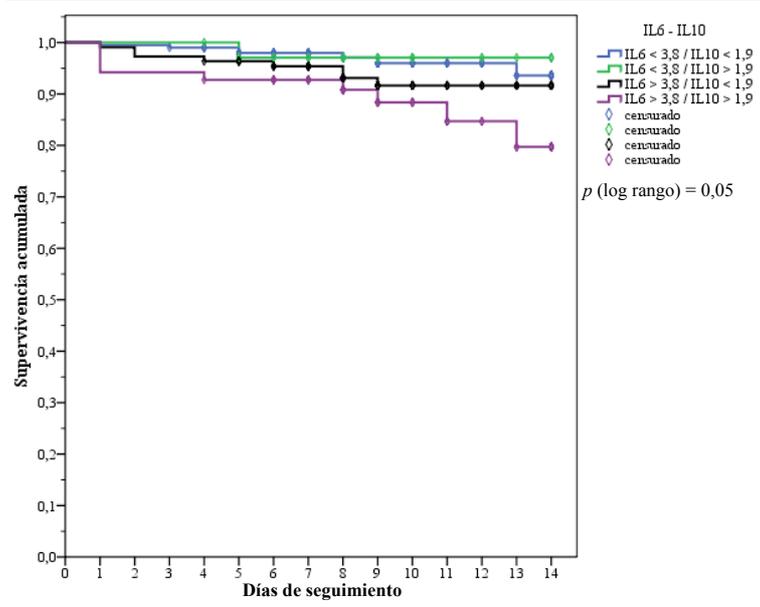


El grupo con menor supervivencia acumulada libre de episodios isquémicos fue el de IL-6 elevada e IL-10 baja (81,8%), que presentó una curva progresivamente descendente

desde los primeros días de evolución intrahospitalaria hasta los 14 días de seguimiento. Tras este grupo se encontró el de IL-6 baja e IL-10 baja (90,3% de supervivencia acumulada libre de re-isquemia) que inicialmente acompañó al grupo anterior hasta los 6 días, mostrando una estabilización posterior (**figura 20-6**).

La figura 21-6 muestra las curvas de Kaplan-Meier de supervivencia acumulada hasta los 14 días de los grupos según su perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio.

**Figura 21-6.** Curvas de Kaplan-Meier para muerte hasta los 14 días de acuerdo con el perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio (n=415).



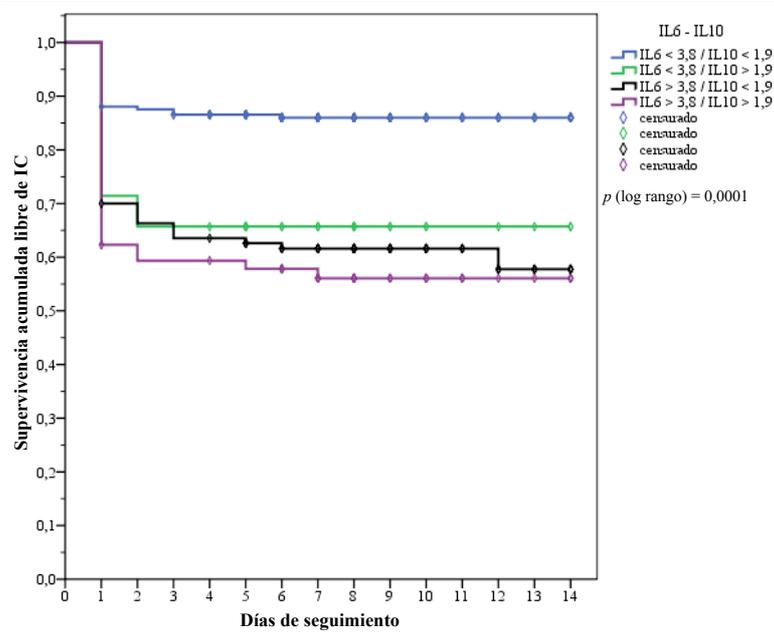
Como puede observarse, los grupos de pacientes con una situación inflamatoria más importante fueron los que presentaron la menor supervivencia acumulada para el tiempo de seguimiento. Entre estos, aquellos con concentraciones elevadas de ambas citocinas se diferenciaron claramente del resto, alcanzando la menor supervivencia acumulada hasta los 14 días (79,7%). Además, puede afirmarse que la mortalidad asociada a este grupo fue elevada

desde el primer día, prácticamente igualando o incluso superando a la mortalidad final alcanzada por el resto de los grupos tras 14 días de seguimiento ( $p$  log rango 0,05).

Finalmente, como ya se comentó previamente, el comportamiento de la mortalidad en los pacientes con IL-10 elevada fue diferente de acuerdo al perfil pro-inflamatorio subyacente. En los pacientes con una situación inflamatoria mayor, la IL-10 se asoció a un mayor riesgo de mortalidad hasta los 14 días, mientras que ocurrió lo contrario en aquellos con una IL-6 por debajo del punto de corte.

En cuanto a la aparición de IC hasta los 14 días, se encontraron diferencias significativas entre los grupos de acuerdo con el perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio ( $p$  log rango  $< 0,0001$ ) (figura 22-6).

**Figura 22-6.** Curvas de Kaplan-Meier para insuficiencia cardiaca hasta los 14 días de acuerdo con el perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio (n=415).



En la figura 22-6 son destacables varios puntos: *i)* a primera vista se puede afirmar que hubo un grupo con un comportamiento diferente al de los demás en cuanto a la supervivencia acumulada libre de IC al final de los 14 días (grupo de IL-6 baja e IL-10 baja, 86%, y el resto <65%); *ii)* la gran mayoría de los casos de IC se presentaron dentro de las primeras 48 horas del episodio coronario agudo en todos los grupos; *iii)* hubo un comportamiento diferente entre los grupos a partir del tercer día de seguimiento; mientras que los grupos con IL-6 baja mostraron una estabilización hasta el final del seguimiento, los grupos de IL-6 alta continuaron presentando nuevos casos de IC más allá de las 48 horas; *iv)* en el grupo con mayor perfil pro-inflamatorio (IL-6 > 3,8 pg/mL), los pacientes con IL-10 baja, que inicialmente habían partido con un riesgo de IC similar a la de aquellos con IL-6 baja e IL-10 elevada (aproximadamente un 30%), alcanzaron prácticamente la misma supervivencia acumulada libre de IC que el grupo de pacientes con IL-10 elevada (57,8% y 56,1%).

## 6.2.2. SEGUIMIENTO EXTRAHOSPITALARIO.

### 6.2.2.1. EVOLUCIÓN EXTRAHOSPITALARIA DE TODA LA COHORTE DE ACUERDO AL TIPO DE SCA.

Durante el tiempo de seguimiento extrahospitalario, no se encontraron diferencias significativas en cuanto al tiempo de seguimiento, número de vasos afectados en el cateterismo, necesidad de revascularización y aparición de muerte e IC entre los grupos de SCA (**tabla 21-6**). Por el contrario, el grupo de SCASEST presentó un incremento del riesgo de repetir episodios isquémicos con respecto al grupo de SCACEST (RR=1,78, IC 95% 1,03 a 3,08;  $p = 0,03$ ), atribuible principalmente a una incidencia significativamente superior de IM. Además, se encontró una mayor proporción de cateterismo entre los pacientes con SCASEST, aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística ( $p=0,07$ ).

**Tabla 21-6. Evolución extrahospitalaria de los pacientes de acuerdo con el tipo de síndrome coronario agudo.**

	Total de pacientes (n=363)	SCACEST (n=210)	SCASEST (n=153)	<i>p</i>
Seguimiento (meses)	16,6 (6,7)	16,9 (6,5)	16,2 (7,1)	0,35
Procedimientos				
Cateterismo	46 (12,7)	21 (10,0)	25 (16,3)	0,07
Número de vasos afectados				0,49
Tres vasos	12 (26,1)	3 (14,3)	9 (36,0)	
Dos vasos	16 (34,8)	7 (33,3)	9 (36,0)	
Un vaso	10 (21,7)	7 (33,3)	3 (12,0)	
Sin lesiones significativas	5 (10,9)	2 (9,5)	3 (12,0)	
Desconocido	3 (6,5)	2 (9,5)	1 (4,0)	
Revascularización	40 (11,0)	22 (10,5)	18 (11,8)	0,70
ICP	31 (8,5)	17 (8,1)	14 (9,2)	0,72
CRC	12 (3,3)	7 (3,3)	5 (3,3)	0,97
Episodios isquémicos	46 (12,7)	20 (9,5)	26 (17,0)	0,03
Infarto	31 (8,5)	12 (5,7)	19 (12,4)	0,02
Angina inestable	16 (4,4)	8 (3,8)	8 (5,2)	0,52
Muerte				
Muerte total	23 (6,3)	11 (5,2)	12 (7,8)	0,31
Muerte cardiaca	11 (3,0)	5 (2,4)	6 (3,9)	0,40
Insuficiencia cardiaca	30 (8,3)	16 (7,6)	14 (9,2)	0,60

Las variable seguimiento se presenta como media (DE) y las variables categóricas como frecuencia (%). El valor *p* se obtuvo por las pruebas T de Student (variable seguimiento) y  $\chi^2$  (variables categóricas).

Abreviaturas: SCACEST= Síndrome coronario agudo con elevación de ST. SCASEST= Síndrome coronario agudo sin elevación de ST. ICP= Intervención coronaria percutánea. CRC= Cirugía de revascularización coronaria.

### 6.2.2.2. EVOLUCIÓN EXTRAHOSPITALARIA DE TODA LA COHORTE DE ACUERDO CON LA CONCENTRACIÓN DE IL-6 AL INGRESO.

En el presente estudio la concentración de IL-6 encontrada en el momento del ingreso índice no se comportó como un factor predictivo de nuevos episodios cardiacos durante la fase extrahospitalaria.

Como puede observarse en la tabla 22-6, no se encontraron diferencias significativas en el número de procedimientos de revascularización, en los episodios isquémicos, en la mortalidad y en la aparición de IC entre los grupos de IL-6 durante la evolución extrahospitalaria.

**Tabla 22-6.** Evolución extrahospitalaria de los pacientes de acuerdo con la concentración de IL-6 al ingreso (n=363).

	Concentración de IL-6				<i>p</i>
	I <sub>IL6</sub> (n=63)	B <sub>IL6</sub> (0 - 1,91 pg/mL) (n=100)	M <sub>IL6</sub> (1,92 - 6,55 pg/mL) (n=102)	A <sub>IL6</sub> (> 6,55 pg/mL) (n=98)	
Seguimiento (meses)	17,6 (6,1)	15,8 (7,3)	15,9 (6,5)	17,4 (6,7)	0,16
Procedimientos					
Cateterismo	6 (9,5)	17 (17,0)	11 (10,8)	12 (12,2)	0,91
Revascularización	5 (7,9)	17 (17,0)	12 (11,8)	6 (6,1)	0,27
ICP	5 (7,9)	13 (13,0)	8 (7,8)	5 (5,1)	0,21
CRC	0 (0,0)	5 (5,0)	4 (3,9)	3 (3,1)	0,54
Episodios isquémicos	6 (9,5)	18 (18,0)	13 (12,7)	9 (9,2)	0,48
Infarto	5 (7,9)	14 (14,0)	6 (5,9)	6 (6,1)	0,21
Angina inestable	1 (1,6)	5 (5,0)	7 (6,9)	3 (3,1)	0,69
Muerte					
Muerte total	2 (3,2)	6 (6,0)	6 (5,9)	9 (9,2)	0,15
Muerte cardiaca	1 (1,6)	4 (4,0)	3 (2,9)	3 (3,1)	0,80
Insuficiencia cardiaca	4 (6,3)	10 (10,0)	6 (5,9)	10 (10,2)	0,64

La variable seguimiento se presenta como media (DE) y las variables categóricas como frecuencia (%). El valor *p* se obtuvo por las pruebas  $\chi^2$  de tendencia lineal (variables categóricas) y ANOVA de una vía (variable seguimiento).  
Abreviaturas: ICP= Intervención coronaria percutánea. CRC= Cirugía de revascularización coronaria.

### 6.2.2.2.1. EVOLUCIÓN EXTRAHOSPITALARIA DE LOS PACIENTES CON SCACEST DE ACUERDO CON LA CONCENTRACIÓN DE IL-6 AL INGRESO.

Al estudiar la evolución extrahospitalaria del grupo de pacientes con SCACEST de acuerdo con la concentración de IL-6 se observó un mayor riesgo de muerte y de IC en el grupo A<sub>IL6</sub> con respecto a los otros grupos, aunque esta diferencia no resultó estadísticamente significativa (**tabla 23-6**). La ausencia de significación estadística puede explicarse por el número reducido de episodios en los grupos y, tal vez, por la diferencia que se observó en el tiempo de seguimiento entre algunos grupos, lo que podría haber favorecido que se incluyeran más episodios en aquellos grupos con mayor tiempo de seguimiento.

**Tabla 23-6.** Evolución extrahospitalaria de los pacientes con SCACEST de acuerdo con la concentración de IL-6 al ingreso (n=210).

	Concentración de IL-6				p
	I <sub>IL6</sub> (n=35)	B <sub>IL6</sub> (0 - 1,91 pg/mL) (n=54)	M <sub>IL6</sub> (1,92 - 6,55 pg/mL) (n=58)	A <sub>IL6</sub> (> 6,55 pg/mL) (n=63)	
Seguimiento (meses)	19,1 (4,6)	16,0 (7,6)	15,6 (5,7)	17,5 (6,7)	0,05*
Procedimientos					
Cateterismo	3 (8,6)	8 (14,8)	5 (8,6)	5 (7,9)	0,53
Revascularización	2 (5,7)	9 (16,7)	7 (12,1)	4 (6,3)	0,58
ICP	2 (5,7)	7 (13,0)	5 (8,6)	3 (4,8)	0,47
CRC	0 (0,0)	2 (3,7)	2 (3,4)	3 (4,8)	0,28
Episodios isquémicos					
Infarto de miocardio	1 (2,9)	7 (13,0)	2 (3,4)	2 (3,2)	0,32
Angina inestable	1 (2,9)	1 (1,9)	5 (8,6)	1 (1,6)	0,91
Muerte					
Muerte total	0 (0,0)	3 (5,6)	2 (3,4)	6 (9,5)	0,73
Muerte cardiaca	0 (0,0)	2 (3,7)	1 (1,7)	2 (3,2)	0,54
Insuficiencia cardiaca	2 (5,7)	5 (9,3)	2 (3,4)	7 (11,1)	0,52

La variable seguimiento se presenta como media (DE) y las variables categóricas como frecuencia (%). El valor p se obtuvo por las pruebas  $\chi^2$  de tendencia lineal (variables categóricas) y ANOVA de una vía (variable seguimiento).

\* Pruebas *post hoc* tras ANOVA: M<sub>IL6</sub> vs I<sub>IL6</sub> p = 0,01.

Abreviaturas: ICP= Intervención coronaria percutánea. CRC= Cirugía de revascularización coronaria.

6.2.2.2.2. EVOLUCIÓN EXTRAHOSPITALARIA DE LOS PACIENTES CON SCASEST DE ACUERDO CON LA CONCENTRACIÓN DE IL-6 AL INGRESO.

De la misma manera que para los pacientes con SCACEST, en el grupo de pacientes con SCASEST no se encontraron diferencias significativas en el riesgo de presentar episodios cardíacos durante la evolución extrahospitalaria, lo que podría estar influenciado por el tamaño de alguno de los grupos, como el de IL-10 indetectable, y por el escaso número de episodios en algunas casillas (tabla 24-6).

**Tabla 24-6.** Evolución extrahospitalaria de los pacientes con SCASEST de acuerdo la concentración de IL-6 al ingreso (n=153).

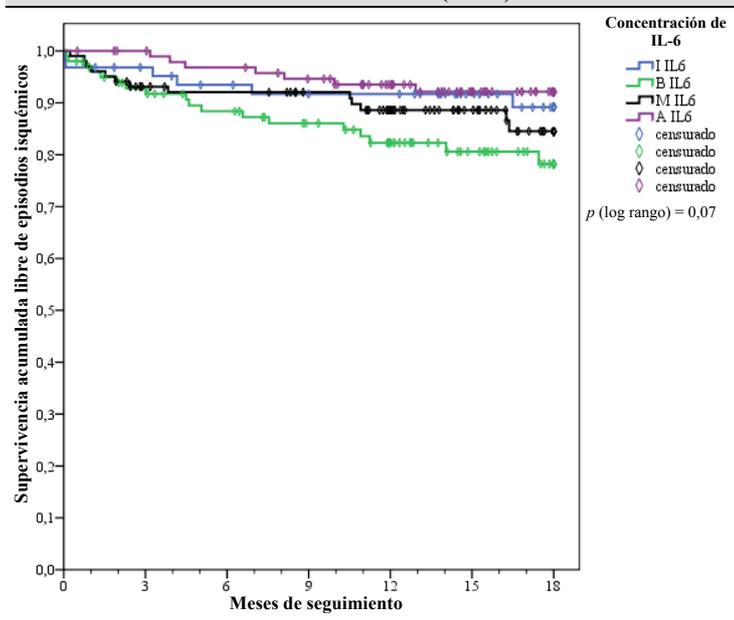
	Concentración de IL-6				p
	I <sub>IL6</sub> (n=28)	B <sub>IL6</sub> (0 - 1,91 pg/mL) (n=46)	M <sub>IL6</sub> (1,92 - 6,55 pg/mL) (n=44)	A <sub>IL6</sub> (> 6,55 pg/mL) (n=35)	
Seguimiento (meses)	15,8 (7,2)	15,5 (7,0)	16,3 (7,4)	17,2 (6,9)	0,72
Procedimientos					
Cateterismo	3 (10,7)	9 (19,6)	6 (13,6)	7 (20,0)	0,53
Revascularización	3 (10,7)	8 (17,4)	5 (11,4)	2 (5,7)	0,32
ICP	3 (10,7)	6 (13,0)	3 (6,8)	2 (5,7)	0,30
CRC	0 (0,0)	3 (6,5)	2 (4,5)	0 (0,0)	0,72
Episodios isquémicos	4 (14,3)	10 (21,7)	6 (13,6)	6 (17,1)	0,90
Infarto de miocardio	4 (14,3)	7 (15,2)	4 (9,1)	4 (11,4)	0,53
Angina inestable	0 (0,0)	4 (8,7)	2 (4,5)	2 (5,7)	0,60
Muerte					
Muerte total	2 (7,1)	3 (6,5)	4 (9,1)	3 (8,6)	0,72
Muerte cardíaca	1 (3,6)	2 (4,3)	2 (4,5)	1 (2,9)	0,88
Insuficiencia cardíaca	2 (7,1)	5 (10,9)	4 (9,1)	3 (8,6)	0,97

La variable seguimiento se presenta como media (DE) y las variables categóricas como frecuencia (%). El valor p se obtuvo por las pruebas  $\chi^2$  de tendencia lineal (variables categóricas) y por la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis para el tiempo de seguimiento. Abreviaturas: ICP= Intervención coronaria percutánea. CRC= Cirugía de revascularización coronaria.

6.2.2.2.3. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE EPISODIOS EXTRAHOSPITALARIOS DE TODA LA COHORTE DE ACUERDO CON LA CONCENTRACIÓN DE IL-6 AL INGRESO.

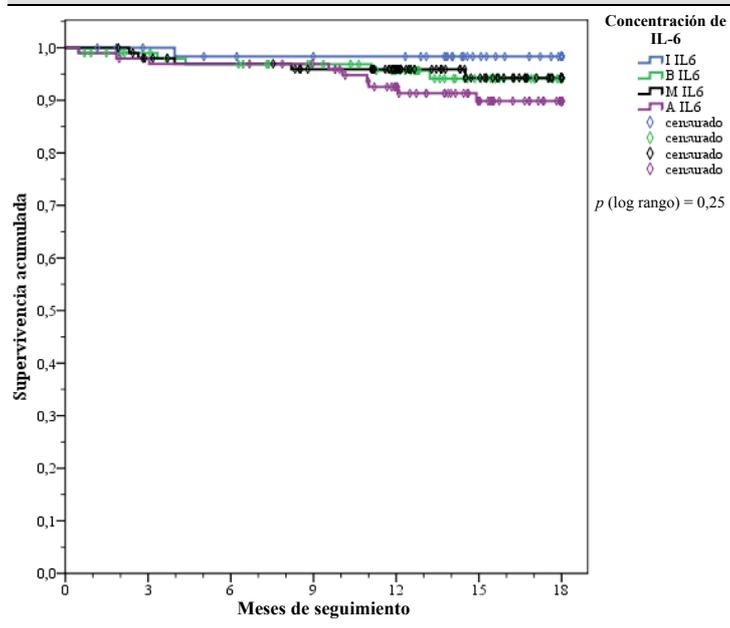
El análisis de supervivencia acumulada libre de episodios isquémicos hasta los 18 meses de acuerdo con la concentración de IL-6 no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $p$  log rango = 0,07; **figura 23-6**). Más aún, los pacientes en las posiciones opuestas del espectro de IL-6, aquellos del grupo I<sub>IL6</sub> y aquellos del grupo A<sub>IL6</sub>, se comportaron de forma similar hasta los 18 meses (riesgo de episodios isquémicos 10,9% y 7,8%, respectivamente), mientras que los grupo M<sub>IL6</sub> y B<sub>IL6</sub> fueron los que mostraron mayor proporción de episodios isquémicos hasta los 18 meses (15,4% y 21,7%, respectivamente).

**Figura 23-6.** Curvas de Kaplan-Meier para episodios isquémicos hasta los 18 meses de acuerdo con la concentración de IL-6 (n=363).



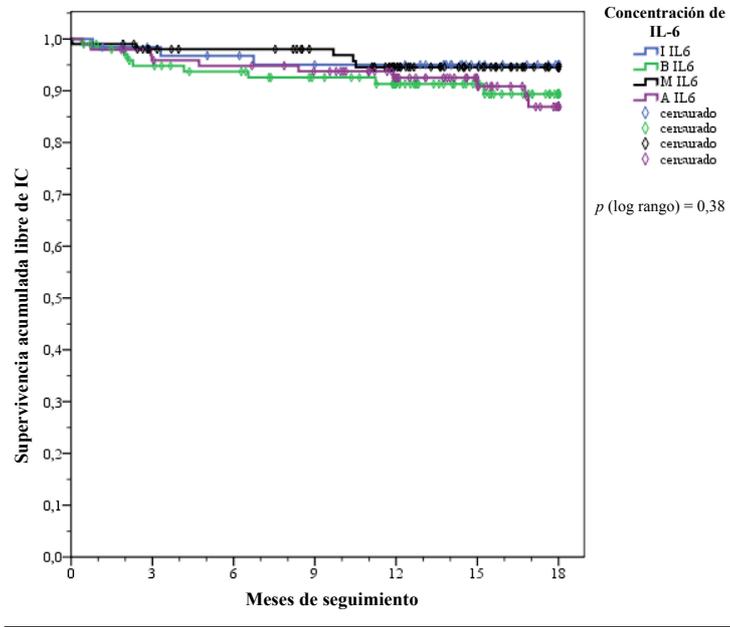
Con respecto a la mortalidad, el análisis realizado hasta los 18 meses de acuerdo con la concentración de IL-6 mostró que los pacientes del grupo A<sub>IL6</sub> fueron los que acumularon el menor tiempo de supervivencia hasta el fallecimiento (89,8%), frente al 94% de los grupos M<sub>IL6</sub> y B<sub>IL6</sub>, y al más de 98% del grupo I<sub>IL6</sub>, aunque estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas ( $p$  log rango = 0,25; **figura 24-6**).

**Figura 24-6.** Curvas de Kaplan-Meier para muerte hasta los 18 meses de acuerdo con la concentración de IL-6 (n=363).



Finalmente, la aparición de IC entre los grupos de IL-6 hasta los 18 meses resultó homogéneo, como muestra la figura 25-6. Los grupos A<sub>IL6</sub> y B<sub>IL6</sub> presentaron la menor supervivencia acumulada libre de IC (87% y 89,4%, respectivamente), mientras que en los otros dos grupos fue prácticamente la misma, en torno al 95% ( $p$  log rango = 0,38).

**Figura 25-6.** Curvas de Kaplan-Meier para insuficiencia cardiaca hasta los 18 meses de acuerdo con la concentración de IL-6 (n=363).



### 6.2.2.3. EVOLUCIÓN EXTRAHOSPITALARIA DE TODA LA COHORTE DE ACUERDO CON LA CONCENTRACIÓN DE IL-10 AL INGRESO.

El tiempo de seguimiento fue similar entre los grupos de pacientes de acuerdo con la concentración de IL-10 (**tabla 25-6**).

La concentración de la citocina anti-inflamatoria IL-10 encontrada en el momento del ingreso índice mantuvo su poder predictivo de aparición de episodios cardiacos en los pacientes seguidos durante la evolución extrahospitalaria. De esta forma, el mayor riesgo de aparición de IC que se había apreciado en la fase intrahospitalaria entre aquellos con concentraciones de IL-10 más elevadas se mantuvo durante la fase de seguimiento extrahospitalario ( $p$  para la tendencia=0,01). En concreto, el grupo A<sub>IL10</sub> exhibió un RR=3,55 (IC95% 1,56 a 8,06) de presentar IC respecto al grupo I<sub>IL10</sub> (**tabla 25-6**).

**Tabla 25-6. Evolución extrahospitalaria de los pacientes de acuerdo con la concentración de IL-10 al ingreso (n=363).**

	Concentración de IL-10				<i>p</i>
	I <sub>IL10</sub> (n=188)	B <sub>IL10</sub> (0 - 0,94 pg/mL) (n=62)	M <sub>IL10</sub> (0,95 - 3,13 pg/mL) (n=60)	A <sub>IL10</sub> (> 3,13 pg/mL) (n=53)	
Seguimiento (meses)	16,6 (6,5)	16,1 (6,7)	16,5 (6,3)	17 (8,1)	0,92
Procedimientos					
Cateterismo	25 (13,3)	10 (16,1)	7 (11,7)	4 (7,5)	0,31
Revascularización	23 (12,2)	7 (11,3)	7 (11,7)	3 (5,7)	0,26
ICP	21 (11,2)	5 (8,1)	3 (5,0)	2 (3,8)	0,04
CRC	4 (2,1)	2 (3,2)	4 (6,7)	2 (3,8)	0,22
Episodios isquémicos	26 (13,8)	6 (9,7)	10 (16,7)	4 (7,5)	0,47
Infarto	20 (10,6)	5 (8,1)	4 (6,7)	2 (3,8)	0,09
Angina inestable	6 (3,2)	1 (1,6)	7 (11,7)	2 (3,8)	0,18
Muerte					
Muerte total	11 (5,9)	4 (6,5)	4 (6,7)	4 (7,5)	0,64
Muerte cardiaca	5 (2,7)	2 (3,2)	2 (3,3)	2 (3,8)	0,65
Insuficiencia cardiaca	10 (5,3)	7 (11,3)	3 (5,0)	10 (18,9)	0,01

La variable seguimiento se presenta como media (DE) y las variables categóricas como frecuencia (%). El valor  $p$  se obtuvo por las pruebas  $\chi^2$  de tendencia lineal (variables categóricas) y ANOVA de una vía (variable seguimiento).  
Abreviaturas: ICP= Intervención coronaria percutánea. CRC= Cirugía de revascularización coronaria.

El análisis realizado a toda la cohorte no mostró diferencias significativas en la frecuencia de nuevos episodios isquémicos en los distintos grupos de acuerdo con la concentración de IL-10. Sin embargo, a pesar de no haberse alcanzado significación estadística, es destacable que los pacientes de los grupos  $B_{i110}$  e  $I_{IL10}$  mostraron una tendencia a presentar más IM que los pacientes con concentraciones de IL-10 más elevadas durante la evolución extrahospitalaria (**tabla 25-6**). Además, de los 32 episodios isquémicos que se presentaron durante la evolución extrahospitalaria en los pacientes con concentraciones de IL-10  $< 0,94$  pg/mL, 25 (78%) fueron IM, mientras que de los 15 episodios isquémicos acontecidos en la evolución extrahospitalaria de los pacientes con concentración de IL-10  $> 0,95$  pg/mL, 9 (60%) fueron anginas inestables.

Además, los pacientes con concentraciones más bajas de IL-10 presentaron un riesgo significativamente mayor de precisar procedimientos de revascularización percutáneos (**tabla 25-6**).

Finalmente, no hubo asociación entre la concentración de IL-10 en el momento del ingreso índice con la mortalidad durante la fase extrahospitalaria.

6.2.2.3.1. EVOLUCIÓN EXTRAHOSPITALARIA DE LOS PACIENTES CON SCACEST DE ACUERDO CON LA CONCENTRACIÓN DE IL-10 AL INGRESO.

Al analizar la evolución extrahospitalaria de los pacientes con SCACEST de acuerdo con la concentración de IL-10 al ingreso, el único episodio que presentó una relación estadísticamente significativa con la concentración de IL-10 fue la aparición de IC (**tabla 26-6**). En los pacientes del grupo  $A_{IL10}$  el riesgo de presentar IC durante la evolución extrahospitalaria se multiplicó por 4,72 (IC95% 1,51 a 14,8) con respecto a aquellos del grupo  $I_{IL10}$ .

**Tabla 26-6.** Evolución extrahospitalaria de los pacientes con SCACEST de acuerdo con la concentración de IL-10 al ingreso (n=210).

	Concentración de IL-10				p
	$I_{IL10}$ (n=92)	$B_{IL10}$ (0 - 0,94 pg/mL) (n=39)	$M_{IL10}$ (0,95 - 3,13 pg/mL) (n=40)	$A_{IL10}$ (> 3,13 pg/mL) (n=39)	
Seguimiento (meses)	16,6 (5,9)	16,5 (6,4)	16,1 (6,5)	18,5 (7,5)	0,35
Procedimientos					
Cateterismo	9 (9,8)	6 (15,4)	3 (7,5)	3 (7,7)	0,61
Revascularización	9 (9,8)	6 (15,4)	4 (10,0)	3 (7,7)	0,74
ICP	8 (8,7)	4 (10,3)	3 (7,5)	2 (5,1)	0,50
CRC	2 (2,2)	2 (5,1)	1 (2,5)	2 (5,1)	0,48
Episodios isquémicos	10 (10,9)	4 (10,3)	5 (12,5)	1 (2,6)	0,27
Infarto de miocardio	7 (7,6)	3 (7,7)	1 (2,5)	1 (2,6)	0,16
Angina inestable	3 (3,3)	1(2,6)	4 (10,0)	0 (0,0)	0,99
Muerte					
Muerte total	4 (4,3)	2 (5,1)	2 (5,0)	3 (7,7)	0,48
Muerte cardíaca	2 (2,2)	1 (2,6)	1 (2,5)	1 (2,6)	0,89
Insuficiencia cardíaca	4 (4,3)	3 (7,7)	1 (2,5)	8 (20,5)	0,01

La variable seguimiento se presenta como media (DE) y las variables categóricas como frecuencia (%). El valor p se obtuvo por las pruebas  $\chi^2$  de tendencia lineal (variables categóricas) y ANOVA de una vía (variable seguimiento).  
Abreviaturas: ICP= Intervención coronaria percutánea. CRC= Cirugía de revascularización coronaria.

No se encontraron diferencias significativas en la aparición del resto de episodios durante la fase extrahospitalaria (realización de cateterismo, revascularización, episodios isquémicos y muerte) en los pacientes con SCACEST de acuerdo con la concentración de IL-10 (**tabla 26-6**).

### 6.2.2.3.2. EVOLUCIÓN EXTRAHOSPITALARIA DE LOS PACIENTES CON SCASEST DE ACUERDO CON LA CONCENTRACIÓN DE IL-10 AL INGRESO.

La tabla 27-6 muestra las características de la evolución extrahospitalaria de los pacientes ingresados con diagnóstico de SCASEST de acuerdo con la concentración de IL-10 en el momento del ingreso. Antes de describir los datos, es necesario aclarar que los resultados observados deben tomarse con cautela debido a que en los grupos con concentraciones detectables de la citocina IL-10 existe un número bajo de sujetos.

**Tabla 27-6.** Evolución extrahospitalaria de los pacientes con SCASEST de acuerdo con la concentración de IL-10 al ingreso (n=153).

	Concentración de IL-10				p
	I <sub>IL10</sub> (n=96)	B <sub>IL10</sub> (0 - 0,94 pg/mL) (n=23)	M <sub>IL10</sub> (0,95 - 3,13 pg/mL) (n=20)	A <sub>IL10</sub> (> 3,13 pg/mL) (n=14)	
Seguimiento (meses)	16,6 (7,0)	15,5 (7,2)	17,3 (5,8)	12,7 (8,6)	0,26
Procedimientos					
Cateterismo	16 (16,7)	4 (17,4)	4 (20,0)	1 (7,1)	0,64
Revascularización	14 (14,6)	1 (4,3)	3 (15,0)	0 (0,0)	0,19
ICP	13 (13,5)	1 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,02
CRC	2 (2,1)	0 (0,0)	3 (15,0)	0 (0,0)	0,25
Episodios isquémicos	16 (16,7)	2 (8,7)	5 (25,0)	3 (21,4)	0,50
Infarto de miocardio	13 (13,5)	2 (8,7)	3 (15,0)	1 (7,1)	0,62
Angina inestable	3 (3,1)	0 (0,0)	3 (15,0)	2 (14,3)	0,02
Muerte					
Muerte total	7 (7,3)	2 (8,7)	2 (10,0)	1 (7,1)	0,82
Muerte cardíaca	3 (3,1)	1 (4,3)	1 (5,0)	1 (7,1)	0,44
Insuficiencia cardíaca	6 (6,3)	4 (17,4)	2 (10,0)	2 (14,3)	0,23

El seguimiento se presenta como media (DE) y las variables categóricas como frecuencia (%). El valor p se obtuvo por la prueba  $\chi^2$  de tendencia lineal (variables categóricas) y por la prueba de Kruskal-Wallis (variable seguimiento).  
Abreviaturas: ICP= Intervención coronaria percutánea. CRC= Cirugía de revascularización coronaria.

Entre los datos reseñables de la evolución extrahospitalaria de los pacientes con SCASEST se encuentra la tendencia estadísticamente significativa del grupo I<sub>IL10</sub> a precisar más ICP, lo que se relaciona probablemente con la mayor frecuencia absoluta de episodios isquémicos ocurridos en este grupo (**tabla 27-6**).

El análisis realizado previamente sobre la aparición de episodios isquémicos en los 363 pacientes seguidos en la fase extrahospitalaria (ver la sección 6.2.2.3 Evolución extrahospitalaria de toda la cohorte de acuerdo con la concentración de IL-10, **página 146**) puede aplicarse también a este grupo de SCASEST, aunque las conclusiones deben tomarse con cautela debido a la baja frecuencia de episodios en algunos de los subgrupos de IL-10.

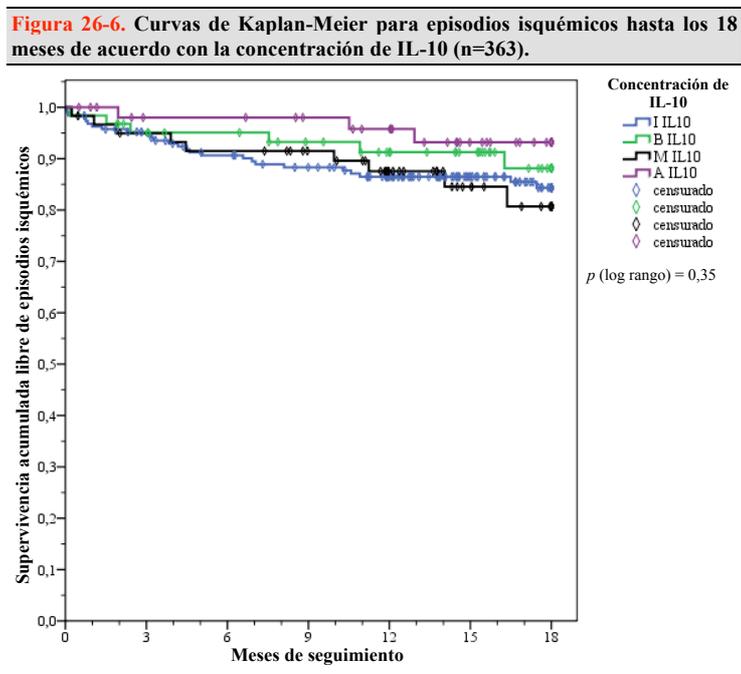
De los 27 episodios isquémicos acaecidos en los pacientes con SCASEST en la evolución extrahospitalaria, un 67% (15 infartos de miocardio y 3 anginas inestables) ocurrieron en aquellos con concentración de IL-10 por debajo de 0,94 pg/mL, mientras que 33% (4 infartos de miocardio y 5 anginas inestables) ocurrieron en aquellos con concentración de IL-10 por encima de dicho valor (**tabla 27-6**). De esta manera, los episodios isquémicos en los pacientes con SCASEST y concentraciones de IL-10 más bajas fueron más frecuentes y más graves que en los pacientes con concentraciones más altas de IL-10.

Como puede observarse, durante la fase de seguimiento extrahospitalario no se encontraron diferencias significativas en el tiempo de seguimiento, en la realización de cateterismo, en la necesidad global de revascularización, o en la ocurrencia de episodios cardiacos como muerte e IC en los pacientes con SCASEST.

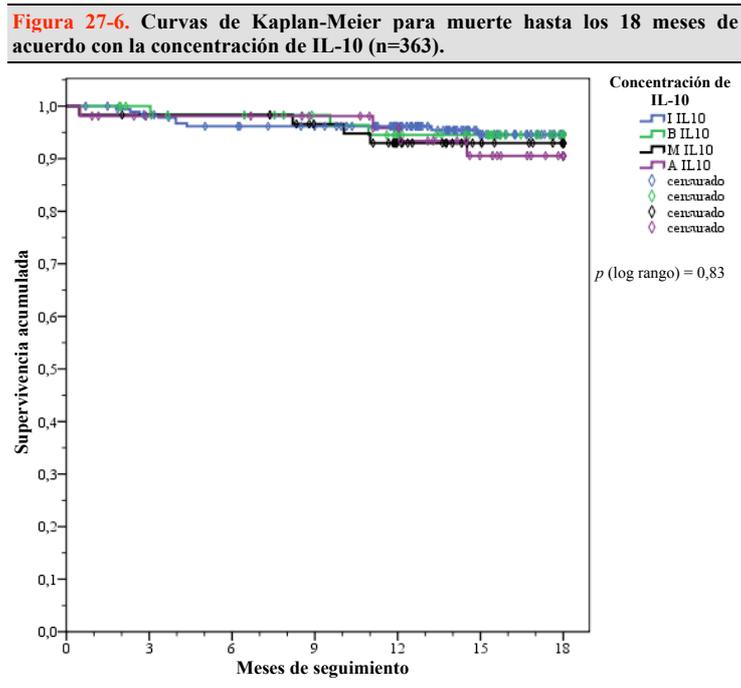
6.2.2.3.3. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE EPISODIOS EXTRAHOSPITALARIOS DE TODA LA COHORTE DE ACUERDO CON LA CONCENTRACIÓN DE IL-10 AL INGRESO.

Las figuras 26-6, 27-6 y 28-6 muestran el análisis de supervivencia de los episodios extrahospitalarios estudiados de acuerdo con la concentración de IL-10 en el momento del ingreso índice.

La supervivencia acumulada libre de episodios isquémicos hasta los 18 meses no resultó significativamente diferente entre los grupos de IL-10 ( $p$  log rango=0,35) (figura 26-6). Es más, las curvas de los grupos  $M_{IL10}$  y  $A_{IL10}$  ocuparon posiciones opuestas en el gráfico de supervivencia libre de isquemia hasta los 18 meses (grupo  $M_{IL10}$  80,9%, y grupo  $A_{IL10}$  93,2%).



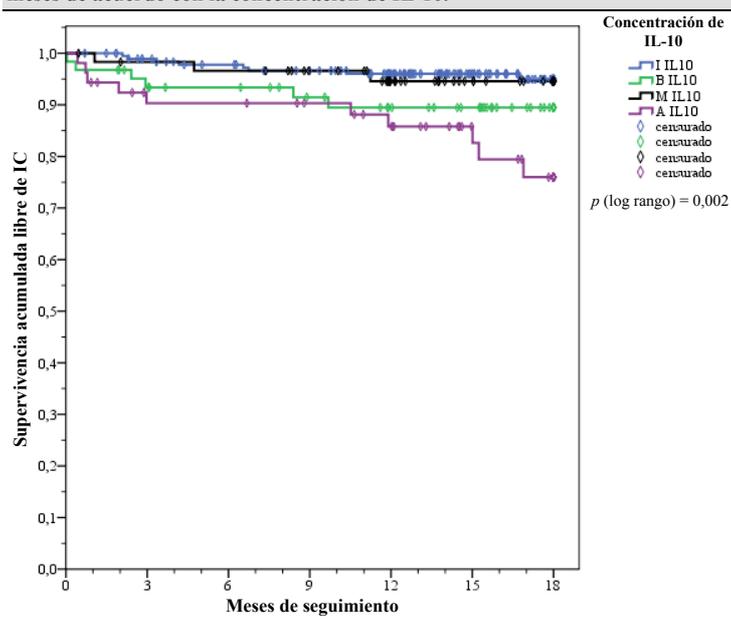
La figura 27-6 muestra las curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia acumulada hasta los 18 meses, que fluctuó entre el 90,7% (grupo  $A_{IL10}$ ) y el 94,6% (grupo  $I_{IL10}$ ), sin alcanzarse diferencias significativas entre los grupos ( $p$  log rango=0,83).



En cuanto a la aparición de IC, se observó una diferencia estadísticamente significativa ( $p$  log rango=0,002) en la supervivencia acumulada libre de este episodio hasta los 18 meses entre los grupos conformados de acuerdo con la concentración de IL-10 al ingreso (**figura 28-6**). De esta forma, el grupo  $A_{IL10}$  mostró el mayor riesgo de IC hasta los 18 meses (75,8%), seguidos por los grupos  $B_{IL10}$  (89,5%),  $M_{IL10}$  (94,6%), e  $I_{IL10}$  (94,9%).

También puede observarse como la curva del grupo  $A_{IL10}$  se mantuvo desde el primer mes de seguimiento en la posición más baja de supervivencia libre de IC y a partir de los 12 meses se separó notablemente de la curva del grupo  $B_{i110}$  (**figura 28-6**).

**Figura 28-6.** Curvas de Kaplan-Meier para insuficiencia cardiaca hasta los 18 meses de acuerdo con la concentración de IL-10.



#### 6.2.2.4. EVOLUCIÓN EXTRAHOSPITALARIA DE ACUERDO CON EL PERFIL PRO-INFLAMATORIO / ANTI-INFLAMATORIO (IL6-IL10).

La tabla 28-6 resume los episodios extrahospitalarios en toda la cohorte y en los pacientes con SCACEST y SCASEST de acuerdo con la variable IL6-IL10.

**Tabla 28-6. Episodios extrahospitalarios en toda la cohorte y en los subgrupos de SCA de acuerdo con el perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio al ingreso.**

	Categorías de IL6-IL10*				p
	IL-6 < 3,8 pg/mL		IL-6 > 3,8 pg/mL		
	IL10 < 1,9 pg/mL	IL10 > 1,9 pg/mL	IL10 < 1,9 pg/mL	IL10 > 1,9 pg/mL	
<b>Toda la cohorte (n=363)</b>	<b>(n=181)</b>	<b>(n=33)</b>	<b>(n=97)</b>	<b>(n=52)</b>	
Episodios isquémicos	27 (14,9)	3 (9,1)	13 (13,4)	3 (5,8)	0,32
Infarto de miocardio	21 (11,6)	0 (0,0)	7 (7,2)	3 (5,8)	0,11
Angina inestable	7 (3,9)	3 (9,1)	6 (6,2)	0 (0,0)	0,17
Muerte					
Muerte total	7 (3,9)	3 (9,1)	10 (10,3)	3 (5,8)	0,18
Muerte cardíaca	4 (2,2)	2 (6,1)	4 (4,1)	1 (1,9)	0,56
Insuficiencia cardíaca	12 (6,6)	4 (12,1)	8 (8,2)	6 (11,5)	0,57
<b>SCACEST (n=210)</b>	<b>(n=98)</b>	<b>(n=23)</b>	<b>(n=49)</b>	<b>(n=40)</b>	
Revascularización	13 (13,3)	3 (13,0)	4 (8,2)	2 (5,0)	0,47
ICP	11 (11,2)	1 (4,3)	3 (6,1)	2 (5,0)	0,48
CRC	2 (2,0)	2 (8,7)	2 (4,1)	1 (2,5)	0,44
Episodios isquémicos	12 (12,2)	1 (4,3)	6 (12,2)	1 (2,5)	0,23
Infarto de miocardio	8 (8,2)	0 (0,0)	3 (6,1)	1 (2,5)	0,35
Angina inestable	4 (4,1)	1 (4,3)	3 (6,1)	0 (0,0)	0,51
Muerte					
Muerte total	2 (2,0)	2 (8,7)	4 (8,2)	3 (7,5)	0,28
Muerte cardíaca	2 (2,0)	1 (4,3)	1 (2,0)	1 (2,5)	0,93
Insuficiencia cardíaca	6 (6,1)	2 (8,7)	2 (4,1)	6 (15,0)	0,23
<b>SCASEST (n=153)</b>	<b>(n=83)</b>	<b>(n=10)</b>	<b>(n=48)</b>	<b>(n=12)</b>	
Revascularización	13 (15,7)	1 (10,0)	3 (6,3)	1 (8,3)	0,43
ICP	11 (13,3)	0 (0,0)	3 (6,3)	0 (0,0)	0,22
CRC	3 (3,6)	1 (10,0)	0 (0,0)	1 (8,3)	0,26
Episodios isquémicos	15 (18,1)	2 (20,0)	7 (14,6)	2 (16,7)	0,95
Infarto de miocardio	13 (15,7)	0 (0,0)	4 (8,3)	2 (16,7)	0,37
Angina inestable	3 (3,6)	2 (20,0)	3 (6,3)	0 (0,0)	0,13
Muerte					
Muerte total	5 (6,0)	1 (10,0)	6 (12,5)	0 (0,0)	0,41
Muerte cardíaca	2 (2,4)	1 (10,0)	3 (6,3)	0 (0,0)	0,45
Insuficiencia cardíaca	6 (7,2)	2 (20,0)	6 (12,5)	0 (0,0)	0,30

Las variables se presentan como frecuencia (%). El valor p se obtuvo por la prueba  $\chi^2$ .  
 \*Como punto de corte se utilizó la mediana de los pacientes que tenían interleucinas detectables; IL-6 = 3,8 pg/mL, IL-10 = 1,9 pg/mL.  
 Abreviaturas: ICP= Intervención coronaria percutánea. CRC= Cirugía de revascularización coronaria.

En primer lugar debe señalarse que, tanto en el análisis crudo realizado en toda la cohorte como en el análisis estratificado por tipo de SCA, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la aparición de episodios extrahospitalarios. En segundo lugar, los resultados obtenidos en los subgrupos de SCA deberían interpretarse con cautela debido a que, en ocasiones, el número de episodios es muy bajo en los grupos con un número también bajo de sujetos. Sin embargo, la tabla 28-6 muestra algunos puntos destacables.

En relación con la repetición de episodios isquémicos en toda la cohorte, de la misma forma que lo ocurrido para la fase intrahospitalaria, los pacientes con concentraciones de IL-10  $>1,9$  pg/mL tuvieron menos riesgo de repetir episodios isquémicos en cualquiera de las situaciones inflamatorias presentes. De esta forma, los pacientes con IL-10 baja tuvieron entre 1,6 y 2,3 veces más riesgo de sufrir episodios isquémicos durante la fase extrahospitalaria que los pacientes con un perfil inflamatorio similar e IL-10 elevada. Esta situación se repitió en los pacientes con SCACEST, en quienes la IL-10 también pareció conferir protección (**tabla 28-6**).

En los pacientes con SCASEST, sin embargo, la aparición de episodios isquémicos estuvo más igualada entre los grupos, e incluso los pacientes con IL-10 elevada tuvieron un riesgo ligeramente mayor que los pacientes con IL-10 baja en una misma situación pro-inflamatoria (**tabla 28-6**).

En cuanto a la mortalidad extrahospitalaria, en aquellos pacientes con una concentración baja de IL-6, la elevación de IL-10 pareció asociarse con un mayor riesgo de muerte, mientras que lo contrario ocurrió en los pacientes con una concentración elevada de IL-6 en quienes la presencia de IL-10 elevada pareció asociarse con menor mortalidad (**tabla**

**28-6).** Esto ocurrió con menor o mayor diferencia en toda la cohorte y en el análisis por subgrupo de SCA, pero sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas.

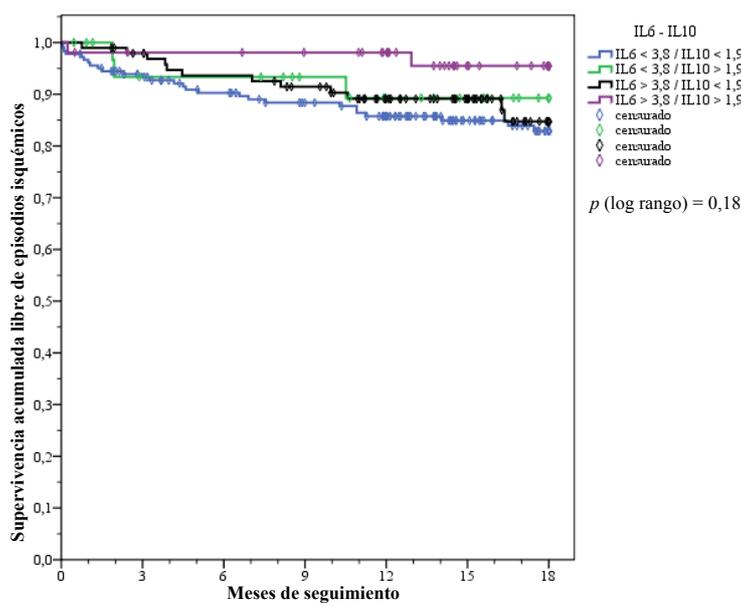
Al igual que lo sucedido durante la etapa intrahospitalaria, la IL-10 elevada pareció asociarse, en general, con mayor riesgo de IC durante la fase extrahospitalaria en cualquiera de las situaciones inflamatorias posibles (IL-6 baja o alta). Llamativamente, ninguno de los pacientes con SCASEST con concentraciones altas de ambas citocinas desarrollaron IC durante la fase extrahospitalaria (**tabla 28-6**).

6.2.2.4.1. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE EPISODIOS EXTRAHOSPITALARIOS DE TODA LA COHORTE DE ACUERDO CON EL PERFIL PRO-INFLAMATORIO / ANTI-INFLAMATORIO.

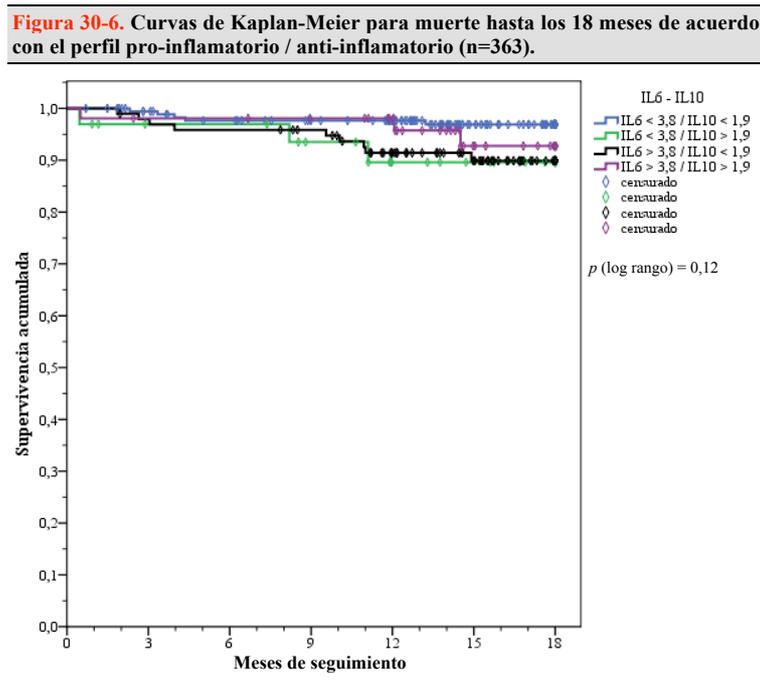
El análisis de supervivencia realizado para evaluar los episodios isquémicos hasta los 18 meses de seguimiento extrahospitalario no mostró diferencias entre los grupos de acuerdo con la variable IL6-IL10 ( $p$  log rango=0,18).

Como puede observarse en la figura 29-6, el grupo de pacientes con concentraciones elevadas de IL-6 y de IL-10 tuvo la mayor supervivencia libre de episodios isquémicos hasta los 18 meses (95%), separándose tempranamente en la evolución del resto de los grupos, en los cuales la supervivencia acumulada sin nuevos episodios isquémicos fluctuó entre el 83% y el 90% aproximadamente.

**Figura 29-6.** Curvas de Kaplan-Meier para episodios isquémicos hasta los 18 meses de acuerdo con el perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio



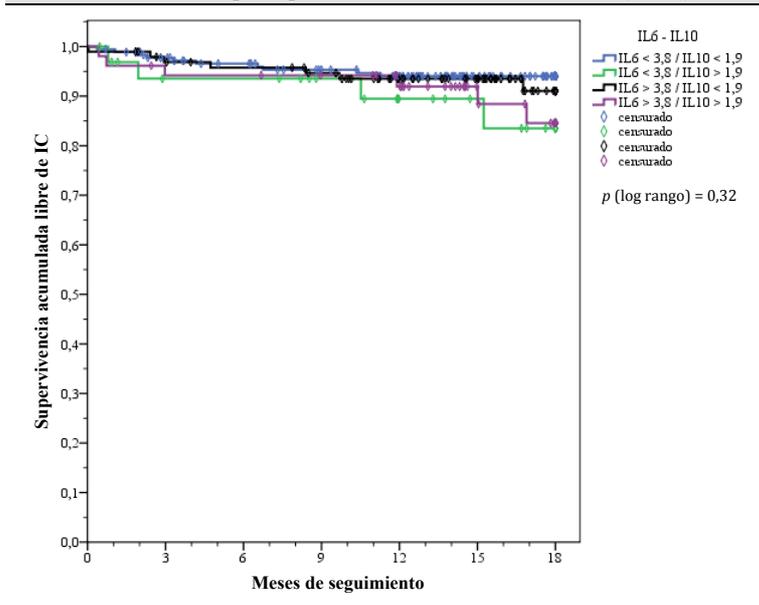
En relación con la mortalidad durante la evolución extrahospitalaria, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos en el análisis de supervivencia realizado hasta los 18 meses de seguimiento de acuerdo con el perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio (**figura 30-6**).



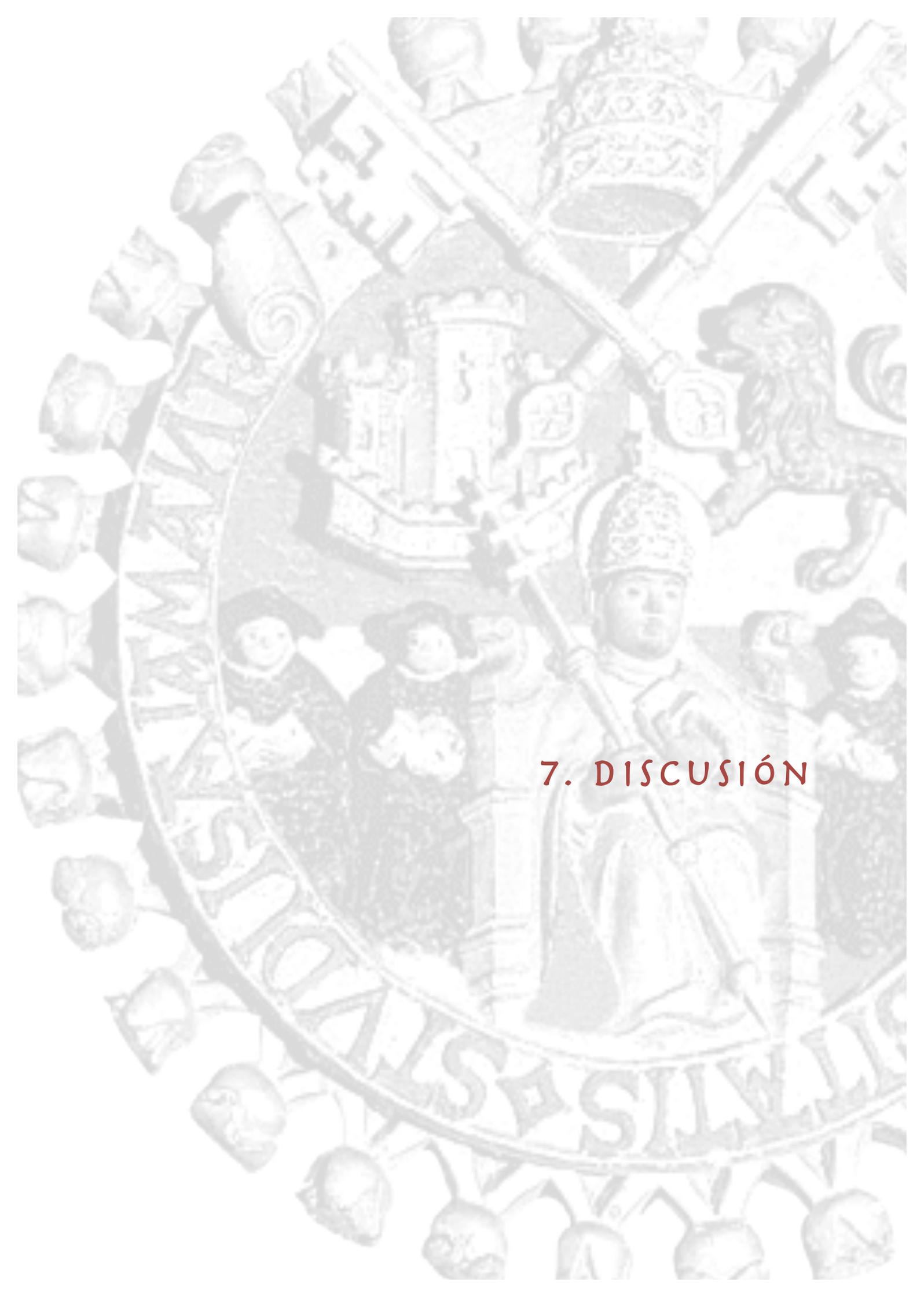
La evolución de los grupos fue, en general, paralela hasta los 8 meses de seguimiento, momento en el que comenzó a aumentar la mortalidad en el grupo de IL-6 baja e IL-10 elevada y en el grupo de IL-6 elevada e IL-10 baja. Posteriormente, a partir de los 12 meses, aumentaron los episodios en los otros dos grupos (más en el grupo de IL-6 e IL-10 elevadas), para finalizar los cuatro grupos con supervivencias acumuladas comprendidas entre el 89% y el 97% ( $p$  log rango = 0,12) (**figura 30-6**).

De la misma forma que para el análisis de los otros dos episodios cardiacos, las curvas de supervivencia para IC hasta los 18 meses de acuerdo con el perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio no mostraron un comportamiento estadísticamente diferente ( $p$  log rango = 0,32) (figura 31-6). En todos los grupos la evolución fue muy similar hasta el noveno mes de seguimiento. A partir de ese momento, los grupos con IL-10 elevada mostraron una tendencia a desarrollar más IC (supervivencia acumulada 84%, aproximadamente) que los grupos con IL-10 baja (supervivencia acumulada libre de IC mayor del 91%) hasta el final del seguimiento.

**Figura 31-6.** Curvas de Kaplan-Meier para insuficiencia cardiaca hasta los 18 meses de acuerdo con el perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio (n=363).





The background of the page is a large, faded watermark of the seal of the University of Salamanca. The seal is circular and features a central figure of a seated man in a mitre, holding a staff. Above him is a shield with a crown on top. The shield is supported by two lions. The entire seal is surrounded by a decorative border of acorns. The text '7. DISCUSIÓN' is centered over the seal.

## 7. DISCUSIÓN



## 7. DISCUSIÓN.

---

Se analizarán y comentarán aquellos resultados en los que se haya obtenido un resultado estadísticamente significativo y/o que por su relevancia clínica sea necesario destacar.

### 7.1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA Y COMPARACIÓN CON OTRAS SERIES DE SCA.

En la tabla 1-7 se detallan las características clínicas y antecedentes de los pacientes incluidos en los registros nacionales e internacionales con los que se compara a la muestra en estudio durante la discusión<sup>75,253-263</sup>.

#### 7.1.1. EDAD Y SEXO.

La edad es un determinante importante de la evolución de los pacientes con SCA. En los pacientes del estudio, la edad fue mayor que en cualquiera de las series españolas e internacionales consultadas, tanto para los pacientes con SCA en general como para los subgrupos de SCACEST y SCASEST (**tabla 1-7**).

España se encuentra entre los países con menor tasa de mortalidad por CI en Europa<sup>11</sup>, sin embargo, el envejecimiento progresivo de la población ha resultado en un aumento de la prevalencia de CI. Durante los años en que se reclutó a los pacientes del estudio, Castilla y León se encontraba entre las 3 primeras comunidades autónomas en cuanto a esperanza de

vida al nacer<sup>18</sup>. De esta forma, es probable que la población derivada a la UCIC del Hospital Universitario de Salamanca tuviera una media de edad mayor que la de otras unidades coronarias de España. Esto se ve apoyado por un estudio realizado en pacientes con SCASEST en la misma UCIC por Sánchez et al.<sup>97</sup>, entre los años 1998 y 2000, en el que la mediana de edad fue de 71 años, es decir, más cercana a la del presente estudio (mediana de edad de 74 años) que a la referida en otros estudios.

La distribución de los sujetos del estudio de acuerdo con el sexo se encontró dentro del intervalo de proporciones presentado en las series consultadas (**tabla 1-7**).

#### 7.1.2. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.

La presencia de antecedentes de factores de riesgo clásicos de CI es diferente en los pacientes con SCACEST y SCASEST<sup>262,263</sup>. Los pacientes con SCASEST tienen una mayor prevalencia de HTA, DM y dislipemia, mientras que los pacientes con SCACEST son, con mayor frecuencia, fumadores activos, fumadores recientes, o ex fumadores (**tabla 1-7**). En el presente estudio la distribución de factores de riesgo fue similar a lo mencionado en los registros nacionales e internacionales de SCA<sup>257,260,262,263</sup>.

**Tabla 1-7. Características clínicas y antecedentes de los pacientes incluidos en registros españoles e internacionales de pacientes con SCA y en la serie actual.**

Estudio <sup>ref.</sup> , país, período de reclutamiento, diseño	Número de pacientes	Situación de pacientes	Edad / Mujeres (%)		Antecedentes (%)										Estancia (días)				
			HTA	DM	DL	Tabaco	CI	IC	ICP	CRC	TAS	TAD	FC						
PRIAMHO <sup>23</sup> , España, multicéntrico, 10/1994-9/1995, prospectivo de una cohorte con IAM	IAM en UCIC n=5,242	M 64,4 (12,2) / 22	42	24	28	Ac 37	IM 17. A 26												
PEPA <sup>75,34</sup> , España, multicéntrico, 10/1995-9/1996, prospectivo de una cohorte con SCA	SCASEST n=4.115 (AI 72,6%, IAM 11,4%) ≥ 70 años n=1.551 < 70 años n=2.564	M 65 (11) / 33 M 76 (4,9) / 43 M 58 (8,5) / 27	53	26	39	Ac 24. Ex 28	IM 33. AI 29	9	7									Me 8 (9) M 14,4 (0,9) M 13,2 (0,7)	
PRAIS-UK <sup>25</sup> , Reino Unido, multicéntrico, 5/1998-2/1999, registro prospectivo de una cohorte con SCASEST	SCASEST n=1.046	M 66 (12) / 39	37	16	28	Ac 23	IM 48. A 74	13	13	13	13	M 147 (29)	M 82 (16)	M 78 (19)				Me 5 (5)	
ENACT <sup>26</sup> , multinacional, multicéntrico, 4/1999-6/1999, registro prospectivo de una cohorte con SCA	SCA n=3.092 AI (46%) IM (39%) Sospecha de SCA (14%)	Me 66 / 30 Me 64 / 27	51	23	31	35	IM 37. AI 60	20											M 8,5 M 9,6
GRACE <sup>27</sup> , multinacional, multicéntrico, 4/1999-12/2000, registro prospectivo de SCA.	SCA n=11.543 IAMCEST (30%) IAMSEST (25%) AI (38%)	Me 64 / 28 Me 68 / 33 Me 66 / 38	50	21	35	Ac/Ex 62	IM 19. A 49	7	6	5									Me 8 (7) Me 6 (7) Me 5 (6)
DESCARTES <sup>38</sup> , España, multicéntrico, 4/2000, registro prospectivo de pacientes con SCASEST	SCASEST n=1.877 (AI 69,7%; IAMSEST 30,3%)	Me 69 (17) / 33	61	31	52	Ac 20. Ex 30	IM 30. A 51	10	14	8	8	Me 140 (35)	Me 80 (20)	Me 75 (25)					Me 7 (7)
PRIAMHO II <sup>29</sup> , España, multicéntrico, 5/2000-12/2000, registro prospectivo de una cohorte con IAM	IAM n=6.221 (IAMCEST 66,3%; IAMSEST 17,3%; IAM inespecifico 16,4%)	M 65,4 (12,8) / 25	46	29	40	44	IM 16				9								Me 10 (6)
EHS-ACS <sup>30</sup> , multinacional, multicéntrico, 9/2000-5/2001, estudio prospectivo de SCA	SCA n=10.484 SCACEST (42,3%) SCASEST (51,2%) SCA inespecifico (6,5%)	M 63,4 (13) / 29 M 65,8 (12) / 35 M 72,0 (10) / 34	51	21	46	AV 63	IM 22. A 56	8	7	3	3	M 137 (31)	M 81 (17)	M 79 (20)					M 79 (19) M 84 (16) M 81 (17)

Continúa...

**Tabla 1-7.** Características clínicas y antecedentes de los pacientes incluidos en registros españoles e internacionales de pacientes con SCA y en la serie actual.

Estudio <sup>ref.</sup> , país, período de reclutamiento, diseño	Situación Número de pacientes	Edad / Mujeres (%)		Antecedentes (%)						Situación hemodinámica al ingreso				Estancia (días)
		HTA	DM	DL	Tabaco	CI	IC	ICP	CRC	TAS	TAD	FC		
CRUSADE <sup>261</sup> , EUA, multicéntrico, 3/2000- 12/2002, registro prospectivo de SCASEST de alto riesgo.	SCASEST n=35.875	Me 68 (22) / 41	69	32	47	Ac/Re 28	IM 32	19	22	21				
EHS-ACS II <sup>262</sup> , multinacional, multicéntrico, 3/2004- 10/2004, estudio prospectivo de SCA	SCA n=6.385 SCACEST (47%) SCASEST (48%) SCA indeterminado (5%)	M 64,7 / 30 M 62,5 (13) / 26 M 66,1 (12) / 33	50	21	43	Ac 45, Ex 22	IM 15		9				M 78 (19) M 79 (20)	7
MASCARA <sup>263</sup> , España, multicéntrico, 9/2004- 6/2005, estudio prospectivo SCA	SCA n=7.251 SCACEST (38,3%) SCASEST (55,9%) SCA indeterminado (5,8%)	M 68,2 (13,7) / 23 M 69,0 (11,8) / 31 M 75,0 (9,5) / 39	50	23	40	Ac 38, Ex 25	IM 14, A 14	3	6	2			Me 8 (6) Me 8 (6) Me 8 (7) Me 9 (9)	
Serie actual, Salamanca, 1/2004-3/2007, estudio prospectivo, SCA	SCA n=415 SCACEST (57,6%) SCASEST (42,4%)	M 72,7 / 29 M 72,2 (10,3) / 29 M 73,4 (9) / 30	59	27	42	Ac/Re 27	26	2,2	3,6	4,6	M 139 (28) M 80 (16) M 80 (16)	M 77 (20) M 74 (19) M 80 (20)	M 9 (6) M 8,5 (5) M 10 (8)	

Cuando las variables cuantitativas van precedidas de M (media) el valor entre paréntesis indica la desviación típica y cuando van precedidas de Me (mediana) el valor entre paréntesis indica el rango intercuartílico. Abreviaturas: HTA= Hipertensión arterial. DM= Diabetes mellitus. DL= Dislipemia. CI= Cardiopatía isquémica. IC= Insuficiencia cardíaca. ICP= Intervención coronaria percutánea. CRC= Cirugía de revascularización coronaria. TAS= Tensión arterial sistólica. TAD= Tensión arterial diastólica. FC= Frecuencia cardíaca. UCIC= Unidad de cuidados intensivos coronarios. M= Media. Me= Mediana. Ac= Fumador activo. Ex= Ex fumador. AV= Alguna vez fumador. Ac/Re= Fumador activo/reciente. SCA= Síndrome coronario agudo. SCACEST= Síndrome coronario agudo con elevación de ST. SCASEST= Síndrome coronario agudo sin elevación de ST. IM /IAM= Infarto agudo de miocardio. IAMCEST= Infarto agudo de miocardio con elevación de ST. IAMSEST= Infarto agudo de miocardio sin elevación de ST. A=Angina. AI= Angina inestable.

### 7.1.3. ANTECEDENTES DE CARDIOPATÍA, REVASCULARIZACIÓN MIOCÁRDICA Y OTRAS ENFERMEDADES ATEROSCLERÓTICAS.

Los pacientes que se presentan con un SCASEST tienen mayor prevalencia de antecedentes de CI y de IC que aquellos que lo hacen con un SCACEST<sup>257,260,262,263</sup>. De la misma forma, en la muestra estudiada, los antecedentes de CI y de IC fueron 2,5-3 veces más frecuentes en los pacientes con SCASEST que en los pacientes con SCACEST.

En relación con el antecedente de revascularización percutánea o quirúrgica, resultan destacables tres cosas. En primer lugar, la mayor prevalencia de antecedentes de revascularización en los pacientes con SCASEST comparado con los pacientes con SCACEST, algo que es coincidente con los registros consultados (**tabla 1-7**). En segundo lugar, la mayor prevalencia del antecedente de CRC comparado con procedimientos de revascularización percutánea en los pacientes con SCASEST. En el estudio DESCARTES (pacientes con SCASEST)<sup>258</sup> y en el subgrupo de SCASEST del estudio MASCARA<sup>263</sup> el antecedente de ICP duplicó al de CRC. Finalmente, el antecedente de revascularización previa de toda la población estudiada fue sensiblemente menor comparado con algunas series<sup>140,257,258,260,261,263</sup>.

El antecedente de EVP fluctúa entre 7-13% en pacientes con SCASEST y entre 7-8% en pacientes con SCACEST en las series consultadas<sup>253,257,260</sup>. En el caso de la EVC, la prevalencia en pacientes con SCACEST se sitúa en 6-8% y en pacientes con SCASEST en 8-11%<sup>257,258,260,261</sup>. La prevalencia de enfermedades ateroscleróticas diferentes de la CI referida en otros estudios es mayor que la encontrada en el presente, lo que resulta llamativo dada la mayor edad media de la muestra. Esta diferencia podría explicarse por un infra-registro que se

desprende de la recogida retrospectiva de los antecedentes de los pacientes incluidos en el presente estudio.

#### 7.1.4. SITUACIÓN HEMODINÁMICA EN EL MOMENTO DEL INGRESO.

Tan sólo algunos de los registros consultados hacen referencia a la situación hemodinámica de los pacientes con SCA al ingreso<sup>255,258,260</sup>. En concreto, en el EHS-ACS<sup>260</sup> se describe una media de tensión arterial sistólica y diastólica menor en los pacientes con SCACEST respecto a los pacientes con SCASEST, al igual que el presente estudio (**tabla 1-7**).

#### 7.1.5. ESTANCIA HOSPITALARIA.

La estancia media fue significativamente mayor en los pacientes con SCASEST que en los pacientes con SCACEST. La mayoría de los estudios consultados mencionan la mediana como descriptor del tiempo de ingreso (**tabla 1-7**). La mediana de la estancia de los pacientes del presente estudio (7 días) fue igual que la del EHS-ACS II<sup>262</sup> y menor que la del estudio MASCARA<sup>263</sup> (8 días). La mediana de estancia de los pacientes con SCASEST (8 días) fue igual que la del estudio MASCARA pero mayor que la de los estudios GRACE<sup>257</sup> (IAMSEST 6 días, AI 5 días) y DESCARTES<sup>258</sup> (7 días). Finalmente, la mediana de la estancia de los pacientes con SCACEST (7 días) fue menor que la de los pacientes de los estudios GRACE y MASCARA (8 días en ambos).

### 7.1.6. PRUEBAS DE LABORATORIO.

Se ha visto que la elevación de leucocitos y de polimorfonucleares neutrófilos en el contexto de los SCA se asocia con mal pronóstico<sup>97</sup>. La mayor elevación observada en pacientes con SCACEST en comparación a los pacientes con SCASEST demuestra una mayor respuesta inflamatoria en relación con un infarto más extenso.

### 7.2. CONCENTRACIONES DE CITOCINAS EN LOS PACIENTES DEL ESTUDIO Y COMPARACIÓN CON EL GRUPO CONTROL.

Las citocinas son moléculas de señalización utilizadas por las células implicadas en los procesos inflamatorios para producir una respuesta en otro grupo de células. Su producción y liberación se produce tras diversos estímulos inflamatorios, su acción es predominantemente paracrina, y su vida media es, en general, breve<sup>167</sup>. En ocasiones las citocinas se producen en cantidades suficientes como para detectarse en sitios distantes del lugar de producción, ejerciendo acciones sistémicas como es el caso de la IL-6<sup>99</sup>. Estas características de las citocinas dificultan la definición de concentraciones estándares en muestras biológicas (suero o plasma), en personas sanas y en pacientes con diversas patologías.

En el presente estudio, con el fin de obtener concentraciones de referencia de las citocinas estudiadas, se utilizó un grupo de personas sanas donantes de sangre sin patología inflamatoria conocida. En un número importante de individuos del grupo control y del grupo de pacientes, las concentraciones de citocinas fueron indetectables, algo que ya ha sido

mencionado por otros autores<sup>155,264</sup>. Además, tanto en el grupo control como en los pacientes incluidos en el estudio es destacable la importante asimetría positiva de la distribución de las concentraciones de citocinas. Esta es una situación habitual y se observa en prácticamente todos los estudios en los que se realizan determinaciones de citocinas<sup>155,240,244,245</sup>. Por último, cuando las citocinas fueron detectables, los valores de las mismas fluctuaron, en la mayoría de los pacientes, en un rango estrecho cercano al límite inferior de detección, mientras que en una minoría de los pacientes las concentraciones se distribuyeron en un margen mucho más amplio.

Debido a la asimetría marcada de la distribución de las concentraciones de citocinas, se categorizó a los pacientes en 4 grupos. Esta categorización facilitó el análisis pero trajo aparejado una inevitable pérdida de información. Por ejemplo, la distribución de los pacientes de los grupos de SCACEST y SCASEST de acuerdo con la concentración de IL-6 fue similar (**figura 3-6**), aunque los primeros, en relación con una reacción inflamatoria más importante, presentaban unos valores de media y de mediana mayores que los segundos.

Los donantes de sangre cumplen con una serie de requisitos muy estrictos entre los que se encuentran no padecer enfermedades oncológicas, inflamatorias ni infecciosas actuales o recientes. La positividad de las citocinas en los controles sería atribuible a una producción basal constitutiva, aunque, debido a que no se realizaron otras exploraciones, no se puede descartar la presencia de un proceso inflamatorio subclínico en alguno de ellos. En los controles, comparado con el grupo de pacientes, hubo un predominio de la citocina IL-10 (el 75% presentó concentraciones detectables frente al 50% del grupo de pacientes) sobre la IL-6 (el 90% de los controles presentó concentraciones  $\leq 1,91$  pg/mL, mientras que 56% de los pacientes presentó concentraciones superiores a esa cifra).

Los pacientes con SCA presentaron una clara activación inmunológica, evidenciada por unas concentraciones elevadas de la citocina pro-inflamatoria IL-6 y de la citocina anti-inflamatoria IL-10 comparado con los individuos del grupo control. Esta activación inmunológica en los pacientes con SCA se encuentra inclinada hacia un perfil pro-inflamatorio. De esta manera, mientras que ninguno de los sujetos del grupo control presentó concentraciones de IL-6 por encima de 3,8 pg/mL, más del 40% de los pacientes del grupo de SCACEST y del grupo de SCASEST presentaron concentraciones elevadas de esta citocina.

Al analizar en forma combinada ambas citocinas en la variable IL6-IL10, resulta destacable que se encontraran más pacientes con IL-6 > 3,8 pg/mL e IL-10 > 1,9 pg/mL entre los SCACEST que en los pacientes del grupo de SCASEST. El SCACEST supone un daño más importante y más extenso que el producido en el SCASEST. Se ha visto que la IL-10 se encuentra regulada positivamente en procesos inflamatorios como un inmunomodulador<sup>265-267</sup> y que los pacientes con IAMCEST presentan concentraciones elevadas de ambas citocinas en el momento del ingreso<sup>268</sup>. Así, la elevación de la IL-10 acompañando a la elevación de IL-6 observada en el SCACEST podría estar en relación con la cinética de aparición de las citocinas<sup>180,269</sup>. Es decir, un daño mayor y/o un tiempo más prolongado de exposición al mismo, daría paso a una respuesta anti-inflamatoria, manifestada por la elevación de la IL-10, con el fin de modular el daño y restringir el área isquémica / necrótica<sup>235,243</sup>. La menor elevación de la IL-10 en los SCASEST, indicaría que el estímulo no ha sido lo suficientemente intenso o duradero como para inducir la producción de IL-10 en concentraciones suficientes para ser detectadas en la circulación sistémica<sup>235</sup>. De cualquier forma, debe tenerse en cuenta que la IL-10 actúa en forma paracrina principalmente<sup>167</sup>.

### 7.3. CONCENTRACIONES DE CITOCINAS Y CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.

Diversos marcadores de mala evolución se asociaron con los grupos de pacientes con las concentraciones más elevadas de IL-6 y de IL-10. Así, los pacientes con concentraciones más altas de estas citocinas tuvieron mayor edad, menores cifras de tensión arterial, concentraciones mayores de glucemia, leucocitos, polimorfonucleares neutrófilos, PCR, marcadores de necrosis miocárdica, y de NTproBNP, y, cuando se estudió la función del ventrículo izquierdo, una menor FEVI media con una proporción mayor de pacientes con fracción de eyección por debajo de 50%. Los pacientes con las concentraciones más elevadas de la IL-10 también presentaron concentraciones mayores de creatinina, mientras que los pacientes con concentraciones más elevadas de la IL-6 presentaron concentraciones más altas de fibrinógeno y una frecuencia cardíaca más elevada.

Varios estudios han demostrado una correlación significativa entre la IL-6, uno de los inductores principales de la respuesta hepática de fase aguda, y la PCR y fibrinógeno en el contexto de los SCA<sup>264,270</sup>. Además, la elevación de la IL-6 y de la PCR se ha relacionado con mayor riesgo de complicaciones en pacientes con SCA<sup>264,271</sup>.

La relación de la IL-10 con la elevación de la PCR y con la IL-6 varía con el tipo de estudio y los pacientes incluidos en los mismos. En un estudio de Yamashita et al.<sup>272</sup> en pacientes con AI y ACE, se encontró una correlación negativa de la IL-10 con PCR e IL-6. En otro estudio de Tziakas et al.<sup>88</sup> la concentración de IL-10 se correlacionó positivamente con la de IL-6 en los pacientes con IAM pero no en aquellos pacientes con AI. De la misma forma, en un estudio de Kotajima et al.<sup>235</sup> la IL-6 y la IL-10 se encontraron elevadas simultáneamente

en pacientes con IAM. En este último estudio, es destacable que las concentraciones de IL-10 se encontraron más elevadas en pacientes con IAM más grave (clase de Killip > II)<sup>235</sup> y que los péptidos natriuréticos ANP (péptido natriurético atrial) y BNP, se correlacionaron positivamente con IL-6 y con IL-10.

La elevación del recuento de neutrófilos y de marcadores de activación leucocitaria es otra manifestación de la respuesta inflamatoria ante la lesión producida en los SCA mencionada en diversos estudios y que se ha relacionado con el pronóstico de estos pacientes<sup>97,273,274</sup>. En un estudio de Yip et al.<sup>245</sup> en pacientes con IAMCEST, las concentraciones IL-10 más elevadas (>30 pg/mL) se asociaron con un mayor recuento leucocitario.

Debrunner et al.<sup>178</sup> encontraron en pacientes con IAM complicado (asociado a *shock* cardiogénico) concentraciones más elevadas de IL-6, de TNF- $\alpha$  y de PCR y una FEVI menor que en aquellos pacientes con IAM no complicado. Además, la elevación del raIL-1 predijo el desarrollo del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en los pacientes con *shock* cardiogénico<sup>178</sup>. Debe tenerse presente que la IL-10 estimula la producción del raIL-1 como un mecanismo regulador de la acción de la IL-1<sup>275</sup>. En el mencionado estudio de Yip et al.<sup>245</sup>, las concentraciones de IL-10 > 30 pg/mL se asociaron con una FEVI significativamente menor.

En resumen, los grupos con concentraciones de citocinas más elevadas se asociaron con una constelación de factores de mal pronóstico, constituyendo grupos de mayor riesgo.

#### 7.4. EVOLUCIÓN INTRAHOSPITALARIA Y COMPARACIÓN CON OTRAS SERIES DE SCA.

En la tabla 2-7 se detallan las características evolutivas observadas en los pacientes con SCA del estudio y se comparan con registros nacionales e internacionales.

Los pacientes con SCACEST del estudio, en relación con la mayor extensión del infarto, presentaron complicaciones asociadas como taquiarritmias ventriculares y muerte súbita con mayor frecuencia que los pacientes con SCASEST, lo que es coincidente con las series consultadas<sup>257,260,263</sup>. La mayor diferencia se encuentra con el estudio PRIAMHO I<sup>253</sup>, en el que hasta un 13% de los pacientes presentaron fibrilación ventricular o TV, y puede atribuirse a que ese estudio sólo incluyó pacientes con IAM ingresados en UCIC, lo que implica pacientes de mayor riesgo y monitorización ECG más estrecha, comparado con el presente estudio, en el que hasta un 7,5% de los pacientes se presentaron con AI, y con otros registros, en los que se incluyeron pacientes ingresados en plantas de hospitalización.

La IC aguda es la causa principal de morbi-mortalidad en los pacientes con IAM<sup>276</sup>. La presencia de EAP asociado al SCA se menciona en el estudio PRIAMHO II<sup>259</sup> (17% de EAP en una cohorte de pacientes con IAM ingresados en UCIC) y en el estudio EHS-ACS<sup>260</sup> (7,5% en los pacientes con SCACEST y 4,5% en los pacientes con SCASEST). La inversión del riesgo de EAP en los grupos de SCA observada entre el presente estudio (5% en SCACEST y 9,7% en SCASEST) y el EHS-ACS podría deberse, en parte, a la diferencia de edad de los pacientes (una media de 7 años, **tabla 1-7**), y a la mayor comorbilidad asociada con una afectación coronaria más difusa de los pacientes del grupo de SCASEST del presente estudio (**tabla 1-6 y figura 5-6**).

**Tabla 2-7. Episodios adversos intrahospitalarios de los pacientes con SCA incluidos en registros españoles e internacionales y en la serie actual.**

Estudio <sup>ref</sup> , país, periodo de reclutamiento, diseño	Situación Número de pacientes	Revascularización (%)		Episodios cardiacos intrahospitalarios (%)				
		ICP	CRC	TV/FV	EAP	Episodios isquémicos	IC	Muerte
PRIAMHO <sup>253</sup> , España, multicéntrico, 10/1994-9/1995, prospectivo de cohorte ingresada en UCIC con IAM	IAM en UCIC n=5.242	5	1	13,4		IM 3,2. A 10,2	30	1º día: 3,5. En UCIC: 10,9.
PEPA <sup>75,254</sup> , España, multicéntrico, 10/1995-9/1996, prospectivo de cohorte con SCASEST	SCASEST n=4.115 (AI 72,6%, IAM 11,4%)	9	4			IM 3	9	2,6
	≥ 70 años n=1.551	8	5				17	
	< 70 años n=2.564	11	5				5	
PRAIS-UK <sup>255</sup> , Reino Unido, multicéntrico, 5/1998-2/1999, registro prospectivo observacional de una cohorte con SCASEST	SCASEST n=1.046	4	8			IM 3,9. A 3,2	8	1,5
ENACT <sup>256</sup> , multinacional, multicéntrico, 4/1999-6/1999, registro prospectivo de una cohorte con SCA	SCA n=3.092							
	AI (46%)	23						1,6
	IM (39%) Sospecha de SCA (14%)	23						6
GRACE <sup>257</sup> , multinacional, multicéntrico, 4/1999-12/2000, registro prospectivo de SCA.	SCA n=11.543							Global 5; IM Q 9; IM no Q 5
	IAMCEST (30%)	40 (18% primaria)	4	10		IM 3. A 14	18	7
	IAMSEST (25%)	28	10	4		IM 2. A 19	18	5
	AI (38%)	18	5	2		A 23	10	3
DESCARTES <sup>258</sup> , España, multicéntrico, 4/2000, registro prospectivo de pacientes con SCASEST	SCASEST n=1.877 (AI 69,7%; IAMSEST 30,3%)	20	4			IM 5. A 20	9,8	2,7
PRIAMHO II <sup>259</sup> , España, multicéntrico, 5/2000-12/2000, prospectivo de una cohorte con IAM	IAM n=6.221 (IAMCEST 66,3%; IAMSEST 17,3%; IAM inespecifico 16,4%)	ICP primaria en IAMCEST 10,7	IAMCEST 0	TV 3. FV 5,2	17,2	IM 3. A 15	34	10,4
EHS-ACS <sup>260</sup> , multinacional, multicéntrico, 9/2000-5/2001, estudio prospectivo de SCA	SCA n=10.484							4,9
	SCACEST (42,3%)	40 (27% primaria)	3	TV 5. FV 5	7,5	IM 2,7. A 10	20,2	7
	SCASEST (51,2%)	25	5	TV 1,6. FV 1,3	4,5	IM 1,4. A 13,5	12,7	2,4
	SCA inespecifico (6,5%)	22	4	TV 4,4. FV 3,9	13,2	IM 11,2. A 1,7	29,8	11,8
CRUSADE <sup>261</sup> , EUA, multicéntrico, 3/2000-12/2002, registro prospectivo de SCASEST de alto riesgo.	SCASEST n=35.875	37	12			IM 3,7	10	4,8
EHS-ACS II <sup>262</sup> , multinacional, multicéntrico, 3/2004-10/2004, estudio prospectivo de SCA	SCA n=6.385					8	12,4	4
	SCACEST (47%)	58 (51% primaria)	3			IM 2,7. A 10,4	20,4	5,3
	SCASEST (48%)	37	7			IM 1,4. A 13,5	19,7	2,5
	SCA indeterminado (5%)							6,6
MASCARA <sup>263</sup> , España, multicéntrico, 9/2004-6/2005, estudio prospectivo SCACEST y SCASEST	SCA n=7251	40	5	TV 0,9. FV 2,7		19,7	16,3	5,7
	SCACEST (38,3%)	51	3	TV 1,8. FV 5,6		18,7	16,9	7,6
	SCASEST (55,9%)	34	7	TV 0,3. FV 0,7		19,9	14,5	3,9
	SCA indeterminado (5,8%)	19	4	TV 0,4. FV 2,4		25,8	28,8	8,8
Serie actual, Salamanca, 1/2004-3/2007, estudio prospectivo, SCA	SCA n=415	40	9,2	TV 4,6	7	IM 1,9. A 7,7	27,2	6,5
	SCACEST (57,6%)	49 (32% primaria)	3,8	TV 5,4	5	IM 1,9. A 6,7	28,9	6,3
	SCASEST (42,4%)	29	16,5	TV 3,4	9,7	IM 2,3. A 9,1	25,0	6,8

Abreviaturas: ICP= Intervención coronaria percutánea. CRC= Cirugía de revascularización coronaria. TV/FV= Taquicardia ventricular/Fibrilación ventricular. EAP= Edema agudo de pulmón. IC= Insuficiencia cardiaca. IM /IAM= Infarto agudo de miocardio. UCIC= Unidad de cuidados intensivos coronarios. SCA= Síndrome coronario agudo. SCACEST= Síndrome coronario agudo con elevación de ST. SCASEST= Síndrome coronario agudo sin elevación de ST. IAMCEST= Infarto agudo de miocardio con elevación de ST. IAMSEST= Infarto agudo de miocardio sin elevación de ST. A=Angina. AI= Angina inestable.

El desarrollo de IC durante el ingreso hospitalario por un SCA varía en los distintos registros entre el 9% observado en el estudio PEPA<sup>254</sup> en pacientes con SCASEST, en su mayoría tipo AI, y el 34% del estudio PRIAMHO II<sup>259</sup>, previamente mencionado, en pacientes con IAM ingresados en UCIC (**tabla 2-7**). La mayor tasa de IC encontrada en el presente estudio comparado con los registros GRACE<sup>257</sup>, DESCARTES<sup>258</sup>, EHS-ACS I y II<sup>260,262</sup> y MASCARA<sup>263</sup>, puede atribuirse a la mayor edad de los pacientes del estudio.

La edad es un importante factor de riesgo para el desarrollo de IC. En el registro PEPA<sup>75</sup>, los pacientes mayores de 70 años tuvieron un riesgo más de 3 veces superior de presentar IC que aquellos pacientes menores de 70 años. En los estudios EHS-ACS<sup>260</sup> y MASCARA<sup>263</sup>, los pacientes con un SCA indeterminado (con ECG no concluyente) y que presentaron una media de edad de 72 y 75 años, respectivamente, presentaron tasas de IC similares al presente estudio (**tabla 2-7**). Sin embargo, es necesario señalar que en este grupo de SCA indeterminado se encuentran también con mayor frecuencia los antecedentes de HTA, diabetes, IC y CI previas (**tabla 1-7**) que son, junto con la mayor edad, determinantes del aumento del riesgo de desarrollar IC.

De la misma forma que para la mayoría de los registros consultados, los pacientes con SCASEST presentaron un riesgo mayor de repetición de episodios isquémicos durante el ingreso que los pacientes con SCACEST, aunque no se alcanzó significación estadística, lo que puede atribuirse a la presencia de más factores de riesgo y a una enfermedad coronaria más difusa entre los primeros. El presente estudio presentó una menor tasa de nuevos episodios isquémicos durante la hospitalización que la mencionada en los estudios GRACE<sup>257</sup>, DESCARTES<sup>258</sup>, y MASCARA<sup>263</sup>, y más cercana a la de los registros europeos EHS-ACS I y II<sup>260,262</sup> (**tabla 2-7**).

La mortalidad global de los pacientes del estudio (6,5%) fue mayor que la de los registros GRACE (5%)<sup>257</sup>, EHS-ACS I (4,9%)<sup>260</sup>, EHS-ACSII (4%)<sup>262</sup>, MASCARA (5,7%)<sup>263</sup>, lo que se explica por la mayor edad media y la mayor incidencia de IC comparadas con los mencionados registros. Se ha mencionado que la atención de los pacientes con SCA y edad más avanzada es menos agresiva y que tienen más probabilidad de no recibir terapias de eficacia probada, a pesar de presentar un perfil clínico más desfavorable<sup>74,75</sup>.

Al analizar la mortalidad intrahospitalaria de los subgrupos de SCA, es destacable que no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con SCACEST y SCASEST. En el SCACEST se produce una afectación cardíaca más extensa, lo que condiciona la aparición de más complicaciones eléctricas y mecánicas que se asocian con mayor mortalidad durante el ingreso hospitalario. Posteriormente, durante el seguimiento a largo plazo, la mortalidad se invierte, siendo mayor en los pacientes que han sobrevivido a un SCASEST que en los pacientes que han sobrevivido a un SCACEST<sup>92</sup>. La tasa de mortalidad en los pacientes con SCACEST (6,3%) se encontró dentro del rango del 5,3% al 7,6% presentado en los registros consultados<sup>257,260,262,263</sup>. Sin embargo, la mortalidad encontrada en los pacientes con SCASEST (6,8%) superó a todos los estudios, a excepción del registro GRACE en el que la suma de mortalidad por IAMSEST (5%) y por AI (3%) fue mayor.

Es destacable que en algunos registros el mayor riesgo de mortalidad, al igual que lo mencionado para IC, se encuentra en el grupo de SCA indeterminado (sin patrón electrocardiográfico definido), que presenta mayor edad y comorbilidad asociadas<sup>260,262,263</sup>. En el presente estudio no se incluyeron pacientes con SCA indeterminado (salvo aquellos con BRI nuevo o presumiblemente nuevo que se consideraron dentro de los SCACEST para el análisis), sin embargo, aunque no se encontraron diferencias significativas en la edad media entre los subgrupos de SCA, la carga de factores de riesgo, de antecedentes de cardiopatía, de

revascularización previa y de otras enfermedades ateroscleróticas fue mayor en los pacientes con SCASEST, lo que puede haber influido en la mayor mortalidad observada en este grupo comparado con otros registros. Otro dato que apoya esta afirmación es el tiempo de estancia hospitalaria significativamente mayor observado en los pacientes con SCASEST del presente estudio (**tabla 13-6**).

Al analizar la realización de procedimientos de revascularización destacan dos situaciones: *i*) el aumento constante de ICP desde la década de los años 90 hasta la actualidad, en donde podemos incluir al presente estudio; y *ii*) la mayor proporción de CRC encontrada. El hecho que el Hospital Universitario de Salamanca cuente con un Servicio de Cirugía Cardíaca de referencia puede haber influido en esta situación. Además, los registros nacionales e internacionales consultados, si bien extensos y representativos, al ser multicéntricos incluyen muchas veces a hospitales y servicios con complejidad diversa y no siempre a servicios de cardiología o UCIC<sup>253,257,259,263</sup>. La mayor proporción de CRC entre los pacientes con SCASEST comparado con los pacientes con SCACEST se observa en todos los estudios (**tabla 2-7**), y se atribuye a la enfermedad coronaria más difusa y grave (afectación de tres vasos y/o tronco de la arteria coronaria izquierda) que padecen estos pacientes<sup>77,263</sup>.

## 7.5. EVOLUCIÓN INTRAHOSPITALARIA Y CITOCINAS.

La vulnerabilidad de la placa aterosclerótica es un condicionante mayor del riesgo de rotura de la misma y, en forma directa, del inicio de episodios agudos. Si bien, se está llevando a cabo investigación en esta área, la capacidad de identificar placas vulnerables sigue siendo limitada<sup>81</sup>. Es en esta situación donde los marcadores de inflamación, como marcadores de inestabilidad, han adquirido importancia en el pronóstico de los pacientes. De la misma forma, sería importante el hallazgo de marcadores de una situación de estabilidad o de tendencia a la misma, que señalara a individuos con bajo riesgo.

### 7.5.1. EPISODIOS ISQUÉMICOS INTRAHOSPITALARIOS Y CITOCINAS.

Se sabe que en los SCA existe una activación inmunológica manifestada por la expresión y secreción de distintos tipos de proteínas, principalmente por parte de las células del sistema inmune<sup>277</sup>. Más allá de las controversias acerca de la fuente de origen de la IL-6 (y de otras citocinas) durante un episodio isquémico agudo<sup>169,175</sup>, esta citocina se eleva tempranamente en el contexto de los SCA<sup>177,278</sup>. La IL-6 se considera uno de los estímulos principales de la producción de proteínas hepáticas de fase aguda, como PCR y fibrinógeno, y junto con ellas ha sido relacionada con el pronóstico en pacientes con SCA<sup>95,264,278-280</sup>.

En el presente estudio, en toda la cohorte estudiada, en los pacientes con SCACEST y en los pacientes con SCASEST, la IL-6 analizada de forma aislada no se asoció con una mayor recurrencia de episodios isquémicos (IM y/o angina) durante el ingreso. La comparación con otros estudios de la literatura resulta difícil porque para analizar la relación

entre las concentraciones de citocinas y los episodios cardiacos más relevantes se utilizan distintas combinaciones de episodios cardiacos.

En un estudio de Biasucci et al.<sup>95</sup> en pacientes con AI (un grupo minoritario en el presente estudio) las concentraciones más elevadas de IL-6 y del raIL-1 se asociaron con una evolución desfavorable (valorada por la aparición de muerte, o IM, o necesidad de revascularización urgente por angina refractaria).

En otro estudio en pacientes con IAMCEST tratados con trombolisis, la IL-6, la PCR y el fibrinógeno se asociaron con una evolución desfavorable (menor tasa de éxito en la trombolisis, y más complicaciones valoradas en forma conjunta por episodios de angina post-infarto y aparición de IC)<sup>278</sup>. En el presente estudio, se encontró una tendencia estadísticamente significativa a que los pacientes con SCACEST y con IL-6 más elevada recibieran menos tratamiento fibrinolítico, lo que se encontraría en relación con el mayor número de sujetos con IAM evolucionado en los grupos con concentraciones más altas de IL-6.

La IL-10 es otras de las citocinas inducidas en respuesta a la isquemia miocárdica<sup>170,197</sup> que se ha relacionado con el pronóstico a corto plazo<sup>237-239</sup>.

Al analizar los episodios isquémicos durante el ingreso de acuerdo con las concentraciones de IL-10, se encontró un comportamiento diferente en los pacientes con SCACEST y SCASEST. Mientras que en los primeros, la IL-10 no se relacionó con la recurrencia de isquemia intrahospitalaria, en los pacientes con SCASEST fue un factor protector de la aparición de nuevos episodios isquémicos y de la necesidad de revascularización durante el ingreso. Es más, la mayoría de los pacientes con SCASEST que precisaron revascularización quirúrgica durante el ingreso, presentaron concentraciones

indetectables de IL-10 al ingreso. De esta forma, la elevación de la IL-10 en los pacientes con SCASEST señaló a un grupo de menor riesgo isquémico.

En la literatura existe poca información que relacione la concentración de IL-10 con la recurrencia de episodios isquémicos durante el ingreso hospitalario. En un estudio de Chalikias et al.<sup>238</sup> en una cohorte de SCA (IAMCEST, IAMSEST y AI) se encontró que los pacientes que sufrieron un episodio adverso intrahospitalario (criterio de valoración combinado de muerte cardíaca, o recurrencia de AI, o re-infarto, o arritmias malignas, o revascularización urgente) presentaron concentraciones significativamente menores de IL-10 al ingreso. En un estudio de Heeschen et al.<sup>237</sup> en pacientes con SCASEST (63% de AI), los pacientes que presentaron concentraciones de IL-10 >3,5 pg/mL mostraron una tendencia a sufrir menos episodios durante el ingreso (criterio de valoración combinado de muerte o IM no fatal).

El reconocimiento de la influencia de factores inmunomoduladores, como la IL-10, en los mecanismos implicados en enfermedades con una base inflamatoria / inmunológica, ha llevado a la utilización simultánea de marcadores pro-inflamatorios y anti-inflamatorios en diversas entidades<sup>281-286</sup>. En el contexto de los SCA, también se han utilizado variables que consideran la asociación de estos dos tipos de marcadores con el fin de evaluar globalmente el perfil de riesgo<sup>236,238,241,242,287</sup>.

En la presente investigación se estudió el perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio considerando simultáneamente en la variable IL6-IL10 a la IL-6 como marcadora de un estado inflamatorio, y a la citocina IL-10 como marcadora de la respuesta anti-inflamatoria.

Al considerar la influencia del perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio en la aparición de episodios isquémicos intrahospitalarios en toda la cohorte estudiada, en los

pacientes con SCACEST y en los pacientes con SCASEST, la elevación de la IL-10 por encima de 1,9 pg/mL se asoció de forma estadísticamente no significativa con menos episodios isquémicos para cualquiera situación inflamatoria presente (IL-6 por encima o por debajo de 3,8 pg/mL). A pesar de no alcanzarse significación estadística, es muy destacable que los pacientes con concentraciones de IL-10 por encima de 1,9 pg/mL sufrieron episodios isquémicos menos graves que los pacientes con IL-10 por debajo de este valor, esto es, en caso de repetir un episodio isquémico durante el ingreso, se trató de una AI y nunca de un IM.

No se han encontrado en la literatura estudios que relacionen de forma combinada a la IL-6 y a la IL-10 con la ocurrencia de episodios isquémicos intrahospitalarios o a corto plazo, pero si a mediano y largo plazo<sup>240,242</sup>.

En el mencionado estudio de Chalikias et al.<sup>238</sup> el cociente entre otra interleucina pro-inflamatoria, la IL-18, y la IL-10 se comportó como un factor predictivo independiente del pronóstico a corto plazo en pacientes con SCA. Como se mencionó, la limitación de este estudio es que asocia en una sola variable combinada a varios episodios cardiovasculares importantes. En otros estudios en pacientes con SCASEST, el efecto protector de una elevación de la IL-10 sobre la aparición de episodios cardiacos intrahospitalarios (IM no fatal o muerte) estuvo restringido a aquellos pacientes con un estado pro-inflamatorio representado por el aumento de proteínas de fase aguda, como la PCR<sup>237,239</sup>.

En resumen, un perfil anti-inflamatorio predominante, señalado por concentraciones elevadas de IL-10, parece proteger a los pacientes con SCA de la recurrencia de episodios isquémicos a corto plazo. Esta situación parece ser más importante en los pacientes con SCASEST que en los pacientes con SCACEST. Diversos mecanismos estimulados por la IL-10, como la desactivación de monocitos / macrófagos<sup>185,288</sup>, la inhibición de síntesis y

secreción de citocinas pro-inflamatorias<sup>223,289</sup> y la regulación de las MMPs<sup>196,197,214,215</sup>, favorecerían la estabilización de la placa responsable del SCA.

### 7.5.2. INSUFICIENCIA CARDIACA INTRAHOSPITALARIA Y CITOCINAS.

Entre los hallazgos más destacables del presente estudio se encuentra el mayor riesgo de IC encontrado en los pacientes con concentraciones elevadas no sólo de la citocina pro-inflamatoria IL-6, sino también de la citocina anti-inflamatoria IL-10. En efecto, en el análisis aislado de cada una de estas citocinas en toda la cohorte y en los subgrupos de SCA, los pacientes de los grupos  $A_{IL6}$  (IL-6 > 6,55 pg/mL) y  $A_{IL10}$  (IL-10 > 3,13 pg/mL) tuvieron un incremento estadísticamente significativo del riesgo de presentar IC durante el ingreso comparado con los grupos con concentraciones indetectables de IL-6 y de IL-10, respectivamente. Ya se comentó que los grupos  $A_{IL6}$  y  $A_{IL10}$  se asociaron con diversos marcadores de mal pronóstico.

En la misma línea, la variable IL6-IL10, que resume el perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio, mostró una asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de IC durante el ingreso, que se mantuvo tras el ajuste por otras variables. Específicamente, en el análisis multivariante realizado a toda la cohorte, los 2 grupos que mantuvieron el poder predictivo de aparición de IC tras el ajuste por otros factores fueron aquellos con un perfil pro-inflamatorio exacerbado (IL-6 > 3,8 pg/mL con IL-10 por encima o por debajo de 1,9 pg/mL) sin apenas diferencias en sus *odds ratios*. Esto indica que, dentro de esta variable, la situación pro-inflamatoria es la determinante principal en la aparición de IC. Esta situación se confirmó al repetir el análisis multivariante utilizando los grupos de IL-6 y de IL-10 como

covariables en lugar de la variable IL6-IL10; la IL-6, pero no la IL-10, se mantuvo en el modelo como un factor predictivo independiente de aparición de IC intrahospitalaria.

La IL-6 es una citocina sintetizada por monocitos / macrófagos y por CEs como respuesta a la presencia de microorganismos y otras citocinas, principalmente TNF- $\alpha$  e IL-1, dos citocinas que también están implicadas en la génesis de los SCA y de la IC<sup>167,290,291</sup>. El TNF- $\alpha$  posee efectos cardiotóxicos y puede producir miocardiopatía, remodelamiento ventricular y edema pulmonar<sup>178,292,293</sup>. En pacientes con SCA no complicado y complicado con *shock* cardiogénico, el patrón dinámico de las citocinas IL-6 y TNF- $\alpha$  es similar. Contrariamente a la IL-1 y al TNF- $\alpha$ , la IL-6 no produce hipotensión o síntomas sistémicos cuando se inyecta a seres humanos, por lo que la IL-6 se comportaría como un marcador de la actividad deletérea del TNF- $\alpha$  sobre el miocardio<sup>178</sup>.

Tanto la IL-6 como el TNF- $\alpha$  participan en la síntesis de la IL-10<sup>294</sup> y se ha comprobado que, en una situación inflamatoria definida como el pontaje cardiopulmonar, el pico de la concentración de IL-10 es precedido por el de estas citocinas inflamatorias<sup>295</sup>. La IL-10, a su vez, posee una gran capacidad de inhibición de la producción y secreción de un grupo importante de citocinas por células inmunológicas activadas, entre ellas TNF- $\alpha$ , IL-6 y la propia IL-10, mediante un mecanismo autoregulador, que lleva a la resolución del proceso inflamatorio y estimula los procesos de reparación tisular<sup>179,180,185,288</sup>. Las propiedades inhibitorias de la IL-10 sobre las actividades inflamatorias del TNF- $\alpha$  también se han comprobado en cardiomiocitos<sup>204</sup>. Esta acción se lleva a cabo, en parte, mediante la atenuación de la expresión de los receptores de TNF- $\alpha$ , y favoreciendo la liberación de estos desde sus dominios extracelulares hacia la circulación sistémica<sup>156,291</sup>. En pacientes con IC se ha encontrado un aumento de las concentraciones de IL-10 y de TNF- $\alpha$  comparado con controles y una mayor expresión del receptor de IL-10 en monocitos de sangre periférica, lo

que se interpreta como una activación del sistema IL-10 / receptor de IL-10, con el fin de regular negativamente el exceso de TNF- $\alpha$  en estos pacientes<sup>296</sup>. Es decir que, la expresión de la IL-10 en la IC asociada a los SCA intentaría modular la acción del TNF- $\alpha$ .

En modelos animales de daños por isquemia / reperfusión miocárdica, la presencia de la IL-10 parece ser esencial para la supervivencia. En ausencia de IL-10 endógena (como es el caso de los ratones con desactivación génica de la IL-10), ocurre una respuesta inflamatoria y una infiltración de polimorfonucleares neutrófilos marcadas, las que resultan en un aumento del tamaño del infarto, en un incremento de la necrosis miocárdica y en un aumento de las mortalidad<sup>227</sup>. Kaur et al.<sup>297</sup> en un modelo murino de IC isquémica, encontraron que una función cardíaca deprimida, posterior al ligamiento de la arteria coronaria descendente anterior, se correlacionó con un descenso de las concentraciones de IL-10 y un aumento del cociente TNF- $\alpha$  / IL-10. Estos hallazgos en modelos animales contrastan con los del presente estudio en donde los pacientes que presentaron mayor elevación de citocinas pro- y anti-inflamatorias fueron los que presentaron más IC.

En el ámbito clínico, varias líneas de investigación apoyan el papel del TNF- $\alpha$  y de la IL-6 como factores predictivos de la aparición de IC y de mortalidad en pacientes con IC<sup>171,291,298-302</sup>. Las concentraciones elevadas de IL-6 se han asociado con deterioro de la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo<sup>157,301</sup>. Por otro lado, en un estudio de Karpinski et al.<sup>157</sup>, se encontró que el valor pronóstico de las concentraciones de la IL-10 sobre la función ventricular tras un IM dependería del momento de la determinación. Las concentraciones de la IL-10, y también de la IL-6 y de la PCR, en los primeros 3 días de ingreso se correlacionaron negativamente con la FEVI a los 7 días, pero, las concentraciones de IL-10 a los 7 días se correlacionaron positivamente con la FEVI a los 6 meses. De esta forma, el incremento de las concentraciones de IL-10 en la fase aguda de un IM reflejaría la

extensión de la lesión miocárdica (de la misma forma que la PCR y la IL-6), y el mantenimiento de concentraciones elevadas de IL-10 por días/meses podría ser beneficioso desde un punto de vista pronóstico.

Domínguez-Rodríguez et al.<sup>230</sup> estudiaron la relación de las concentraciones de IL-10 y la aparición de IC tras la realización de una angioplastia exitosa en pacientes con SCACEST. Las concentraciones de IL-10 fueron mayores en aquellos pacientes que no presentaron IC. En este estudio no se mencionan las concentraciones de marcadores inflamatorios. Esto último, junto con el diferente momento evolutivo en que se obtuvieron las muestras, dificulta la comparación con el presente estudio.

Nishii et al.<sup>303</sup> estudiaron la relación de las concentraciones de IL-10 y de TNF- $\alpha$  en un grupo de pacientes con IAM con *shock* cardiogénico que precisaron tratamiento de soporte cardiopulmonar y en pacientes con miocarditis, otra cardiopatía con base inmunológica / inflamatoria. En todos los pacientes de ambos grupos, las concentraciones de IL-10 y de TNF- $\alpha$  se encontraron por encima del valor normal en el momento del ingreso. Las concentraciones de IL-10 fueron significativamente mayores en pacientes con miocarditis y *shock* cardiogénico que precisaron soporte cardiopulmonar, en el grupo que falleció en los pacientes con miocarditis fulminante, y en el grupo que falleció en los pacientes con IAM. De esta forma, las concentraciones elevadas de IL-10 en el ingreso reflejan una progresión de la inflamación miocárdica y de la disfunción cardiaca, y permitirían predecir el desarrollo de *shock* cardiogénico y la mortalidad.

En un estudio de Yip et al. llevado a cabo en pacientes con SCACEST sometidos a angioplastia primaria, las concentraciones de IL-10 >30 pg/mL al ingreso se asociaron significativamente con mayor recuento leucocitario, mayor incidencia de *shock* cardiogénico,

mayor incidencia de IC avanzada ( $\geq$  clase III de la *New York Heart Association*), mayor mortalidad a los 30 días, y una menor FEVI.

Otro hallazgo significativo del presente estudio fue la diferencia encontrada en el tiempo hasta la aparición de la IC en los grupos de acuerdo con las concentraciones de citocinas. En relación con el episodio isquémico agudo, el mayor número de episodios de IC apareció dentro de las primeras 48 horas de evolución en cualquiera de los grupos de IL-6 y de IL-10, pero con una incidencia notablemente más alta en los pacientes de los grupos con concentraciones de IL-6 e IL-10 más elevadas (principalmente aquellos de los grupos A<sub>IL6</sub> y A<sub>IL10</sub>). Es más, al analizar la supervivencia libre de IC hasta los 14 días de acuerdo con el perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio, se observó que cualquier elevación de las citocinas estudiadas se relacionó con mayor IC (**figura 22-6**). En el mencionado estudio de Nishii et al.<sup>303</sup> las concentraciones de IL-10 al ingreso fueron significativamente mayores en aquellos pacientes con miocarditis y *shock* cardiogénico que precisaron soporte cardiopulmonar desde un primer momento que en el resto de subgrupos de miocarditis.

De esta forma, resulta interesante la idea que concentraciones elevadas de la IL-10 podría ser un indicador precoz de mala evolución en subgrupos de pacientes con un perfil ya de por sí grave. En el presente estudio no se analizó la aparición de *shock* cardiogénico ni la utilización de tratamiento de soporte cardiopulmonar, y la cohorte de pacientes analizada es más heterogénea que la estudiada por Nishii et al. (pacientes con miocarditis o IAM con desarrollo de *shock* cardiogénico), pero, como se ha comentado, en los grupos con concentraciones de IL-10 y de IL-6 elevadas hubo un número significativamente mayor de pacientes con un IAM evolucionado, en los que no se pudo realizar un tratamiento de reperfusión precoz, dando lugar a mayor necrosis miocárdica. Así, una isquemia miocárdica más duradera y una lesión miocárdica más extensa, acompañada de una respuesta inmune más

importante, puede haber favorecido la aparición precoz de un mayor número de complicaciones (EAP, IC, TV) en los grupos de pacientes con concentraciones elevadas de IL-6 y de IL-10.

### 7.5.3. MUERTE INTRAHOSPITALARIA Y CITOCINAS.

En el presente estudio, los grupos  $A_{IL6}$  y  $A_{IL10}$  de toda la cohorte presentaron un perfil de riesgo mayor que el resto de los grupos conformados de acuerdo con las concentraciones de citocinas. En efecto, estos grupos tenían una edad mayor, asociaron concentraciones más elevadas de troponina I, de glucemia, de recuento leucocitario, de creatinina, y de marcadores de inflamación como PCR y fibrinógeno. Además, en el momento del ingreso presentaron cifras de frecuencia cardíaca mayor y de tensión arterial menor que los otros grupos. La FEVI, en aquellos pacientes en los que se realizó un estudio de función ventricular, fue significativamente menor en los grupos con las concentraciones de citocinas más elevadas. Finalmente, estos grupos presentaron datos que indicaban una mayor extensión del infarto y sufrieron más complicaciones como EAP e IC.

Dado el perfil de riesgo evidenciado en estos grupos, no resulta extraña la mayor mortalidad asociada que tuvieron. Específicamente, en el grupo con concentraciones de IL-6  $>6,55$  pg/mL ( $A_{IL6}$ ) el riesgo de fallecer se multiplicó por 4,5 veces, y en el grupo de IL-10  $>3,13$  pg/mL ( $A_{IL10}$ ) el riesgo se vio multiplicado por 2,5, alcanzando una diferencia estadísticamente significativa con respecto a los grupos con citocinas indetectables ( $I_{IL6}$  e  $I_{IL10}$ ), considerados los de menor riesgo.

Además, en el análisis de supervivencia, los grupos  $A_{IL6}$  e  $A_{IL10}$  también mostraron diferencias con respecto al resto. En efecto, en el grupo  $A_{IL6}$  la mortalidad no sólo fue mayor

sino que se presentó más precozmente y fue en aumento hasta los 14 días. En los grupos con concentraciones más altas de IL-10 ( $A_{IL10}$  y  $M_{IL10}$ ) las curvas de mortalidad comenzaron a separarse recién a partir de la primera semana de evolución, aunque el grupo  $A_{IL10}$  ya presentaba desde un primer momento mayor mortalidad. La mortalidad precoz mostrada por estos grupos de pacientes se encuentra en relación con la mayor extensión de miocardio afectado, lo que facilita a la aparición de arritmias malignas y de fallo cardiaco agudo. Tanto el grupo  $A_{IL6}$  como el grupo  $A_{IL10}$  tuvieron una mayor incidencia de EAP, de TV y de muerte súbita asociados al SCA (**figuras 7-6 y 13-6**).

Ahora bien, al analizar la mortalidad de acuerdo con el perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio representado en la variable IL6-IL10, se observó un comportamiento diferente de la IL-10 en cuanto a su capacidad de aportar valor pronóstico según se encontrara un perfil inflamatorio menor o mayor. Así, en el grupo con menor riesgo, aquel con  $IL-6 < 3,8$  pg/mL, la elevación de la IL-10 pareció conferir protección, mientras que en el grupo con  $IL-6 > 3,8$  pg/mL la elevación simultánea de la IL-10 fue un marcador de mal pronóstico. Sin embargo, en el análisis multivariante, tras el ajuste por otros factores, la variable IL6-IL10 no se comportó como un factor predictivo independiente del riesgo de muerte.

La presencia de TV asociada al SCA y la aparición de IC durante el ingreso fueron factores independientes de riesgo de mortalidad en esta cohorte, mientras que las mayores concentraciones de hemoglobina fueron protectoras.

Una situación similar a la descrita para toda la cohorte en cuanto a la mortalidad, se repitió en los pacientes con SCACEST, es decir los grupos con concentraciones más elevadas de IL-6 y de IL-10 tuvieron mayor mortalidad, mientras que el perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio predijo riesgo de forma diferencial en aquellos con  $IL-6 < 3,8$  pg/mL, en los que la IL-10 pareció conferir protección, y en aquellos con  $IL-6 > 3,8$  pg/mL, en los que la IL-10

se asoció a un peor pronóstico. Por el contrario, en los pacientes con SCASEST no se encontraron diferencias significativas en la mortalidad entre los grupos de IL-6, de IL-10 y de IL6-IL10.

Como ya se comentó anteriormente, existen pocos estudios en pacientes con SCA que evalúen de forma prospectiva la relación de las concentraciones de citocinas pro-inflamatorias y anti-inflamatorias con la mortalidad intrahospitalaria exclusivamente. Chalikias et al. en una cohorte de SCA (IAMCEST, IAMSEST y AI), encontraron que el cociente IL-18 / IL-10 resultó un factor predictivo independiente de episodios adversos intrahospitalarios, dentro de los que se incluía la mortalidad. De los 107 pacientes incluidos en ese estudio, 44 pacientes (41%) sufrieron algún episodio adverso. La re-isquemia / angina recurrente fue el episodio adverso más frecuente (26 pacientes), mientras que la muerte se produjo en 6 pacientes durante la estancia hospitalaria. Esta situación dificulta la comparación con nuestro estudio dado que, probablemente, los episodios isquémicos recurrentes y otros episodios intermedios, también incluidos en el criterio combinado de valoración y que fueron más frecuentes que la muerte (arritmias malignas, revascularización urgente), aportan más peso al riesgo final evidenciado.

En el mencionado estudio de Yip et al.<sup>245</sup> en pacientes con SCACEST, la concentración de IL-10 >30 pg/mL, la FEVI < 50%, y el recuento leucocitario se mantuvieron como factores predictivos independientes de mortalidad hasta los 30 días, tras el ajuste por otras variables como la concentración de PCR, la edad > 70 años, y la concentración de CK-MB. Si bien, en este estudio no se determinó la concentración de IL-6, la concentración de IL-10 >30 pg/mL se mantuvo como un factor independiente de riesgo aún tras el ajuste por la PCR, que es un marcador indirecto de la actividad de la IL-6. Más allá de las diferentes técnicas de laboratorio utilizadas en los estudios (ELISA, en el de Yip et al., y citometría de

flujo, en el presente), es destacable que se eligiera una concentración bastante más elevada de IL-10 como punto de corte para determinar el riesgo de mortalidad en el estudio de Yip et al.<sup>245</sup> Sólo 15 de los pacientes del presente estudio superaron los 30 pg/mL de IL-10, de los cuales 12 pertenecían al grupo de SCACEST. De esos 15 pacientes, cuatro fallecieron, todos pertenecientes al grupo de SCACEST (33,3% de riesgo de mortalidad dentro de este grupo con IL-10 >30 pg/mL). Este riesgo es comparable al encontrado en los pacientes con SCACEST del estudio de Yip et al. (35%)<sup>245</sup>.

En otros estudios en pacientes con SCACEST, en el que se relacionó el perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio con la aparición de episodios cardíacos intrahospitalarios (IC o muerte), Domínguez-Rodríguez et al.<sup>287</sup> encontraron que las concentraciones del marcador sCD40L (ligando soluble del receptor CD40) y el cociente sCD40L / IL-10 predijeron significativamente la aparición de acontecimientos cardíacos, mientras que la IL-10 se comportó como protectora.

Nishii et al.<sup>303</sup>, en probable relación con un perfil de pacientes con mayor riesgo, encontraron mayor mortalidad en aquellos pacientes con IAM y concentraciones elevadas de IL-10 en el momento del ingreso, lo que indica que en pacientes con un perfil de riesgo alto la elevación de la concentración de esta citocina, refleja una progresión de la inflamación miocárdica y de la disfunción cardíaca, y permiten predecir, no sólo la aparición de *shock* cardiogénico como se comentó previamente, sino también la mortalidad.

Por el contrario, Heeschen et al.<sup>237,239</sup> encontraron que las concentraciones elevadas de IL-10 (>3,5 pg/mL) se asocian con menor mortalidad en pacientes con SCASEST y marcadores inflamatorios elevados. Además, la elevación de la IL-10 durante el ingreso se asoció con menos mortalidad e IM no fatal hasta los 30 días.

Si bien, las concentraciones de diversos marcadores parecen influir de forma más definida el proceso aterogénico, a partir del fenómeno aterotrombótico la respuesta inmunológica puede divergir por distintos caminos y resulta complicado encuadrar a un paciente individual en un pronóstico de acuerdo a un perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio.

Se ha señalado que, dentro de los SCA, existe un patrón inflamatorio diferente en los pacientes con SCACEST y en los pacientes con SCASEST<sup>304</sup>. Además, el IAM conlleva una respuesta inflamatoria mayor que la AI, y, en esta última, existe un mecanismo inflamatorio no relacionado con la presencia de necrosis. Más aún, como se observa en este estudio, las respuestas inmunológicas difieren de acuerdo con la situación clínica del paciente y la aparición de complicaciones. De esta forma, los hallazgos inmunológicos en pacientes con SCA deben interpretarse con cautela teniendo en cuenta tanto el perfil pro-inflamatorio como el anti-inflamatorio, el tipo de SCA y, además, el perfil de riesgo y la situación clínica del paciente.

En pacientes con un perfil de riesgo bajo, como el mostrado en el presente estudio por aquellos con concentraciones bajas de las citocinas estudiadas, la elevación aislada de la IL-10 indicaría una buena respuesta anti-inflamatoria tendiente a controlar el daño y a la estabilización de la placa, mientras que, en pacientes con un perfil de riesgo alto, como el presentado por aquellos con concentraciones altas de ambas citocinas, la elevación de la IL-10 se comportaría como un marcador de riesgo, reflejo de un sistema trabajando a pleno con el fin de controlar una situación pro-inflamatoria más global y con una probabilidad mayor de, finalmente, claudicar.

Debido a la diferente respuesta inmunológica observada en el espectro de los SCA, serían necesarios estudios en cada grupo de SCA, que evaluaran el perfil pro-inflamatorio /

anti-inflamatorio y su relación con el pronóstico de acuerdo con el perfil de riesgo inicial del paciente, con el fin de definir claramente el valor que debe otorgarse a la elevación de las citocinas, particularmente a la IL-10. Estos estudios deberían analizar separadamente los episodios cardíacos más importantes, como ser muerte, aparición de IC y recurrencia de episodios isquémicos ya que el comportamiento pronóstico de las citocinas parece diferir entre ellos.

En la tabla 3-7, se describen las características de los estudios consultados para analizar la relación entre el perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio y la aparición de episodios cardíacos durante la evolución intrahospitalaria y durante el seguimiento extrahospitalario tras un SCA.

**Tabla 3-7. Estudios que analizan el perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio con la aparición de episodios cardíacos durante la evolución intrahospitalaria y el seguimiento extrahospitalario en pacientes con SCA.**

Características de los estudios evaluados	Comentario
<p><b>Auto<sup>ref</sup> / Año / País.</b> Anguera<sup>26</sup> / 2002 / España.</p> <p><b>Diseño del estudio</b> Casos y controles anidados en una cohorte de angina inestable.</p> <p><b>Tipo de SCA / número de pacientes</b> AI / 127.</p> <p><b>Edad / Sexo masculino</b> 65 ± 11 (rango 37-84) / 75%.</p> <p><b>Marcadores y estudios realizados</b> IL-10, IL-6, IL-8, IL-1β, cociente IL-8/IL-10.</p> <p><b>Seguimiento</b> 3 meses.</p> <p><b>Episodios estudiados</b> Criterio de evaluación combinado: muerte por todas las causas, IM, reingreso por AI.</p> <p><b>Resultados</b> - Los pacientes que presentaron más episodios tenían concentraciones más bajas de IL-10 y un cociente IL-8/IL-10 más elevado que los que no los presentaron.</p>	<p>Los pacientes con perfil pro-inflamatorio predominante tienen más episodios hasta los 3 meses.</p>
<p><b>Auto<sup>ref</sup> / Año / País.</b> Heeschen<sup>27</sup> / 2003 / Alemania.</p> <p><b>Diseño del estudio</b> Subestudio prospectivo del estudio CAPTURE.</p> <p><b>Tipo de SCA / número de pacientes</b> SCASEST con angina refractaria y EAC confirmada (lesión ≥ 70%) mediante ICP / 547 (3.7% con troponina elevada).</p> <p><b>Edad / Sexo masculino</b> Grupo con IL-10 ≤ 3.5 pg/mL: 59.8 ± 10.8 años; Grupo con IL-10 &gt; 3.5 pg/mL: 63.1 ± 10.3 años. / 71%.</p> <p><b>Marcadores y estudios realizados</b> IL-10, PCR, troponina.</p> <p><b>Seguimiento</b> 24 hs, 72 hs, 30 días, 6 meses. Morfología de las lesiones coronarias en angiografía.</p> <p><b>Episodios estudiados</b> Criterio de evaluación combinado: muerte por todas las causas o IM.</p> <p><b>Resultados</b> - La IL-10 no se correlacionó con la troponina. Correlación negativa significativa entre IL-10 y PCR.</p> <p>- A las 24 hs, 30 días y 6 meses: significativamente menos episodios en los cuartiles más elevados de IL-10.</p> <p>- Los pacientes con IL10 &gt; 3.5 pg/mL tuvieron significativamente menos episodios a las 24 hs, 72 hs, 30 días y 6 meses y precisaron menos revascularización.</p> <p>- El valor predictivo de IL-10 estuvo restringido a pacientes con PCR &gt; 1 mg/dL.</p> <p>- Los pacientes con IL-10 baja tuvieron significativamente lesiones más avanzadas.</p> <p>- Los pacientes que elevaron la IL-10 durante el ingreso tuvieron menos episodios a los 30 días y a los 6 meses.</p>	<p>Las concentraciones más elevadas de IL-10 se asocian con un pronóstico más favorable en pacientes con SCA y PCR elevada.</p>
<p><b>Auto<sup>ref</sup> / Año / País.</b> Nishi<sup>33</sup> / 2004 / Japón.</p> <p><b>Diseño del estudio</b> Estudio prospectivo.</p> <p><b>Tipo de SCA / Número de pacientes</b> Pacientes ingresados por miocardiitis fulminante y por IAM sin rotura ventricular que requirieron un sistema de apoyo mecánico cardiopulmonar por shock cardiogénico / Miocardiitis: 22 ; IAM: 15.</p> <p><b>Edad</b> Miocardiitis: grupo que precisó apoyo al ingreso: 54 ± 17; grupo que precisó apoyo durante la evolución 43 ± 15; grupo que no precisó apoyo: 49 ± 25; IAM: 55 ± 25.</p> <p><b>Sexo masculino</b> Miocardiitis: 64%; IAM: 87%.</p> <p><b>Marcadores y estudios realizados</b> IL-10, TNF-α, IL-12, PCR, BNP, IFN-γ.</p> <p><b>Seguimiento</b> Intrahospitalario.</p> <p><b>Episodios estudiados</b> Muerte, necesidad de apoyo cardiopulmonar.</p> <p><b>Resultados</b> - Las concentraciones de IL-10 y de TNF-alfa se encontraron elevadas en todos los pacientes con miocardiitis y en los pacientes con IAM.</p> <p>- Las concentraciones de IL-10 y de TNF-alfa fueron significativamente mayores en pacientes con miocardiitis que precisaron apoyo cardiopulmonar que en pacientes con IAM.</p> <p>- Las concentraciones de ingreso de IL-10 fueron significativamente mayores en pacientes con miocardiitis y shock cardiogénico que precisaron apoyo cardiopulmonar desde el inicio.</p> <p>- Las concentraciones de IL-10 fueron significativamente mayores en el grupo que falleció de los pacientes con miocardiitis fulminante y en el grupo que falleció de los pacientes con IAM.</p>	<p>Las concentraciones elevadas de IL-10 en el ingreso reflejan una progresión de la inflamación miocárdica y de la disfunción cardíaca, permitiendo predecir el desarrollo de shock cardiogénico y la mortalidad.</p>
<p><b>Auto<sup>ref</sup> / Año / País.</b> Chalikias<sup>38</sup> / 2005 / Grecia.</p> <p><b>Diseño del estudio</b> Casos y controles, anidado en una cohorte de SCA.</p> <p><b>Tipo de SCA / número de pacientes</b> IAMCEST: 41; IAMSEST: 39; AI: 27 / Total: 107.</p> <p><b>Edad / Sexo masculino</b> SCA: 65 ± 12 años / 74%.</p> <p><b>Marcadores y estudios realizados</b> IL-10, IL-18, PCR, fibrinógeno, cociente IL-18/IL-10.</p> <p><b>Seguimiento</b> Media 8-9 días (intrahospitalario).</p> <p><b>Episodios estudiados</b> Criterio de evaluación combinado: muerte de causa cardíaca, isquemia recurrente o angina, re-infarto, arritmias malignas y revascularización urgente durante la hospitalización.</p> <p><b>Resultados</b> - Las concentraciones de IL-10 se encontraron significativamente más altas entre los pacientes que no tuvieron episodios.</p> <p>- Las concentraciones de IL-18, de PCR y de fibrinógeno, y el cociente IL-18/IL-10 se encontraron significativamente más elevados entre los que sufrieron episodios.</p> <p>- Se presentaron más episodios en los cuartiles más elevados de IL-10, IL-18 y del cociente IL-18/IL-10.</p>	<p>El cociente de IL-18/IL-10 es un factor predictivo independiente del pronóstico a corto plazo en pacientes con SCA.</p>

Continúa...

**Tabla 3-7.** Estudios que analizan el perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio con la aparición de episodios cardíacos durante la evolución intrahospitalaria y el seguimiento extrahospitalario en pacientes con SCA.

Características de los estudios evaluados		Comentario
<p><b>Auto<sup>ref</sup> / Año / País.</b>  <b>Diseño del estudio</b>                      Tipo de SCA / número de pacientes                      Edad / Sexo masculino                      Marcadores y estudios realizados                      Seguimiento                      Episodios estudiados                      Resultados</p>	<p><b>Heeschen<sup>39</sup> / 2005 / Alemania.</b>                      Subestudio prospectivo del estudio CAPTURE.                      SCASEST con angina refractaria y EAC confirmada (lesión <math>\geq</math> 70%) mediante ICP / 547 (37% con troponina elevada).                      NM / NM (ver estudio previo como aproximación).                      IL-10, PAPP-A, PCR, troponina, sCD40L, VEGF.                      24 hs, 72 hs, 30 días, 6 meses.                      Criterio de evaluación combinado: muerte por todas las causas e IM.                      - Los pacientes con concentraciones más elevadas de PAPP-A tuvieron significativamente más episodios.                      - El valor predictivo de la PAPP-A estuvo restringido a pacientes con concentraciones de IL-10 baja <math>&lt;</math> 3,5 pg/mL.</p>	<p>Las concentraciones elevadas de IL-10 se asocian con un pronóstico más favorable en pacientes con SCA y PAPP-A elevada.</p>
<p><b>Auto<sup>ref</sup> / Año / País.</b>  <b>Diseño del estudio</b>                      Tipo de SCA / número de pacientes                      Edad / Sexo masculino                      Marcadores y estudios realizados                      Seguimiento                      Episodios estudiados                      Resultados</p>	<p><b>Kilic<sup>42</sup> / 2006 / Turquía.</b>                      Casos y controles, anidado en una cohorte de SCASEST.                      SCASEST (moderado-alto riesgo), sometidos a estrategia intervencionista precoz (tras 24-48 horas de tratamiento médico estándar) / 80.                      IL-10, IL-6, IL-1<math>\beta</math>, TNF-<math>\alpha</math>, PCR. Cociente de citocinas pro-inflamatorias / IL-10.                      Criterio de evaluación combinado: muerte por causa cardíaca, IM no fatal o AI que requiera hospitalización.                      - Las concentraciones más elevadas de PCR y de IL-1<math>\beta</math> al ingreso se relacionaron significativamente con la aparición de episodios a los 6 meses.                      - Las concentraciones más elevadas de PCR, de IL-1<math>\beta</math> y de IL-6 al ingreso se relacionaron significativamente con la aparición de episodios a 12 meses.                      - Los cocientes de IL-1<math>\beta</math> / IL-10 y de IL-6 / IL-10 al ingreso fueron significativamente mayores entre los pacientes que sufrieron episodios a los 6 y 12 meses de seguimiento.                      - El cociente de IL-6 / IL-10 se mantuvo como el único factor predictivo independiente de episodios.</p>	<p>El cociente de IL-6/IL-10 es un factor predictivo independiente de la aparición de nuevos episodios coronarios hasta el año de seguimiento.</p>
<p><b>Auto<sup>ref</sup> / Año / País.</b>  <b>Diseño del estudio</b>                      Tipo de SCA / número de pacientes                      Edad / Sexo masculino                      Marcadores y estudios realizados                      Seguimiento                      Episodios estudiados                      Resultados</p>	<p><b>Chalikias<sup>41</sup> / 2007 / Grecia.</b>                      Casos y controles, anidado en una cohorte de SCA.                      IAMCEST: 74; IAMSEST: 65; AI: 46 / Total: 186.                      Todos los pacientes: 65 <math>\pm</math> 12 años / Todos los pacientes: 74%.                      IL-10, IL-18, PCR, fibrinógeno, troponina T, cociente IL-18/IL-10.                      Media 15 meses (rango 12-18 meses).                      Criterio de evaluación combinado: muerte de causa cardíaca, o IM no fatal, u hospitalización por AI.                      - Las concentraciones de PCR, de fibrinógeno y de la troponina T, y el cociente IL-18 / IL-10, fueron significativamente mayores en los pacientes que sufrieron episodios.                      - Las concentraciones de IL-10 fueron significativamente menores en los pacientes que sufrieron episodios.                      - Los cuartiles del cociente IL-18 / IL-10 mostraron una asociación lineal con la presencia de episodios.                      - Se produjeron significativamente más episodios en el 4<sup>o</sup> cuartil de IL-18 / IL-10.                      - El cociente IL-18 / IL-10 fue un factor predictivo independiente de episodios.                      - El cociente IL-18 / IL-10 predijo episodios tanto en el grupo de SCASEST como en el de SCASEST.</p>	<p>El cociente de IL-18/IL-10 es un factor predictivo independiente del pronóstico a largo plazo en pacientes con SCA.</p>
<p><b>Auto<sup>ref</sup> / Año / País.</b>  <b>Diseño del estudio</b>                      Tipo de SCA / número de pacientes                      Edad / Sexo masculino                      Marcadores y estudios realizados                      Seguimiento                      Episodios estudiados                      Resultados</p>	<p><b>Yip<sup>45</sup> / 2007 / Taiwan.</b>                      Estudio prospectivo en pacientes con SCACEST sometidos a ICP.                      SCACEST / 250.                      60 <math>\pm</math> 12 años; / 81%.                      IL-10, PCR, FEVI.                      30 días.                      Muerte, IC, <i>shock</i> cardiogénico.                      - Las concentraciones de IL-10 <math>&gt;</math> 30 pg/mL se asociaron significativamente con: <math>&gt;</math> mortalidad, <math>&gt;</math> incidencia de IC y de <i>shock</i> cardiogénico, <math>&gt;</math> recuento leucocitario, y con <math>&lt;</math> FEVI.                      - Las concentraciones de IL-10 <math>&gt;</math> 30 pg/mL, la FEVI <math>&lt;</math> 50%, la reperfusión con flujo TIMI <math>\leq</math> 2 y el recuento leucocitario fueron factores predictivos independientes de mortalidad.</p>	<p>Los pacientes más graves y con más mortalidad presentan concentraciones más elevadas de IL-10.</p>

**Tabla 3-7.** Estudios que analizan el perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio con la aparición de episodios cardíacos durante la evolución intrahospitalaria y el seguimiento extrahospitalario en pacientes con SCA.

Características de los estudios evaluados		Comentario
<b>Auto<sup>ref</sup> / Año / País.</b>	<b>Tziakas<sup>88</sup> / 2007 / Grecia.</b>	Aportan evidencia de la importancia pronóstica del equilibrio pro-inflamatorio / anti-inflamatorio en los SCA.
<b>Diseño del estudio</b>	Estudio prospectivo en pacientes consecutivos ingresados por SCA. Análisis de <i>clusters</i> o de factores.	
<b>Tipo de SCA / número de pacientes</b>	IAM/SEST:123; IAM/SEST: 117; AI: 80 / Total: 320.	
<b>Edad / Sexo masculino</b>	Mediana 67 (rango intercuarílico 58-74) / 74%.	
<b>Marcadores y estudios realizados</b>	Conjuntos de factores de: 1) inflamación sistémica (PCR, fibrinógeno), 2) inflamación local-activación endotelial (IL-18, ICAM-1), y 3) anti-inflamatorios (IL-10, HDL).	
<b>Seguimiento</b>	12 meses.	
<b>Episodios estudiados</b>	Criterio de evaluación combinado: muerte cardíaca, ingreso por IM o por AI que requieran tratamiento médico o revascularización urgente mediante ICP o CRC.	
<b>Resultados</b>	- Las concentraciones de IL-10 y de HDL se comportaron como factores protectores de la recurrencia de episodios coronarios. - Las concentraciones de IL-18 y de PCR fueron factores predictivos independientes de la recurrencia de episodios.	
<b>Auto<sup>ref</sup> / Año / País.</b>	<b>Dominguez-Rodriguez<sup>87</sup> / 2007 / España.</b>	Sugieren que el cociente de sCD40L / IL-10 predice mejor la aparición de episodios cardíacos que cualquiera de ellos aisladamente.
<b>Diseño del estudio</b>	Casos y controles, anidado en una cohorte de SCA.	
<b>Tipo de SCA / número de pacientes</b>	SCA/SEST / 96.	
<b>Marcadores y estudios realizados</b>	IL-10, sCD40L.	
<b>Seguimiento</b>	Intrahospitalario.	
<b>Episodios estudiados</b>	Criterio de evaluación combinado: IC o mortalidad.	
<b>Resultados</b>	- Las concentraciones de IL-10 fueron significativamente menores y las de sCD40L mayores en los que tuvieron episodios. - El cociente sCD40L / IL-10 se asoció significativamente con más episodios.	
<b>Auto<sup>ref</sup> / Año / País.</b>	<b>Miliarstig<sup>44</sup> / 2008 / Multicéntrico.</b>	El estudio con mayor número de pacientes que evalúa las concentraciones de IL-10 en pacientes con SCA/SEST. Se analiza la aparición de episodios individuales. La IL-10 sería un marcador de riesgo más, al igual que la PCR o la IL-6.
<b>Diseño del estudio</b>	Subestudio prospectivo del Ensayo FRISC II en pacientes con SCA/SEST de riesgo moderado-alto	
<b>Tipo de SCA / número de pacientes</b>	IAM/SEST: 2.187; AI: 992 / Total: 3.179 (controles: 393 sanos).	
<b>Edad / Sexo masculino</b>	Media grupo con IL-10 < 1,1 pg/mL: 66 años; media grupo con IL-10 > 1,1 pg/mL: 68 años / 68%.	
<b>Marcadores y estudios realizados</b>	IL-10, IL-6, PCR, NT-pro-BNP.	
<b>Seguimiento</b>	12 meses.	
<b>Episodios estudiados</b>	Muerte, IM fatal y no fatal, y criterio de evaluación combinado de muerte e IM no fatal.	
<b>Resultados</b>	- Mayores concentraciones de IL-10 en pacientes con SCA/SEST que en sujetos sanos. - Asociación de IL-10 con factores de riesgo cardiovascular. - La elevación de la IL-10 > 1,1 pg/mL incrementó el riesgo crudo de IM y muerte, pero no tras el ajuste por factores inflamatorios.	
<b>Abreviaturas:</b>	SCA= Síndrome coronario agudo. EAC= Enfermedad arterial coronaria. SCA/SEST= Síndrome coronario agudo con elevación de ST. IAM/AM= Infarto agudo de miocardio. IAM/SEST= Infarto agudo de miocardio con elevación de ST. IAM/SEST= Infarto agudo de miocardio sin elevación de ST. AI= Angina inestable. IC= Insuficiencia cardíaca. ICP= Intervención coronaria percutánea. CRC= Cirugía de revascularización coronaria. IL= Interleucina. PCR= Proteína C reactiva. TNF- $\alpha$ = Factor de necrosis tumoral- $\alpha$ . BNP= Péptido natriurético cerebral. NT-pro-BNP= Fracción N terminal del péptido natriurético cerebral. IFN- $\gamma$ = Interferon- $\gamma$ . PAPP-A= Proteína plasmática A asociada al embarazo. sCD40L= Ligando soluble del receptor CD40. VEGF= Factor de crecimiento del endotelio vascular. FEV1= Fracción de eyección de ventrículo izquierdo. HDL= Lipoproteínas de alta densidad. ICAM-1= Molécula de adhesión intercelular-1.	

## 7.6. SEGUIMIENTO EXTRAHOSPITALARIO Y COMPARACIÓN CON OTRAS SERIES DE SCA.

En la tabla 4-7 se encuentra una comparación entre los registros internacionales y nacionales consultados en cuanto a los episodios cardiacos acontecidos durante el tiempo de seguimiento extrahospitalario.

**Tabla 4-7. Episodios cardiacos durante el seguimiento extrahospitalario de los pacientes incluidos en registros españoles e internacionales con SCA y en la serie actual.**

Estudio <sup>ref</sup> , país, periodo de reclutamiento, diseño.	Situación Número de pacientes	Tiempo de seguimiento: episodios %		
		Muerte	Episodios isquémicos	Insuficiencia cardiaca
PRIAMHO <sup>253</sup> , España, multicéntrico, 10/1994-9/1995, prospectivo de cohorte con IAM	IAM en UCIC n=5.242	28 días: 14% 1 año: 18,5%		
PEPA <sup>75,254</sup> , España, multicéntrico, 10/1995-9/1996, prospectivo de cohorte con SCASEST	SCASEST n=4.115 (AI 72,6%, IAM 11,4%)	3 meses: 4,6%	3 meses IM 4,5%	
	≥ 70 años n=1.551	3 meses: 7,4%		
	< 70 años n=2.564	3 meses: 3%		
PRAIS-UK <sup>255</sup> , Reino Unido, multicéntrico, 5/1998-2/1999, registro prospectivo de una cohorte con SCASEST	SCASEST n=1.046	6 meses: 7,4%	6 meses: IM 7,3% AI 17%	6 meses: 12%
GRACE <sup>305</sup> , multinacional (cohorte de Nueva Zelanda), multicéntrico, 2000-2002, registro prospectivo de SCA*	SCA n=1.143 (IAMCEST 39%, IAMSEST 39%, AI 22%)	6 meses: 12% 1 año: 14% 2 años: 19% 3 años: 25% 4 años: 39%		
DESCARTES <sup>258</sup> , España, multicéntrico, 4/2000, registro prospectivo de pacientes con SCASEST	SCASEST n=1.877 (AI 69,7%; IAMSEST 30,3%)	28 días: 3,7% 28 días-6 meses: 4,1% 6 meses: 7,8%	6 meses: IM 0,7% AI 5%	6 meses: 0,3%
PRIAMHO II <sup>259</sup> , España, multicéntrico, 5/2000-12/2000, prospectivo de una cohorte con IAM	IAM n=6.221 (IAMCEST 66,3%; IAMSEST 17,3%; IAM inespecifico 16,4%)	28 días: 11,4% 1 año: Toda la cohorte 16,5% IAMCEST 17,2% IAMSEST 15,1%		
EHS ACS <sup>260</sup> , multinacional, multicéntrico, 9/2000-5/2001, estudio prospectivo de SCA	SCA n=10484	30 días: 6,3%		
	SCACEST (42,3%)	30 días: 8,4%		
	SCASEST (51,2%)	30 días: 3,5%		
	SCA inespecifico (6,5%)	30 días: 13,3%		
EHS ACS II <sup>262</sup> , multinacional, multicéntrico, 3/2004-10/2004, estudio prospectivo de SCA	SCA n=6.385	30 días: muerte 5,1		
	SCACEST (47%)	30 días: muerte 6,4		
	SCASEST (48%)	30 días: muerte 3,4		
	SCA indeterminado (5%)	30 días: Muerte 8,5		
MASCARA <sup>263</sup> , España, multicéntrico, 9/2004-6/2005, estudio prospectivo SCACEST y SCASEST	SCA n=7.251			
	SCACEST (38,3%)	6 meses: 11,8%	6 meses: 13,7%	
	SCASEST (55,9%)	6 meses: 9,7%	6 meses: 12,8%	
	SCA indeterminado (5,8%)	6 meses: 16,1%	6 meses: 24,8%	
Serie actual, Salamanca, 1/2004-3/2007, estudio prospectivo, SCA	SCA n=415	16 meses: 6,3%	16 meses: 13%	16 meses: 8,3%
	SCACEST (57,6)	16 meses: 5,3%	16 meses: 9,5%	16 meses: 7,6%
	SCASEST (42,4)	16 meses: 7,8%	16 meses: 17%	16 meses: 9,2%

\* Los porcentajes referidos en el registro GRACE incluyen la mortalidad intrahospitalaria.

**Abreviaturas:** IM /IAM= Infarto agudo de miocardio. UCIC= Unidad de cuidados intensivos coronarios. SCA= Síndrome coronario agudo. SCACEST= Síndrome coronario agudo con elevación de ST. SCASEST= Síndrome coronario agudo sin elevación de ST. IAMCEST= Infarto agudo de miocardio con elevación de ST. IAMSEST= Infarto agudo de miocardio sin elevación de ST. AI= Angina inestable.

En el presente estudio, los pacientes con SCASEST tuvieron un riesgo significativamente mayor de repetir un episodio isquémico (AI y/o IM) que los pacientes con

SCACEST, y en relación con esto se encontró una tendencia no significativa a que los primeros fueran sometidos a más cateterismos coronarios. De la misma forma, el riesgo de IC y la mortalidad durante el seguimiento extrahospitalario fueron mayores en el grupo de SCASEST, aunque no se alcanzaron diferencias significativas.

Se ha mencionado que, si bien la mortalidad hospitalaria tiende a ser más alta en los pacientes con SCACEST que en los pacientes con SCASEST, a los 6 meses las tasas de mortalidad de ambos cuadros se equiparan, y, durante el seguimiento a largo plazo de los que sobreviven, la mortalidad llega a ser el doble a los 4 años en los pacientes con SCASEST que en los pacientes con SCACEST<sup>92,105</sup>. En el estudio MASCARA<sup>263</sup>, la mortalidad a los 6 meses fue mayor en el grupo de SCACEST y la recurrencia de episodios isquémicos fue similar en el grupo de SCACEST y el grupo de SCASEST, aunque mayor en el primero. En este mismo estudio, es destacable que la mayor mortalidad y recurrencia de episodios isquémicos hasta los 6 meses se dieron en el grupo de SCA indeterminado, un grupo en el que se ha observado un riesgo mayor en varios estudios<sup>260,262,263</sup>. En los estudios PRIAMHO I y II, la mortalidad hasta los 12 meses es mayor que la encontrada en toda la cohorte en el presente estudio, pero debe tenerse en cuenta que dichos registros incluyen solamente pacientes con IAM ingresados en UCIC, mientras que en este estudio se incluyen, además, pacientes con AI.

En cuanto a la recurrencia de episodios isquémicos, contrasta la diferencia encontrada con el estudio MASCARA<sup>263</sup>, cuyo período de reclutamiento coincidió parcialmente con el presente estudio, en el que se repitieron más episodios isquémicos en los pacientes con SCACEST y menos en los pacientes con SCASEST.

La aparición de IC hasta los 16 meses en el presente estudio (8,3%) se encuentra entre la observada en el estudio PRAIS-UK (12%) y la del estudio DESCARTES (0,3%), ambas

hasta los 6 meses. Las discrepancias, probablemente, se deben a diferencias en la definición del episodio. En el presente estudio, se consideró IC a cualquier episodio documentado en la historia clínica, aunque no haya precisado ingreso hospitalario. El estudio DESCARTES considera solamente aquellas IC que fueron causa de ingreso hospitalario, mientras que en el estudio PRAIS-UK no se define el criterio de IC.

## 7.7. SEGUIMIENTO EXTRAHOSPITALARIO Y CITOCINAS.

### 7.7.1. EPISODIOS ISQUÉMICOS EXTRAHOSPITALARIOS Y CITOCINAS.

En el presente estudio, durante la fase de seguimiento extrahospitalario no se encontró una diferencia significativa en el riesgo de repetición de episodios isquémicos en toda la cohorte, en los pacientes con SCACEST y en los pacientes con SCASEST de acuerdo con las concentraciones de IL-6 y de IL-10. Sin embargo, en toda la cohorte y en ambos grupos de SCA, los pacientes con las concentraciones más bajas de IL-10, aquellos del grupo  $B_{il10}$  y, sobre todo, los que mostraban IL-10 indetectable, presentaron episodios isquémicos de mayor gravedad (tendencia a sufrir más IM) que cuando ocurrió en los pacientes con concentraciones más elevadas de IL-10 (tendencia a sufrir más AI). En relación con lo anterior, se encontró una tendencia lineal significativa a que los pacientes con las concentraciones más bajas de IL-10 precisaran más procedimientos de revascularización percutánea.

El análisis de la recurrencia de episodios isquémicos extrahospitalarios en relación con el perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio representado por la variable IL6-IL10 no mostró diferencias significativas entre los grupos, aunque en toda la cohorte y en los pacientes con

SCACEST las concentraciones de IL-10  $>1,9$  pg/mL parecieron comportarse como protectoras.

### 7.7.2. INSUFICIENCIA CARDIACA EXTRAHOSPITALARIA Y CITOCINAS.

La IL-6, durante la fase extrahospitalaria, perdió el poder de predecir la aparición de IC que había mostrado durante el ingreso. En efecto, no se encontraron diferencias significativas en el riesgo de IC entre los grupos de IL-6 en toda la cohorte, y en los subgrupos de SCA.

Por el contrario, la IL-10 analizada en forma aislada, fue capaz de identificar a sujetos con un riesgo mayor de presentar IC en la fase extrahospitalaria. En concreto, en toda la cohorte, los pacientes con IL-10  $>3,13$  pg/mL ( $A_{IL10}$ ) en el momento del ingreso, mostraron un riesgo 3,5 veces mayor de presentar IC durante el seguimiento extrahospitalario y un tiempo de supervivencia libre de IC menor que el resto de los grupos. Esta diferencia es atribuible, principalmente, al grupo  $A_{IL10}$  de los pacientes con SCACEST en quienes el riesgo se multiplicó por 4,7, ya que los pacientes con SCASEST no mostraron diferencias significativas en la incidencia de IC de acuerdo con las concentraciones de IL-10 en la fase extrahospitalaria.

Al analizar la relación de ambas citocinas en la variable IL6-IL10 con la aparición de IC extrahospitalaria, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos, aunque la elevación de IL-10 por encima de 1,9 pg/mL pareció asociarse con más aparición de IC tanto en los grupos con IL-6  $< 3,8$  pg/mL como en los grupos con IL-6  $>3,8$  pg/mL en toda la cohorte y en los pacientes con SCACEST.

Estos hallazgos, además de indicar que la IL-10 aporta un valor pronóstico diferente en ambos subgrupos de SCA, afirma la noción de que existen diferencias en las respuestas inmunológicas en los SCACEST y SCASEST. Más aún, al menos en los pacientes con SCACEST, una concentración de IL-10 elevada en el momento del ingreso podría indicar un daño estructural establecido que condicionará un deterioro permanente de la función cardíaca con aparición de IC a largo plazo.

No se han encontrado estudios en la literatura que relacionen las concentraciones de la IL-10 en el momento del ingreso por un SCA con el riesgo de aparición de IC a largo plazo. Serían necesarios más estudios prospectivos en pacientes con SCACEST que confirmen la idea que la IL-10 puede comportarse como un factor pronóstico de aparición de IC a largo plazo.

### 7.7.3. MUERTE EXTRAHOSPITALARIA Y CITOCINAS.

Ninguna de las citocinas estudiadas en el presente estudio, ni la valoración conjunta del perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio, fueron capaces de predecir mortalidad durante la fase de seguimiento extrahospitalario en toda la cohorte, en los pacientes con SCACEST y en los pacientes con SCASEST.

Los hallazgos encontrados durante el seguimiento en el presente estudio contrasta con diversos estudios de la literatura que prolongan el valor pronóstico del perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio encontrado durante el ingreso hasta la fase extrahospitalaria<sup>237,239-241,243</sup>.

Chalikias et al.<sup>241</sup> siguieron una cohorte de SCA (IAMCEST, IAMSEST y AI) durante una media de 15 meses. Encontraron que el desequilibrio en el perfil pro-inflamatorio / anti-

inflamatorio era un determinante importante de la aparición del criterio de evaluación combinado de muerte por causa cardíaca, o re-ingreso por IM no fatal o por AI. Específicamente, las concentraciones de PCR, fibrinógeno y troponina T, y el cociente IL-18 / IL-10, estuvieron significativamente elevados, mientras que las concentraciones de IL-10 estuvieron significativamente disminuidas en los pacientes que sufrieron alguno de los episodios mencionados durante el seguimiento extrahospitalario. Es más, los cuartiles del cociente IL-18 / IL-10 mostraron una asociación lineal con la presencia de episodios, y el cociente IL-18 / IL-10 fue un factor predictivo independiente de episodios cardíacos, tanto en pacientes del grupo con SCACEST como en los pacientes del grupo con SCASEST.

Tziakas et al.<sup>243</sup> estudiaron la aparición de episodios coronarios (criterio de evaluación combinado de muerte cardíaca o ingreso por IM o por AI que requirieran tratamiento médico o revascularización urgente mediante ICP o CRC) hasta los 12 meses en 320 pacientes con SCA mediante una técnica del análisis de regresión, el análisis de *clusters* o de factores. El llamado grupo de factores anti-inflamatorios (IL-10 y HDL) fue protector de la recurrencia de episodios coronarios, mientras que las concentraciones de IL-18 y de PCR fueron factores predictivos independientes de la recurrencia de episodios coronarios.

Múltiples estudios en pacientes con SCASEST otorgan a la IL-10 y a diversos cocientes entre marcadores inflamatorios y la IL-10 el valor de predecir la aparición de episodios cardíacos.

En un estudio de un grupo español en 127 pacientes con AI, se evaluó la aparición de episodios isquémicos o muerte durante 3 meses tras el alta. Se encontró que los pacientes con un perfil pro-inflamatorio predominante (cociente IL-8 / IL-10 elevado) sufrieron más episodios cardíacos durante el tiempo de seguimiento<sup>240</sup>. Heeschen et al.<sup>237,239</sup>, en un grupo de 547 pacientes con SCASEST con predominio de AI (63% de los pacientes con troponinas

negativas), encontraron que los pacientes con IL-10 > 3,5 pg/mL tuvieron menos episodios cardíacos (muerte por todas las causas o IM) y precisaron menos procedimientos de revascularización hasta los 6 meses de seguimiento, y que aquellos pacientes que durante el ingreso elevaron la IL-10 presentaron menos episodios que aquellos en los que descendió la concentración de la citocina. El valor pronóstico de la IL-10 estuvo restringido a aquellos con concentraciones elevadas de marcadores inflamatorios (PCR y PAPP-A).

Otro estudio llevado a cabo por Kilic et al.<sup>242</sup> en 80 pacientes con SCASEST de riesgo moderado-alto (escala TIMI  $\geq 3$ ) sometidos a tratamiento intervencionista precoz tras 24 horas de tratamiento médico, mostró que las citocinas IL-6 e IL-1 $\beta$  y la PCR estuvieron significativamente más elevadas en aquellos pacientes que sufrieron un episodio cardíaco (muerte cardíaca o IM no fatal o AI) hasta los 12 meses de seguimiento, y que el cociente IL-6 / IL-10 fue un factor predictivo independiente de la aparición de episodios cardíacos durante este tiempo.

Por el contrario, Målarstig et al.<sup>244</sup>, en el estudio con mayor número de pacientes con SCASEST (69% de IAMSEST) hasta la fecha, evaluaron el valor pronóstico a largo plazo de la IL-10. Encontraron que la concentración de la IL-10 al ingreso se asoció con factores de riesgo cardiovascular, y que las concentraciones de IL-10 > 1,1 pg/mL incrementaron significativamente el riesgo crudo de IM y el de muerte hasta los 12 meses de seguimiento analizados de forma individual. El ajuste por otros factores inflamatorios, como la PCR y la IL-6, debilitó esta asociación y la llevó a un nivel no significativo. En este caso, la IL-10 fue el reflejo de un estado pro-inflamatorio y aportó información en cuanto al pronóstico similar a la de otros biomarcadores de inflamación. Debe tenerse en cuenta que en este estudio el perfil de riesgo de los pacientes fue moderado-alto (un 46% de los pacientes tenían modificación del segmento ST, y 69% troponina T elevada), lo que podría explicar en parte las diferencias

encontradas con los mencionados estudios de Anguera<sup>240</sup> y Heeschen<sup>237,239</sup>, en los que el número de pacientes con AI era mayoritario.

En resumen, sólo las concentraciones de IL-10 al ingreso de los pacientes con SCACEST parecen relacionarse con la aparición a largo plazo de alguno de los episodios cardíacos estudiados, específicamente con la IC.

En el año 1999, Terkeltaub<sup>212</sup>, en una editorial que comentaba el estudio de Pinderski-Oslund et al.<sup>205</sup> sobre la acción beneficiosa de la IL-10 sobre la formación de la placa aterosclerótica, insinuaba la posibilidad de la utilización de la IL-10 como un “escalpelo inmunológico”. De hecho, a causa de sus potentes propiedades anti-inflamatorias, el potencial terapéutico de IL-10 está bajo investigación para una variedad de enfermedades crónicas<sup>306</sup>. Sin embargo, en vista de los hallazgos de estudios como el de Målarstig et al.<sup>244</sup> y el presente, otros estudios en seres humanos están justificados para dilucidar el papel de IL-10, tanto como un marcador de inestabilidad de placa así como un potencial marcador de mal pronóstico tras un SCA.

## 7.8. COMENTARIOS AL ESTUDIO.

Algunas limitaciones potenciales de este estudio merecen consideración.

Primero, los análisis se basan en una única determinación de citocinas en el momento del ingreso, lo que podría no ajustarse a la situación inflamatoria de períodos más prolongados. Si bien, una sola determinación de las citocinas puede restar validez al trabajo, para considerar el valor predictivo de una variable deben tenerse en cuenta, fundamentalmente, aquellas muestras recogidas en la valoración inicial<sup>307</sup>, ya que distintos procedimientos llevados a cabo en los pacientes con SCA (tratamientos farmacológicos, ICP, trombolisis) han demostrado que pueden modificar el perfil inmunológico de los pacientes<sup>278,308-310</sup>.

Segundo, las concentraciones reales de las citocinas en muestras biológicas son difíciles de obtener, ya que estos mediadores están envueltos en cascadas moleculares y celulares complejas y el único compartimento accesible es la circulación, en el cual las proteínas tienen una corta vida media. Además, resulta controvertido si la concentración sistémica es representativa de la concentración local. En este sentido, Brueckmann et al.<sup>290</sup> no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las concentraciones de diferentes citocinas (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-10, raIL-1, y MCP-1) en la sangre de pacientes con SCA extraída de la vena femoral y del seno coronario, que sería la más representativa de la concentración local de citocinas.

Tercero, debido a que las determinaciones de citocinas se realizaron en muestras de suero conservadas a -80°C hasta 6 años, no se puede descartar la posibilidad de que ocurriera una degradación proteica.

Cuarto, el tiempo transcurrido desde el comienzo del SCA hasta la recogida de la muestra puede haber influido en las concentraciones de las citocinas. El registro de la diferencia entre el momento de comienzo del SCA y el momento de extracción de la muestra de sangre periférica resulta interesante para definir si el tiempo transcurrido se relaciona con la concentración de citocinas encontradas en el momento del ingreso. En este sentido, Målarstig et al.<sup>244</sup> no encontraron una relación estadísticamente significativa entre el tiempo hasta la recogida de muestra y la concentración de la IL-10 en pacientes con SCA. Además, refieren que la proporción de pacientes con IL-10 indetectable fue similar en pacientes con un período de tiempo corto y aquellos con un período de tiempo largo desde el comienzo del SCA hasta la recogida de muestra.

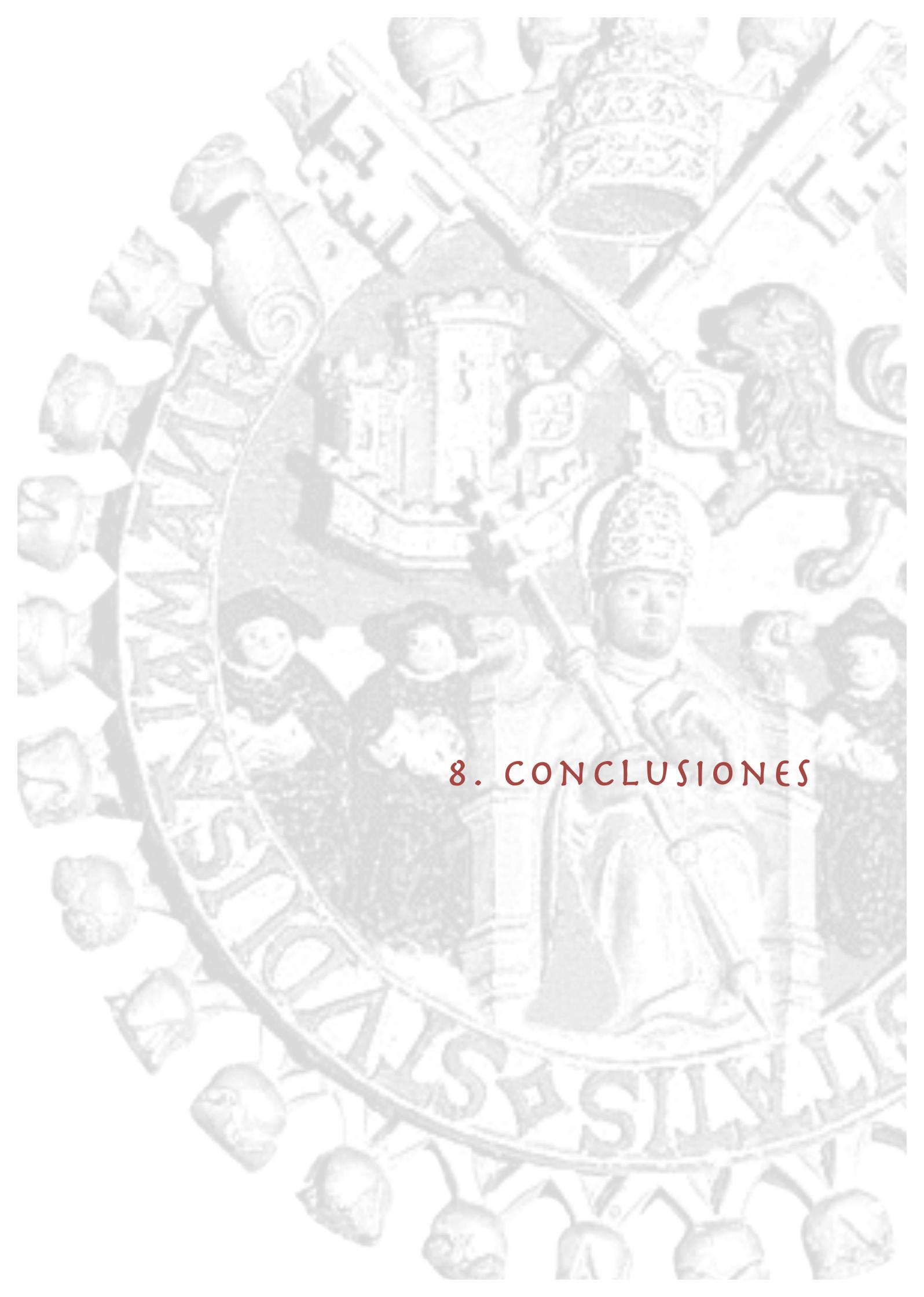
Quinto, no puede excluirse que las concentraciones de citocinas encontradas en los pacientes tuvieran un origen extracardiaco. Los pacientes que tenían una condición que pudiera haber modificado su perfil inmunológico fueron excluidos del estudio; de esta forma se redujo la posibilidad de que la fuente activa de citocinas fuera otra que la cardiaca. Aún así, no se puede descartar la presencia de alguna entidad subclínica que pudiera haber tenido influencia en las concentraciones de citocinas de los pacientes estudiados.

Sexto, los resultados negativos de una investigación tienen menos posibilidades de ser enviados para publicación; aún si un investigador decide comunicar un estudio con hallazgos negativos, existe menos posibilidad que ese estudio sea publicado<sup>311</sup>. Por lo tanto, la evaluación de tan solo el material publicado puede haber llevado a sesgos a favor de los resultados positivos.

Séptimo, otra limitación ya comentada durante el desarrollo de la discusión, es la dificultad en la comparación de los resultados del presente estudio con los de la literatura debido a la utilización frecuente de criterios de valoración compuestos para definir los

episodios cardiacos. En este estudio se ha priorizado el análisis independiente de la aparición de 2 episodios cardiacos considerados determinantes importantes de la situación clínica del paciente, los episodios isquémicos y la IC, y el de un tercero que es la mortalidad, con el fin de hallar la relación más ajustada a la realidad, aunque esto llevara a ausencia de significación en las pruebas estadísticas aplicadas.



The background of the page is a large, faded seal of the University of Salamanca. The seal is circular and features a central figure of a seated man in a mitre, likely a bishop or cardinal, holding a staff. Above him is a coat of arms with a crown. The seal is surrounded by a decorative border with the Latin motto "SALAMANTICENSIS UNIVERSITATIS" and other heraldic elements.

## 8. CONCLUSIONES



## 8. CONCLUSIONES

---

### PRIMERA.

La población estudiada presenta características clínicas, biológicas y evolutivas similares a las de otras poblaciones descritas, a excepción de una mayor edad media.

### SEGUNDA.

Las concentraciones de citocinas en personas sanas y en pacientes con síndrome coronario agudo son con frecuencia indetectables y presentan una distribución asimétrica.

### TERCERA.

Los pacientes con síndrome coronario agudo presentan una clara activación inmunológica manifestada por concentraciones elevadas de la citocina pro-inflamatoria IL-6 y de la citocina anti-inflamatoria IL-10, con un predominio del perfil pro-inflamatorio sobre el anti-inflamatorio, comparado con un grupo de personas sanas.

### CUARTA.

Existen diferencias en la respuesta inmunológica desencadenada en los dos tipos de síndromes coronarios agudos. En relación con la mayor extensión de la isquemia miocárdica, las concentraciones de las citocinas IL-6 e IL-10 se encuentran más elevadas en los pacientes con síndrome coronario agudo con elevación de ST que en los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación de ST.

## QUINTA.

Las concentraciones elevadas de las citocinas IL-6 e IL-10 en pacientes con síndrome coronario agudo se asocian positivamente con diversos marcadores de riesgo de evolución adversa como son la fracción de eyección baja del ventrículo izquierdo, la insuficiencia cardíaca y el infarto de miocardio evolucionado.

## SEXTA.

La IL-10 parece ser un factor estabilizador de la placa aterosclerótica tras un síndrome coronario agudo, situación evidenciada por la reducción del riesgo de repetir episodios isquémicos y de la gravedad de los mismos. Esta protección conferida por la elevación de la IL-10 es más evidente durante la evolución intrahospitalaria que durante el seguimiento extrahospitalario.

## SÉPTIMA.

El perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio representado por la relación entre IL-6 e IL-10 es un factor predictivo independiente de la aparición de insuficiencia cardíaca durante el ingreso hospitalario por un síndrome coronario agudo. Sin embargo, en el seguimiento extrahospitalario, la IL-6 pierde su capacidad de predecir episodios cardíacos pero una concentración de IL-10 > 3,13 pg/mL señala a pacientes con un riesgo incrementado de presentar insuficiencia cardíaca, en particular en el grupo con un síndrome coronario agudo con elevación de ST.

## OCTAVA.

Las concentraciones de IL-6 y de IL-10 más elevadas aumentan el riesgo global de mortalidad intrahospitalaria en esta población de síndrome coronario agudo, mientras que las concentraciones de IL-6 más elevadas también predicen mortalidad en los pacientes con síndrome coronario agudo con elevación de ST. Sin embargo, la presentación de taquicardia ventricular, la aparición de insuficiencia cardíaca y las concentraciones de hemoglobina fueron los únicos factores predictivos independientes de mortalidad intrahospitalaria en esta población.

## NOVENA.

En el presente estudio no se encontró relación entre concentraciones elevadas de citocinas o el perfil pro-inflamatorio / anti-inflamatorio con la mortalidad a largo plazo en los pacientes con síndrome coronario agudo.



The background of the page is a large, faded watermark of the seal of the University of Salamanca. The seal is circular and features a central figure of a seated man in a mitre, holding a staff. Above him is a shield with a crown on top. The shield is supported by two lions. The entire seal is surrounded by a decorative border with the Latin motto "SALAMANTICENSIS UNIVERSITATIS" and a banner at the bottom with the motto "ALMA MATER".

## 9. BIBLIOGRAFÍA



## 9. BIBLIOGRAFÍA

---

1. Libby P. The pathogenesis of atherosclerosis. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005:1425-30.
2. Truelsen T, Mahonen M, Tolonen H, Asplund K, Bonita R, Vanuzzo D. Trends in stroke and coronary heart disease in the WHO MONICA Project. *Stroke* 2003;34:1346-52.
3. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1269-76.
4. Suárez Fernández C. Integración de los factores de riesgo cardiovascular. *Hipertensión* 2003;20:34-9.
5. Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world. *Heart* 2002;88:119-24.
6. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1436-42.
7. OMS. Informe sobre la salud en el mundo 2008 - La atención primaria de salud: más necesaria que nunca. Geneva: OMS; 2008.
8. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498-504.
9. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-95.
10. Muller-Nordhorn J, Binting S, Roll S, Willich SN. An update on regional variation in cardiovascular mortality within Europe. *Eur Heart J* 2008;29:1316-26.
11. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. *Eur Heart J* 1997;18:1231-48.
12. Kesteloot H, Sans S, Kromhout D. Dynamics of cardiovascular and all-cause mortality in Western and Eastern Europe between 1970 and 2000. *Eur Heart J* 2006;27:107-13.
13. Mortalidad y morbilidad hospitalaria por cardiopatía isquémica. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III, 2009. (Accessed Sept 30, 2009, at [http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/epi\\_cardioisquemica.jsp](http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/epi_cardioisquemica.jsp).)
14. Encuesta de morbilidad hospitalaria. 2009. (Accessed Sept 26, 2009, at <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t15/p414&file=inebase&L=0>.)

15. Marrugat J, Elosua R, Marti H. Epidemiologia de la cardiopatia isquemica en Espana: estimacion del numero de casos y de las tendencias entre 1997 y 2005. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:337-46.
16. Junta de Castilla y León - Conserjería de Sanidad. Riesgo de Enfermedad Cardiovascular en Castilla y León. Conserjería de Sanidad ed. Valladolid: Graficas Germinal, sdad; 2005.
17. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, Douglas JS, Fihn SD, Gardin JM, Grunwald MA, Levy D, Lytle BW, O'Rourke RA, Schafer WP, Williams SV. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: executive summary and recommendations. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Chronic Stable Angina). *Circulation* 1999;99:2829-48.
18. Demografía y población. 2009. (Accessed Sept 26, 2009, at <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=%2Ft20%2Fp318&file=inebase&L=0>.)
19. Defunciones según causa de muerte. 2009. (Accessed Sept 26, 2009, at <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t15/p417&file=inebase&L=0>.)
20. Mayerl C, Lukasser M, Sedivy R, Niederegger H, Seiler R, Wick G. Atherosclerosis research from past to present--on the track of two pathologists with opposing views, Carl von Rokitansky and Rudolf Virchow. *Virchows Arch* 2006;449:96-103.
21. Ross R. George Lyman Duff Memorial Lecture. Atherosclerosis: a problem of the biology of arterial wall cells and their interactions with blood components. *Arteriosclerosis* 1981;1:293-311.
22. Ross R. Atherosclerosis: a question of endothelial integrity and growth control of smooth muscle. *Harvey Lect* 1981;77:161-82.
23. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis--an update. *N Engl J Med* 1986;314:488-500.
24. Ross R, Glomset JA. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: Proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. *Science* 1973;180:1332-9.
25. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (second of two parts). *N Engl J Med* 1976;295:420-5.
26. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts). *N Engl J Med* 1976;295:369-77.
27. Ross R, Harker L. Hyperlipidemia and atherosclerosis. *Science* 1976;193:1094-100.
28. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
29. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801-9.

30. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Introducción al sistema inmunitario. In: Abbas A, Lichtman A, Pillai S, eds. *Inmunología celular y molecular*. 6º ed. Barcelona, España: Elsevier Saunders; 2008:3-17.
31. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Inmunidad innata. In: Abbas A, Lichtman A, Pillai S, eds. *Inmunología celular y molecular*. 6º ed. Barcelona, España: Elsevier Saunders; 2008:19-46.
32. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med* 1992;326:310-8.
33. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med* 1992;326:242-50.
34. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989;320:915-24.
35. Steinberg D, Witztum JL. Lipoproteins and atherogenesis. Current concepts. *JAMA* 1990;264:3047-52.
36. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, Watson AD, Lusis AJ. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 1995;91:2488-96.
37. Xu QB, Oberhuber G, Gruschwitz M, Wick G. Immunology of atherosclerosis: cellular composition and major histocompatibility complex class II antigen expression in aortic intima, fatty streaks, and atherosclerotic plaques in young and aged human specimens. *Clin Immunol Immunopathol* 1990;56:344-59.
38. Lee TS, Yen HC, Pan CC, Chau LY. The role of interleukin 12 in the development of atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:734-42.
39. Albarran Martín C. Influencia del polimorfismo LYS198ASN de la endotelina 1 en la forma de presentación y pronóstico a corto plazo del síndrome coronario agudo [Tesis doctoral]. Salamanca: Universidad de Salamanca; 2008.
40. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002;287:2570-81.
41. van der Wal AC, Das PK, Bentz van de Berg D, van der Loos CM, Becker AE. Atherosclerotic lesions in humans. In situ immunophenotypic analysis suggesting an immune mediated response. *Lab Invest* 1989;61:166-70.
42. Plutzky J. Inflammatory pathways in atherosclerosis and acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2001;88:10K-5K.
43. Schieffer B, Drexler H. Role of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors, angiotensin-converting enzyme inhibitors, cyclooxygenase-2 inhibitors, and aspirin in anti-inflammatory and immunomodulatory treatment of cardiovascular diseases. *Am J Cardiol* 2003;91:12H-8H.

44. Blake GJ. Inflammatory biomarkers of the patient with myocardial insufficiency. *Curr Opin Crit Care* 2003;9:369-74.
45. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-43.
46. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987;316:1371-5.
47. Framingham Heart Study. 2009. (Accessed 11 de septiembre, 2009, at <http://www.framinghamheartstudy.org/>.)
48. Libby P. Prevention and treatment of atherosclerosis. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005:1430-33.
49. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
50. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
51. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
52. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
53. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
54. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
55. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM, Jr. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279:1615-22.
56. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.

57. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr., Roccella EJ. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
58. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellems I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Lindholm LH, Viigimaa M, Adamopoulos S, Bertomeu V, Clement D, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, Nilsson PM, O'Brien E, Ponikowski P, Redon J, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Waeber B, Williams B. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
59. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Jr., Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC, Jr., Stone NJ. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39.
60. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, Kastelein JJ, Bittner V, Fruchart JC. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007;357:1301-10.
61. Sanchez-Recalde A, Carlos Kaski J. Diabetes mellitus, inflamacion y aterosclerosis coronaria: perspectiva actual y futura. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:751-63.
62. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
63. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama* 2001;285:2486-97.
64. Hadi HA, Carr CS, Al Suwaidi J. Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome. *Vasc Health Risk Manag* 2005;1:183-98.
65. Njolstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year follow-up of the Finnmark Study. *Circulation* 1996;93:450-6.
66. Nyboe J, Jensen G, Appleyard M, Schnohr P. Smoking and the risk of first acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1991;122:438-47.
67. Tverdal A, Thelle D, Stensvold I, Leren P, Bjartveit K. Mortality in relation to smoking history: 13 years' follow-up of 68,000 Norwegian men and women 35-49 years. *J Clin Epidemiol* 1993;46:475-87.

68. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *BMJ* 1997;315:973-80.
69. Haire-Joshu D, Glasgow RE, Tibbs TL. Smoking and diabetes. *Diabetes Care* 2004;27 Suppl 1:S74-5.
70. Haire-Joshu D, Glasgow RE, Tibbs TL. Smoking and diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1887-98.
71. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR, Smith SS, Muramoto ML, Daughton DM, Doan K, Fiore MC, Baker TB. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999;340:685-91.
72. Hurt RD, Sachs DP, Glover ED, Offord KP, Johnston JA, Dale LC, Khayrallah MA, Schroeder DR, Glover PN, Sullivan CR, Croghan IT, Sullivan PM. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997;337:1195-202.
73. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1994;309:901-11.
74. Avezum A, Makdisse M, Spencer F, Gore JM, Fox KA, Montalescot G, Eagle KA, White K, Mehta RH, Knobel E, Collet JP. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J* 2005;149:67-73.
75. Bermejo Garcia J, Lopez de Sa E, Lopez-Sendon JL, Pabon Osuna P, Garcia-Moran E, Bethencourt A, Bosch Genover X, Roldan Rabadan I, Calvino Santos R, Valle Tudela V. Angina inestable en el anciano: perfil clinico, manejo y mortalidad a los tres meses. Datos del registro PEPA. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:1564-72.
76. Marrugat J, Sala J, Aboal J. Epidemiologia de las enfermedades cardiovasculares en la mujer. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:264-74.
77. Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, Weaver WD, White HD, Van de Werf F, Aylward P, Topol EJ, Califf RM. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes IIb Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:226-32.
78. Prevalence of Cardiovascular Disease. 2006. (Accessed Sep 23, 2009, at [http://www.uspharmacist.com/content/d/trendwatch/c/11726/.](http://www.uspharmacist.com/content/d/trendwatch/c/11726/))
79. Bonetti P, Zellweger M, Kaiser C, Pfisterer M. Síndromes coronarios agudos en grupos especiales de pacientes. In: Bertrand M, King S, eds. Síndrome coronario agudo Manual de práctica clínica. Barcelona: J&C Ediciones médicas; 2006:97-105.
80. Selwyn A, Braunwald E. Ischemic Heart Disease. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005:1434-44.

81. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, Daly C, De Backer G, Hjelm Dahl P, Lopez-Sendon J, Marco J, Morais J, Pepper J, Sechtem U, Simoons M, Thygesen K, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL. Guidelines on the management of stable angina pectoris: full text: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;doi:10.1093/eurheartj/ehl002.
82. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, Daly C, de Backer G, Hjelm Dahl P, Lopez-Sendon J, Morais J, Pepper J, Sechtem U, Simoons M, Thygesen K. [Guidelines on the management of stable angina pectoris. Executive summary]. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:919-70.
83. Falk E. Hallazgos anatomopatológicos en los síndromes coronarios agudos. In: Bertrand M, King S, eds. Síndrome coronario agudo Manual de práctica clínica. Barcelona: J&C Ediciones médicas; 2006:11-23.
84. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, Ferguson TB, Jr., Fihn SD, Fraker TD, Jr., Gardin JM, O'Rourke RA, Pasternak RC, Williams SV. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2003;41:159-68.
85. Badimon L. Biología vascular de los síndromes coronarios agudos. In: Bertrand M, King S, eds. Síndrome coronario agudo Manual de práctica clínica. Barcelona: J&C Ediciones médicas; 2006:24-40.
86. Hasdai D, Battler A. Epidemiología de los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST: Euro Heart Survey, GRACE, CRUSADE. In: Bertrand M, King S, eds. Síndrome coronario agudo Manual de práctica clínica. Barcelona: J&C Ediciones médicas; 2006:3-8.
87. Bertrand M, King S. Síndrome coronario agudo. Manual de práctica clínica. Barcelona: J&C Ediciones médicas; 2006.
88. Tziakas DN, Chalikias GK, Hatzinikolaou HI, Parissis JT, Papadopoulos ED, Trypsianis GA, Papadopoulou E, Tentis IK, Karas SM, Hatseras DI. Anti-inflammatory cytokine profile in acute coronary syndromes: behavior of interleukin-10 in association with serum metalloproteinases and proinflammatory cytokines. *Int J Cardiol* 2003;92:169-75.
89. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, Jr., Chavey WE, 2nd, Fesmire FM, Hochman JS, Levin TN, Lincoff AM, Peterson ED, Theroux P, Wenger NK, Wright RS, Smith SC, Jr., Jacobs AK, Halperin JL, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society

for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:e1-e157.

90. Cannon C, Braunwald E. Unstable angina and non-ST-elevation myocardial infarction. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005:1444-8.

91. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21:1502-13.

92. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Grupo de Trabajo para el diagnóstico y tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST de la Sociedad Europea de Cardiología. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:1070.e1-e80.

93. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 1999;353:1547-57.

94. Libby P, Simon DI. Inflammation and thrombosis: the clot thickens. *Circulation* 2001;103:1718-20.

95. Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G, Caligiuri G, Rebuffi AG, Ginnetti F, Dinarello CA, Maseri A. Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. *Circulation* 1999;99:2079-84.

96. Haffner SM. Insulin resistance, inflammation, and the prediabetic state. *Am J Cardiol* 2003;92:18J-26J.

97. Sanchez PL, Morinigo JL, Pabon P, Martin F, Piedra I, Palacios IF, Martin-Luengo C. Prognostic relations between inflammatory markers and mortality in diabetic patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Heart* 2004;90:264-9.

98. Yazdani S, Simon AD, Vidhun R, Gulotta C, Schwartz A, Rabbani LE. Inflammatory profile in unstable angina versus stable angina in patients undergoing percutaneous interventions. *Am Heart J* 1998;136:357-61.

99. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000;148:209-14.

100. Pradier O, Gerard C, Delvaux A, Lybin M, Abramowicz D, Capel P, Velu T, Goldman M. Interleukin-10 inhibits the induction of monocyte procoagulant activity by bacterial lipopolysaccharide. *Eur J Immunol* 1993;23:2700-3.

101. Ramani M, Khechai F, Ollivier V, Ternisien C, Bridey F, Hakim J, de Prost D. Interleukin-10 and pentoxifylline inhibit C-reactive protein-induced tissue factor gene expression in peripheral human blood monocytes. *FEBS Lett* 1994;356:86-8.
102. Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:37S-42S.
103. Tedgui A, Mallat Z. Anti-inflammatory mechanisms in the vascular wall. *Circ Res* 2001;88:877-87.
104. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998;98:731-3.
105. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28:1598-660.
106. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, Daly C, De Backer G, Hjelm Dahl P, Lopez-Sendon J, Marco J, Morais J, Pepper J, Sechtem U, Simoons M, Thygesen K, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27:1341-81.
107. Ellis K, Tcheng JE, Sapp S, Topol EJ, Lincoff AM. Mortality benefit of beta blockade in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary intervention: pooled results from the Epic, Epilog, Epistent, Capture and Rapport Trials. *J Interv Cardiol* 2003;16:299-305.
108. Cairns JA, Singer J, Gent M, Holder DA, Rogers D, Sackett DL, Sealey B, Tanser P, Vandervoort M. One year mortality outcomes of all coronary and intensive care unit patients with acute myocardial infarction, unstable angina or other chest pain in Hamilton, Ontario, a city of 375,000 people. *Can J Cardiol* 1989;5:239-46.
109. Theroux P, Waters D, Qiu S, McCans J, de Guise P, Juneau M. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. *Circulation* 1993;88:2045-8.
110. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988;2:349-60.
111. Sarma J, Fox K. Tratamientos antiplaquetarios: ácido acetilsalicílico, tienopiridinas e inhibidores de los receptores de glucoproteína IIb/IIIa. In: Bertrand M, King S, eds. Síndrome coronario agudo Manual de práctica clínica. Barcelona: J&C Ediciones médicas; 2006:116-38.

112. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
113. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, Zhao F, Lewis BS, Kopecky SL, Diaz R, Commerford PJ, Valentin V, Yusuf S. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation* 2003;108:1682-7.
114. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, Claeys MJ, Cools F, Hill KA, Skene AM, McCabe CH, Braunwald E. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179-89.
115. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, Collins R, Liu LS. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607-21.
116. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33.
117. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. The EPIC Investigation. *N Engl J Med* 1994;330:956-61.
118. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. *Lancet* 1998;352:87-92.
119. Theroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Levy G, Pelletier E, Juneau M, Stasiak J, deGuise P, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988;319:1105-11.
120. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet* 2000;355:1936-42.
121. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;354:1464-76.
122. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, Jorgensen E, Marco J, Nordrehaug JE, Ruzyllo W, Urban P, Stone GW, Wijns W. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:804-47.
123. Yusuf S, Pepine CJ, Garces C, Pouleur H, Salem D, Kostis J, Benedict C, Rousseau M, Bourassa M, Pitt B. Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fractions. *Lancet* 1992;340:1173-8.

124. Rutherford JD, Pfeffer MA, Moya LA, Davis BR, Flaker GC, Kowey PR, Lamas GA, Miller HS, Packer M, Rouleau JL, et al. Effects of captopril on ischemic events after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement trial. SAVE Investigators. *Circulation* 1994;90:1731-8.
125. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Circulation* 1998;97:2202-12.
126. Gustafsson I, Torp-Pedersen C, Kober L, Gustafsson F, Hildebrandt P. Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril on mortality and morbidity in diabetic patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. Trace Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:83-9.
127. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
128. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
129. Bassand JP, Hamm C. Guidelines for anticoagulant use in acute coronary syndromes. *Lancet* 2008;372:532-3; author reply 3-4.
130. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, Crowe T, Howard G, Cooper CJ, Brodie B, Grines CL, DeMaria AN. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *Jama* 2004;291:1071-80.
131. Cannon CP, Murphy SA, Braunwald E. Intensive lipid lowering with atorvastatin in coronary disease. *N Engl J Med* 2005;353:93-6; author reply -6.
132. Schiele F. Terapia con estatinas en el SCA. In: Bertrand M, King S, eds. Síndrome coronario agudo Manual de práctica clínica. Barcelona: J&C Ediciones médicas; 2006:152-62.
133. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Aguirre FV, Al-Attar N, Alegria E, Andreotti F, Benzer W, Breithardt O, Danchin N, Di Mario C, Dudek D, Gulba D, Halvorsen S, Kaufmann P, Kornowski R, Lip GY, Rutten F. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:2909-45.

134. Lee DC, Oz MC, Weinberg AD, Ting W. Appropriate timing of surgical intervention after transmural acute myocardial infarction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:115-9; discussion 9-20.
135. Holmvang L, Clemmensen P, Lindahl B, Lagerqvist B, Venge P, Wagner G, Wallentin L, Grande P. Quantitative analysis of the admission electrocardiogram identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit the most from early invasive treatment. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:905-15.
136. Savonitto S, Cohen MG, Politi A, Hudson MP, Kong DF, Huang Y, Pieper KS, Mauri F, Wagner GS, Califf RM, Topol EJ, Granger CB. Extent of ST-segment depression and cardiac events in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2005;26:2106-13.
137. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, Fischer GA, Fung AY, Thompson C, Wybenga D, Braunwald E. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996;335:1342-9.
138. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jorgensen P, Peheim E, Ljungdahl L, Goldmann B, Katus HA. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992;327:146-50.
139. Lindahl B, Diderholm E, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L. Mechanisms behind the prognostic value of troponin T in unstable coronary artery disease: a FRISC II substudy. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:979-86.
140. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, Granger CB, Katus HA, Hamm CW, O'Hanesian MA, Wagner GS, Kleiman NS, Harrell FE, Jr., Califf RM, Topol EJ. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1333-41.
141. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, Maseri A. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;331:417-24.
142. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, Barnathan ES, Califf R, Topol EJ, Simoons ML, Wallentin L. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation* 2003;108:275-81.
143. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1535-42.
144. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in Myocardial Infarction*. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1460-5.

145. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, Hall C, Cannon CP, Braunwald E. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345:1014-21.
146. 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.
147. Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K, Pieper KS, Harrington RA, Califf RM, Granger CB, Ohman EM, Holmes DR, Jr. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;106:974-80.
148. Masoudi FA, Plomondon ME, Magid DJ, Sales A, Rumsfeld JS. Renal insufficiency and mortality from acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2004;147:623-9.
149. Olatidoye AG, Wu AH, Feng YJ, Waters D. Prognostic role of troponin T versus troponin I in unstable angina pectoris for cardiac events with meta-analysis comparing published studies. *Am J Cardiol* 1998;81:1405-10.
150. Ottani F, Galvani M, Nicolini FA, Ferrini D, Pozzati A, Di Pasquale G, Jaffe AS. Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2000;140:917-27.
151. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, van den Brand MJ, Boersma E, Zeiher AM, Simoons ML. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2003;348:1104-11.
152. Kragelund C, Gronning B, Kober L, Hildebrandt P, Steffensen R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *N Engl J Med* 2005;352:666-75.
153. Heeschen C, Dimmeler S, Fichtlscherer S, Hamm CW, Berger J, Simoons ML, Zeiher AM. Prognostic value of placental growth factor in patients with acute chest pain. *Jama* 2004;291:435-41.
154. Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 1998;351:88-92.
155. Boekholdt SM, Peters RJ, Hack CE, Day NE, Luben R, Bingham SA, Wareham NJ, Reitsma PH, Khaw KT. IL-8 plasma concentrations and the risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1503-8.
156. Mizia-Stec K, Gasior Z, Zahorska-Markiewicz B, Janowska J, Szulc A, Jastrzebska-Maj E, Kobielski-Gembala I. Serum tumour necrosis factor-alpha, interleukin-2 and interleukin-10 activation in stable angina and acute coronary syndromes. *Coron Artery Dis* 2003;14:431-8.
157. Karpinski L, Plaksej R, Derzhko R, Orda A, Witkowska M. Serum levels of interleukin-6, interleukin-10 and C-reactive protein in patients with myocardial infarction

treated with primary angioplasty during a 6-month follow-up. *Pol Arch Med Wewn* 2009;119:115-21.

158. Heeschen C. Biomarcadores circulantes para la estratificación del riesgo. In: Bertrand M, King S, eds. *Síndrome coronario agudo Manual de práctica clínica*. Barcelona: J&C Ediciones médicas; 2006:52-62.

159. Luchi RJ, Scott SM, Deupree RH. Comparison of medical and surgical treatment for unstable angina pectoris. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1987;316:977-84.

160. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, Goodman SG, Granger CB, Steg PG, Gore JM, Budaj A, Avezum A, Flather MD, Fox KA. 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.

161. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, Van De Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Fox KA. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003;163:2345-53.

162. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA, Jr., Granger CB. 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;333:1091.

163. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *Jama* 2000;284:835-42.

164. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, Weaver WD, Betriu A, Col J, Simoons M, Aylward P, Van de Werf F, Califf RM. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 1995;91:1659-68.

165. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, Giugliano RP, McCabe CH, Braunwald E. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation* 2000;102:2031-7.

166. Goodman SG, Langer A, Ross AM, Wildermann NM, Barbagelata A, Sgarbossa EB, Wagner GS, Granger CB, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML, Armstrong PW. Non-Q-wave versus Q-wave myocardial infarction after thrombolytic therapy: angiographic and prognostic insights from the global utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator for occluded coronary arteries-I angiographic substudy. GUSTO-I Angiographic Investigators. *Circulation* 1998;97:444-50.

167. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Citocinas. In: Abbas A, Lichtman A, Pillai S, eds. *Inmunología celular y molecular*. 6º ed. Barcelona, España: Elsevier Saunders; 2008:267-301.

168. Oleksowicz L, Mrowiec Z, Isaacs R, Dutcher JP, Puszkin E. Morphologic and ultrastructural evidence of interleukin-6 induced platelet activation. *Am J Hematol* 1995;48:92-9.
169. Deliargyris EN, Raymond RJ, Theoharides TC, Boucher WS, Tate DA, Dehmer GJ. Sites of interleukin-6 release in patients with acute coronary syndromes and in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2000;86:913-8.
170. Smith DA, Irving SD, Sheldon J, Cole D, Kaski JC. Serum levels of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 are decreased in patients with unstable angina. *Circulation* 2001;104:746-9.
171. Raymond RJ, Dehmer GJ, Theoharides TC, Deliargyris EN. Elevated interleukin-6 levels in patients with asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J* 2001;141:435-8.
172. Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, Corti MC, Wacholder S, Ettinger WH, Jr., Heimovitz H, Cohen HJ, Wallace R. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med* 1999;106:506-12.
173. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000;101:1767-72.
174. Fisman EZ, Benderly M, Esper RJ, Behar S, Boyko V, Adler Y, Tanne D, Matas Z, Tenenbaum A. Interleukin-6 and the risk of future cardiovascular events in patients with angina pectoris and/or healed myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2006;98:14-8.
175. Cusack MR, Marber MS, Lambiase PD, Bucknall CA, Redwood SR. Systemic inflammation in unstable angina is the result of myocardial necrosis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1917-23.
176. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. *Jama* 2001;286:2107-13.
177. Miyao Y, Yasue H, Ogawa H, Misumi I, Masuda T, Sakamoto T, Morita E. Elevated plasma interleukin-6 levels in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1993;126:1299-304.
178. Debrunner M, Schuiki E, Minder E, Straumann E, Naegeli B, Mury R, Bertel O, Frielingsdorf J. Proinflammatory cytokines in acute myocardial infarction with and without cardiogenic shock. *Clin Res Cardiol* 2008;97:298-305.
179. Fiorentino DF, Bond MW, Mosmann TR. Two types of mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. *J Exp Med* 1989;170:2081-95.
180. de Waal Malefyt R, Abrams J, Bennett B, Figdor CG, de Vries JE. Interleukin 10(IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *J Exp Med* 1991;174:1209-20.

181. Marchant A, Deviere J, Byl B, De Groote D, Vincent JL, Goldman M. Interleukin-10 production during septicaemia. *Lancet* 1994;343:707-8.
182. Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol* 2001;19:683-765.
183. Le Moine O, Louis H, Stordeur P, Collet JM, Goldman M, Deviere J. Role of reactive oxygen intermediates in interleukin 10 release after cold liver ischemia and reperfusion in mice. *Gastroenterology* 1997;113:1701-6.
184. Wang P, Wu P, Siegel MI, Egan RW, Billah MM. Interleukin (IL)-10 inhibits nuclear factor kappa B (NF kappa B) activation in human monocytes. IL-10 and IL-4 suppress cytokine synthesis by different mechanisms. *J Biol Chem* 1995;270:9558-63.
185. Fiorentino DF, Zlotnik A, Mosmann TR, Howard M, O'Garra A. IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. *J Immunol* 1991;147:3815-22.
186. Gerard C, Bruyns C, Marchant A, Abramowicz D, Vandenabeele P, Delvaux A, Fiers W, Goldman M, Velu T. Interleukin 10 reduces the release of tumor necrosis factor and prevents lethality in experimental endotoxemia. *J Exp Med* 1993;177:547-50.
187. Kato T, Murata A, Ishida H, Toda H, Tanaka N, Hayashida H, Monden M, Matsuura N. Interleukin 10 reduces mortality from severe peritonitis in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1336-40.
188. van der Poll T, Marchant A, Keogh CV, Goldman M, Lowry SF. Interleukin-10 impairs host defense in murine pneumococcal pneumonia. *J Infect Dis* 1996;174:994-1000.
189. Joyce DA, Gibbons DP, Green P, Steer JH, Feldmann M, Brennan FM. Two inhibitors of pro-inflammatory cytokine release, interleukin-10 and interleukin-4, have contrasting effects on release of soluble p75 tumor necrosis factor receptor by cultured monocytes. *Eur J Immunol* 1994;24:2699-705.
190. Rogy MA, Auffenberg T, Espat NJ, Philip R, Remick D, Wollenberg GK, Copeland EM, 3rd, Moldawer LL. Human tumor necrosis factor receptor (p55) and interleukin 10 gene transfer in the mouse reduces mortality to lethal endotoxemia and also attenuates local inflammatory responses. *J Exp Med* 1995;181:2289-93.
191. van der Poll T, Marchant A, Buurman WA, Berman L, Keogh CV, Lazarus DD, Nguyen L, Goldman M, Moldawer LL, Lowry SF. Endogenous IL-10 protects mice from death during septic peritonitis. *J Immunol* 1995;155:5397-401.
192. Cassatella MA, Meda L, Gasperini S, Calzetti F, Bonora S. Interleukin 10 (IL-10) upregulates IL-1 receptor antagonist production from lipopolysaccharide-stimulated human polymorphonuclear leukocytes by delaying mRNA degradation. *J Exp Med* 1994;179:1695-9.
193. de Waal Malefyt R, Haanen J, Spits H, Roncarolo MG, te Velde A, Figdor C, Johnson K, Kastelein R, Yssel H, de Vries JE. Interleukin 10 (IL-10) and viral IL-10 strongly reduce antigen-specific human T cell proliferation by diminishing the antigen-presenting capacity of monocytes via downregulation of class II major histocompatibility complex expression. *J Exp Med* 1991;174:915-24.

194. Fiorentino DF, Zlotnik A, Vieira P, Mosmann TR, Howard M, Moore KW, O'Garra A. IL-10 acts on the antigen-presenting cell to inhibit cytokine production by Th1 cells. *J Immunol* 1991;146:3444-51.
195. Go NF, Castle BE, Barrett R, Kastelein R, Dang W, Mosmann TR, Moore KW, Howard M. Interleukin 10, a novel B cell stimulatory factor: unresponsiveness of X chromosome-linked immunodeficiency B cells. *J Exp Med* 1990;172:1625-31.
196. Lacraz S, Nicod LP, Chicheportiche R, Welgus HG, Dayer JM. IL-10 inhibits metalloproteinase and stimulates TIMP-1 production in human mononuclear phagocytes. *J Clin Invest* 1995;96:2304-10.
197. Frangogiannis NG, Mendoza LH, Lindsey ML, Ballantyne CM, Michael LH, Smith CW, Entman ML. IL-10 is induced in the reperfused myocardium and may modulate the reaction to injury. *J Immunol* 2000;165:2798-808.
198. Stearns ME, Garcia FU, Fudge K, Rhim J, Wang M. Role of interleukin 10 and transforming growth factor beta1 in the angiogenesis and metastasis of human prostate primary tumor lines from orthotopic implants in severe combined immunodeficiency mice. *Clin Cancer Res* 1999;5:711-20.
199. Yang X, Gartner J, Zhu L, Wang S, Brunham RC. IL-10 gene knockout mice show enhanced Th1-like protective immunity and absent granuloma formation following *Chlamydia trachomatis* lung infection. *J Immunol* 1999;162:1010-7.
200. Lindmark E, Tenno T, Chen J, Siegbahn A. IL-10 inhibits LPS-induced human monocyte tissue factor expression in whole blood. *Br J Haematol* 1998;102:597-604.
201. Ramani M, Ollivier V, Khechai F, Vu T, Ternisien C, Bridey F, de Prost D. Interleukin-10 inhibits endotoxin-induced tissue factor mRNA production by human monocytes. *FEBS Lett* 1993;334:114-6.
202. Cassatella MA, Meda L, Bonora S, Ceska M, Constantin G. Interleukin 10 (IL-10) inhibits the release of proinflammatory cytokines from human polymorphonuclear leukocytes. Evidence for an autocrine role of tumor necrosis factor and IL-1 beta in mediating the production of IL-8 triggered by lipopolysaccharide. *J Exp Med* 1993;178:2207-11.
203. Van Der Meeren A, Squiban C, Gourmelon P, Lafont H, Gaugler MH. Differential regulation by IL-4 and IL-10 of radiation-induced IL-6 and IL-8 production and ICAM-1 expression by human endothelial cells. *Cytokine* 1999;11:831-8.
204. Damas JK, Aukrust P, Ueland T, Odegaard A, Eiken HG, Gullestad L, Sejersted OM, Christensen G. Monocyte chemoattractant protein-1 enhances and interleukin-10 suppresses the production of inflammatory cytokines in adult rat cardiomyocytes. *Basic Res Cardiol* 2001;96:345-52.
205. Pinderski Oslund LJ, Hedrick CC, Olvera T, Hagenbaugh A, Territo M, Berliner JA, Fyfe AI. Interleukin-10 blocks atherosclerotic events in vitro and in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2847-53.

206. Hayward R, Nossuli TO, Scalia R, Lefler AM. Cardioprotective effect of interleukin-10 in murine myocardial ischemia-reperfusion. *Eur J Pharmacol* 1997;334:157-63.
207. Krakauer T. IL-10 inhibits the adhesion of leukocytic cells to IL-1-activated human endothelial cells. *Immunol Lett* 1995;45:61-5.
208. Mulligan MS, Jones ML, Vaporciyan AA, Howard MC, Ward PA. Protective effects of IL-4 and IL-10 against immune complex-induced lung injury. *J Immunol* 1993;151:5666-74.
209. Henke PK, DeBrunye LA, Strieter RM, Bromberg JS, Prince M, Kadell AM, Sarkar M, Londy F, Wakefield TW. Viral IL-10 gene transfer decreases inflammation and cell adhesion molecule expression in a rat model of venous thrombosis. *J Immunol* 2000;164:2131-41.
210. Downing LJ, Strieter RM, Kadell AM, Wilke CA, Austin JC, Hare BD, Burdick MD, Greenfield LJ, Wakefield TW. IL-10 regulates thrombus-induced vein wall inflammation and thrombosis. *J Immunol* 1998;161:1471-6.
211. Hess PJ, Seeger JM, Huber TS, Welborn MB, Martin TD, Harward TR, Duschek S, Edwards PD, Solorzano CC, Copeland EM, Moldawer LL. Exogenously administered interleukin-10 decreases pulmonary neutrophil infiltration in a tumor necrosis factor-dependent murine model of acute visceral ischemia. *J Vasc Surg* 1997;26:113-8.
212. Terkeltaub RA. IL-10: An "immunologic scalpel" for atherosclerosis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2823-5.
213. Cunha FQ, Moncada S, Liew FY. Interleukin-10 (IL-10) inhibits the induction of nitric oxide synthase by interferon-gamma in murine macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;182:1155-9.
214. Mallat Z, Besnard S, Duriez M, Deleuze V, Emmanuel F, Bureau MF, Soubrier F, Esposito B, Duez H, Fievet C, Staels B, Duverger N, Scherman D, Tedgui A. Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis. *Circ Res* 1999;85:e17-24.
215. Mallat Z, Heymes C, Ohan J, Faggin E, Leseche G, Tedgui A. Expression of interleukin-10 in advanced human atherosclerotic plaques: relation to inducible nitric oxide synthase expression and cell death. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:611-6.
216. O'Farrell AM, Liu Y, Moore KW, Mui AL. IL-10 inhibits macrophage activation and proliferation by distinct signaling mechanisms: evidence for Stat3-dependent and -independent pathways. *EMBO J* 1998;17:1006-18.
217. Cohen SB, Crawley JB, Kahan MC, Feldmann M, Foxwell BM. Interleukin-10 rescues T cells from apoptotic cell death: association with an upregulation of Bcl-2. *Immunology* 1997;92:1-5.
218. Poe JC, Wagner DH, Jr., Miller RW, Stout RD, Suttles J. IL-4 and IL-10 modulation of CD40-mediated signaling of monocyte IL-1beta synthesis and rescue from apoptosis. *J Immunol* 1997;159:846-52.

219. Halvorsen B, Waehre T, Scholz H, Clausen OP, von der Thusen JH, Muller F, Heimli H, Tonstad S, Hall C, Froland SS, Biessen EA, Damas JK, Aukrust P. Interleukin-10 enhances the oxidized LDL-induced foam cell formation of macrophages by antiapoptotic mechanisms. *J Lipid Res* 2005;46:211-9.
220. Selzman CH, Meldrum DR, Cain BS, Meng X, Shames BD, Ao L, Harken AH. Interleukin-10 inhibits postinjury tumor necrosis factor-mediated human vascular smooth muscle proliferation. *J Surg Res* 1998;80:352-6.
221. MacNeil IA, Suda T, Moore KW, Mosmann TR, Zlotnik A. IL-10, a novel growth cofactor for mature and immature T cells. *J Immunol* 1990;145:4167-73.
222. Thompson-Snipes L, Dhar V, Bond MW, Mosmann TR, Moore KW, Rennick DM. Interleukin 10: a novel stimulatory factor for mast cells and their progenitors. *J Exp Med* 1991;173:507-10.
223. Sironi M, Munoz C, Pollicino T, Siboni A, Sciacca FL, Bernasconi S, Vecchi A, Colotta F, Mantovani A. Divergent effects of interleukin-10 on cytokine production by mononuclear phagocytes and endothelial cells. *Eur J Immunol* 1993;23:2692-5.
224. Uyemura K, Demer LL, Castle SC, Jullien D, Berliner JA, Gately MK, Warriar RR, Pham N, Fogelman AM, Modlin RL. Cross-regulatory roles of interleukin (IL)-12 and IL-10 in atherosclerosis. *J Clin Invest* 1996;97:2130-8.
225. Nishihira K, Imamura T, Yamashita A, Hatakeyama K, Shibata Y, Nagatomo Y, Date H, Kita T, Eto T, Asada Y. Increased expression of interleukin-10 in unstable plaque obtained by directional coronary atherectomy. *Eur Heart J* 2006;27:1685-9.
226. Von Der Thusen JH, Kuiper J, Fekkes ML, De Vos P, Van Berkel TJ, Biessen EA. Attenuation of atherogenesis by systemic and local adenovirus-mediated gene transfer of interleukin-10 in LDLr<sup>-/-</sup> mice. *FASEB J* 2001;15:2730-2.
227. Yang Z, Zingarelli B, Szabo C. Crucial role of endogenous interleukin-10 production in myocardial ischemia/reperfusion injury. *Circulation* 2000;101:1019-26.
228. Feldman LJ, Aguirre L, Ziolo M, Bridou JP, Nevo N, Michel JB, Steg PG. Interleukin-10 inhibits intimal hyperplasia after angioplasty or stent implantation in hypercholesterolemic rabbits. *Circulation* 2000;101:908-16.
229. van Haelst PL, Tervaert JW, Bijzet J, Balje-Volkers C, May JF, Langeveld B, Gans RO. Circulating monocytes in patients with acute coronary syndromes lack sufficient interleukin-10 production after lipopolysaccharide stimulation. *Clin Exp Immunol* 2004;138:364-8.
230. Dominguez Rodriguez A, Abreu Gonzalez P, Garcia Gonzalez MJ, Ferrer Hita J. Asociación entre concentraciones séricas de interleucina 10 y desarrollo de insuficiencia cardíaca en pacientes con infarto agudo de miocardio tratados con angioplastia primaria. *Rev Esp Cardiol* 2005;58:626-30.

231. Mizia-Stec K, Zahorska-Markiewicz B, Mandecki T, Janowska J, Jastrzebska-Maj E, Szymanski L. [The selected pro- and anti-inflammatory cytokines in the patients with coronary heart disease: preliminary communication]. *Pol Arch Med Wewn* 1999;102:677-84.
232. Wojakowski W, Maslankiewicz K, Ochala A, Wyderka R, Zuk-Popiolek I, Flak Z, Mroz I, Tendera M. The pro- and anti-inflammatory markers in patients with acute myocardial infarction and chronic stable angina. *Int J Mol Med* 2004;14:317-22.
233. Bossowska A, Kiersnowska-Rogowska B, Bossowski A, Galar B, Sowinski P. Cytokines in patients with ischaemic heart disease or myocardial infarction. *Kardiol Pol* 2003;59:105-14.
234. Mazzone A, De Servi S, Vezzoli M, Fossati G, Mazzucchelli I, Gritti D, Ottini E, Mussini A, Specchia G. Plasma levels of interleukin 2, 6, 10 and phenotypic characterization of circulating T lymphocytes in ischemic heart disease. *Atherosclerosis* 1999;145:369-74.
235. Kotajima N, Kimura T, Kanda T, Kuwabara A, Fukumura Y, Murakami M, Kobayashi I. Reciprocal increase of circulating interleukin-10 and interleukin-6 in patients with acute myocardial infarction. *Heart* 2001;86:704-5.
236. Cheng M, Hashmi S, Mao X, Zeng QT. Relationships of adiponectin and matrix metalloproteinase-9 to tissue inhibitor of metalloproteinase-1 ratio with coronary plaque morphology in patients with acute coronary syndrome. *Can J Cardiol* 2008;24:385-90.
237. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, Fichtlscherer S, Boersma E, Simoons ML, Zeiher AM. Serum level of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 is an important prognostic determinant in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;107:2109-14.
238. Chalikias GK, Tziakas DN, Kaski JC, Hatzinikolaou EI, Stakos DA, Tentis IK, Kortsaris A, Hatseras DI. Interleukin-18: interleukin-10 ratio and in-hospital adverse events in patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis* 2005;182:135-43.
239. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, Fichtlscherer S, Simoons ML, Zeiher AM. Pregnancy-associated plasma protein-A levels in patients with acute coronary syndromes: comparison with markers of systemic inflammation, platelet activation, and myocardial necrosis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:229-37.
240. Anguera I, Miranda-Guardiola F, Bosch X, Filella X, Sitges M, Marin JL, Betriu A, Sanz G. Elevation of serum levels of the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 and decreased risk of coronary events in patients with unstable angina. *Am Heart J* 2002;144:811-7.
241. Chalikias GK, Tziakas DN, Kaski JC, Kekes A, Hatzinikolaou EI, Stakos DA, Tentis IK, Kortsaris AX, Hatseras DI. Interleukin-18/interleukin-10 ratio is an independent predictor of recurrent coronary events during a 1-year follow-up in patients with acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2007;117:333-9.
242. Kilic T, Ural D, Ural E, Yumuk Z, Agacdiken A, Sahin T, Kahraman G, Kozdag G, Vural A, Komsuoglu B. Relation between proinflammatory to anti-inflammatory cytokine

ratios and long-term prognosis in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Heart* 2006;92:1041-6.

243. Tziakas DN, Chalikias GK, Kaski JC, Kekes A, Hatzinikolaou EI, Stakos DA, Tentes IK, Kortsaris AX, Hatseras DI. Inflammatory and anti-inflammatory variable clusters and risk prediction in acute coronary syndrome patients: a factor analysis approach. *Atherosclerosis* 2007;193:196-203.

244. Malarstig A, Eriksson P, Hamsten A, Lindahl B, Wallentin L, Siegbahn A. Raised interleukin-10 is an indicator of poor outcome and enhanced systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome. *Heart* 2008;94:724-9.

245. Yip HK, Youssef AA, Chang LT, Yang CH, Sheu JJ, Chua S, Yeh KH, Lee FY, Wu CJ, Hang CL. Association of interleukin-10 level with increased 30-day mortality in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Circ J* 2007;71:1086-91.

246. Becton Dickinson and Company. Human Soluble Protein Master Buffer Kit. In: Instruction manual; 2008.

247. Chen R, Lowe L, Wilson JD, Crowther E, Tzegai K, Bishop JE, Varro R. Simultaneous Quantification of Six Human Cytokines in a Single Sample Using Microparticle-based Flow Cytometric Technology. *Clin Chem* 1999;45:1693-4.

248. BD Biosciences. New BD Cytometric Bead Array Flex Set System. The easiest way to multiplex with beads. In.

249. Holm S. A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scand J Stat* 1979;6:65-70.

250. Martínez-González MA, Calasanz MJ, Tortosa A. Comparaciones de k medias (tres o más grupos). In: Martínez-González MA, Sánchez-Villegas A, Faulín-Fajardo FJ, eds. *Bioestadística amigable*. 2º ed. España: Ediciones Díaz de Santos; 2006:419-96.

251. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. New York: John Wiley and Sons; 1989.

252. Lemeshow S, Hosmer DW, Jr. A review of goodness of fit statistics for use in the development of logistic regression models. *Am J Epidemiol* 1982;115:92-106.

253. Cabades A, Lopez-Bescos L, Aros F, Loma-Osorio A, Bosch X, Pabon P, Marrugat J. Variabilidad en el manejo y pronostico a corto y medio plazo del infarto de miocardio en Espana: el estudio PRIAMHO. Proyecto de Registro de Infarto Agudo de Miocardio Hospitalario. *Rev Esp Cardiol* 1999;52:767-75.

254. Bosch X, Lopez De Sa E, Lopez Sendon J, Aboal J, Miranda-Guardiola F, Bethencourt A, Rubio R, Moreno R, Martin Jadraque L, Roldan I, Calvino R, Valle V, Malpartida F. Perfil clinico, pronostico y variabilidad en el tratamiento del sindrome coronario agudo sin elevacion del segmento ST. Datos del registro PEPA. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:346-53.

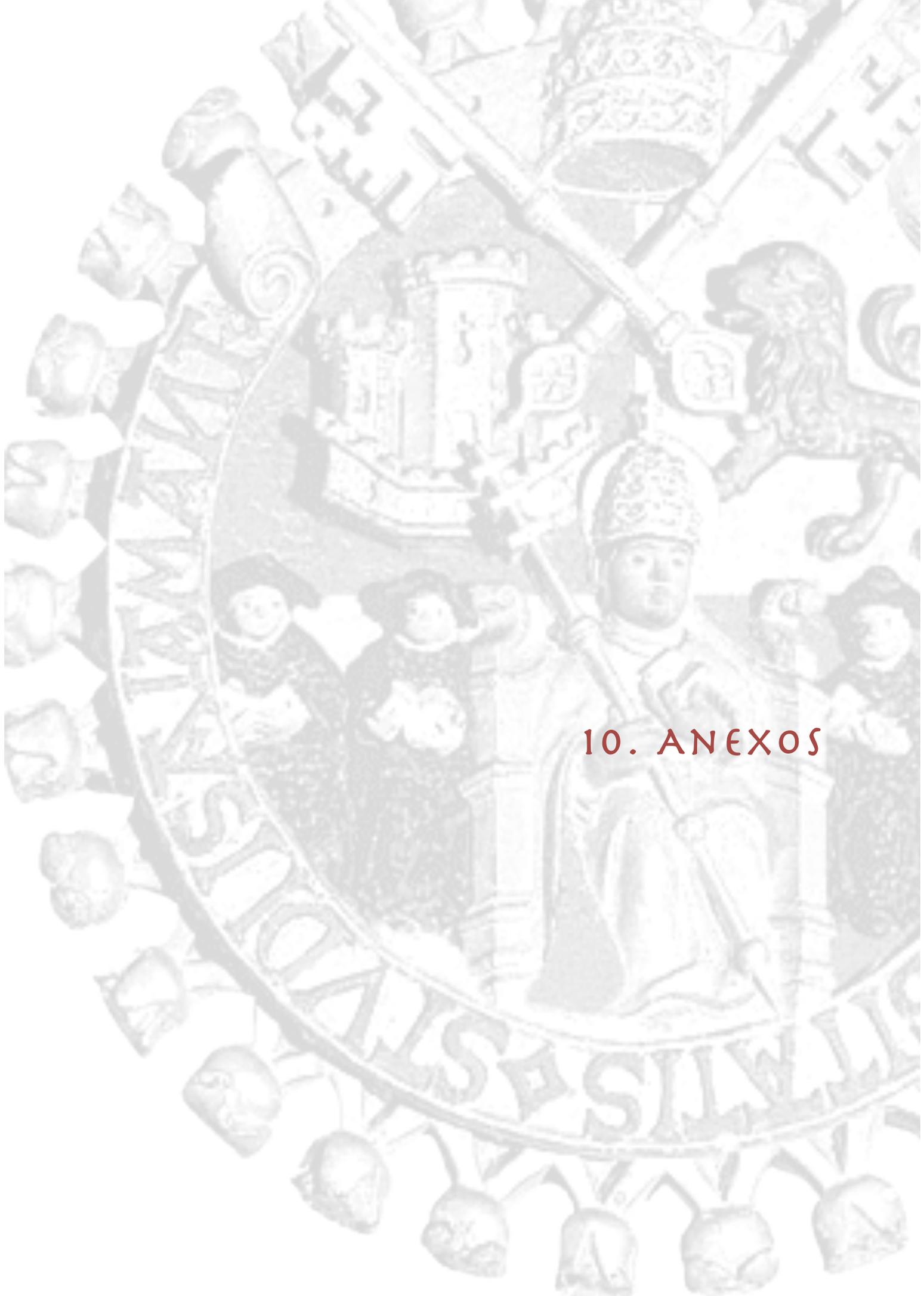
255. Collinson J, Flather MD, Fox KA, Findlay I, Rodrigues E, Dooley P, Ludman P, Adgey J, Bowker TJ, Mattu R. Clinical outcomes, risk stratification and practice patterns of unstable angina and myocardial infarction without ST elevation: Prospective Registry of Acute Ischaemic Syndromes in the UK (PRAIS-UK). *Eur Heart J* 2000;21:1450-7.
256. Fox KA, Cokkinos DV, Deckers J, Keil U, Maggioni A, Steg G. The ENACT study: a pan-European survey of acute coronary syndromes. *European Network for Acute Coronary Treatment. Eur Heart J* 2000;21:1440-9.
257. Steg PG, Goldberg RJ, Gore JM, Fox KA, Eagle KA, Flather MD, Sadiq I, Kasper R, Rushton-Mellor SK, Anderson FA. Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am J Cardiol* 2002;90:358-63.
258. Bueno H, Bardaji A, Fernandez-Ortiz A, Marrugat J, Marti H, Heras M. Manejo del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST en España. Estudio DESCARTES (Descripción del Estado de los Síndromes Coronarios Agudos en un Registro Temporal ESpañol). *Rev Esp Cardiol* 2005;58:244-52.
259. Aros F, Cunat J, Loma-Orsorio A, Torrado E, Bosch X, Rodriguez JJ, Lopez Bescos L, Ancillo P, Pabon P, Heras M, Marrugat J. Tratamiento del infarto agudo miocardio en Espana en el año 2000. El estudio PRIAMHO II. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:1165-73.
260. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, Fioretti PM, Simoons ML, Battler A. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* 2002;23:1190-201.
261. Ohman EM, Roe MT, Smith SC, Jr., Brindis RG, Christenson RH, Harrington RA, Gibler WB, Peterson ED. Care of non-ST-segment elevation patients: insights from the CRUSADE national quality improvement initiative. *Am Heart J* 2004;148:S34-9.
262. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, Gitt A, Hasdai D, Hasin Y, Marrugat J, Van de Werf F, Wallentin L, Behar S. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J* 2006;27:2285-93.
263. Ferreira-Gonzalez I, Permanyer-Miralda G, Marrugat J, Heras M, Cunat J, Civeira E, Aros F, Rodriguez JJ, Sanchez PL, Bueno H. Estudio MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado) study. General findings. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:803-16.
264. Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G, Altamura S, Caligiuri G, Monaco C, Rebuffi AG, Ciliberto G, Maseri A. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation* 1996;94:874-7.
265. Katsikis PD, Chu CQ, Brennan FM, Maini RN, Feldmann M. Immunoregulatory role of interleukin 10 in rheumatoid arthritis. *J Exp Med* 1994;179:1517-27.

266. Daftarian PM, Kumar A, Kryworuchko M, Diaz-Mitoma F. IL-10 production is enhanced in human T cells by IL-12 and IL-6 and in monocytes by tumor necrosis factor-alpha. *J Immunol* 1996;157:12-20.
267. Kurtzhals JA, Adabayeri V, Goka BQ, Akanmori BD, Oliver-Commey JO, Nkrumah FK, Behr C, Hviid L. Low plasma concentrations of interleukin 10 in severe malarial anaemia compared with cerebral and uncomplicated malaria. *Lancet* 1998;351:1768-72.
268. Kimur T, Kotajima N, Kanda T, Kuwabara A, Fukumura Y, Kobayashi I. Correlation of circulating interleukin-10 with thyroid hormone in acute myocardial infarction. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 2001;110:53-8.
269. Robertson L, Grip L, Mattsson Hulten L, Hulthe J, Wiklund O. Release of protein as well as activity of MMP-9 from unstable atherosclerotic plaques during percutaneous coronary intervention. *J Intern Med* 2007;262:659-67.
270. Sturk A, Hack CE, Aarden LA, Brouwer M, Koster RR, Sanders GT. Interleukin-6 release and the acute-phase reaction in patients with acute myocardial infarction: a pilot study. *J Lab Clin Med* 1992;119:574-9.
271. Neumann FJ, Ott I, Gawaz M, Richardt G, Holzappel H, Jochum M, Schomig A. Cardiac release of cytokines and inflammatory responses in acute myocardial infarction. *Circulation* 1995;92:748-55.
272. Yamashita H, Shimada K, Seki E, Mokuno H, Daida H. Concentrations of interleukins, interferon, and C-reactive protein in stable and unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2003;91:133-6.
273. Nijm J, Wikby A, Tompa A, Olsson AG, Jonasson L. Circulating levels of proinflammatory cytokines and neutrophil-platelet aggregates in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005;95:452-6.
274. Lindmark E, Wallentin L, Siegbahn A. Blood cell activation, coagulation, and inflammation in men and women with coronary artery disease. *Thromb Res* 2001;103:249-59.
275. Shibata M, Endo S, Inada K, Kuriki S, Harada M, Takino T, Sato N, Arakawa N, Suzuki T, Aoki H, Hiramori K. Elevated plasma levels of interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-10 in patients with acute myocardial infarction. *J Interferon Cytokine Res* 1997;17:145-50.
276. Goldberg RJ, Samad NA, Yarzebski J, Gurwitz J, Bigelow C, Gore JM. Temporal trends in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999;340:1162-8.
277. Biasucci LM, Liuzzo G, Angiolillo DJ, Sperti G, Maseri A. Inflammation and acute coronary syndromes. *Herz* 2000;25:108-12.
278. Ziakas A, Gavriliadis S, Giannoglou G, Souliou E, Gemitzis K, Kalampalika D, Vayona MA, Pidonia I, Parharidis G, Louridas G. In-hospital and long-term prognostic value of fibrinogen, CRP, and IL-6 levels in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *Angiology* 2006;57:283-93.

279. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2000;343:1139-47.
280. Hartford M, Wiklund O, Mattsson Hultén L, Persson A, Karlsson T, Herlitz J, Caidahl K. C-reactive protein, interleukin-6, secretory phospholipase A2 group IIA and intercellular adhesion molecule-1 in the prediction of late outcome events after acute coronary syndromes. *J Intern Med* 2007;262:526-36.
281. Dhabhar FS, Burke HM, Epel ES, Mellon SH, Rosser R, Reus VI, Wolkowitz OM. Low serum IL-10 concentrations and loss of regulatory association between IL-6 and IL-10 in adults with major depression. *J Psychiatr Res* 2009;43:962-9.
282. Lau A, von Dossow V, Sander M, MacGuill M, Lanzke N, Spies C. Alcohol use disorder and perioperative immune dysfunction. *Anesth Analg* 2009;108:916-20.
283. Loisa P, Rinne T, Laine S, Hurme M, Kaukinen S. Anti-inflammatory cytokine response and the development of multiple organ failure in severe sepsis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:319-25.
284. Ng PC, Li K, Wong RP, Chui K, Wong E, Li G, Fok TF. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokine responses in preterm infants with systemic infections. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F209-13.
285. Wallinder J, Bergqvist D, Henriksson AE. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokine balance in patients with abdominal aortic aneurysm and the impact of aneurysm size. *Vasc Endovascular Surg* 2009;43:258-61.
286. Weis F, Beiras-Fernandez A, Schelling G, Briegel J, Lang P, Hauer D, Kreth S, Kaufmann I, Lamm P, Kilger E. Stress doses of hydrocortisone in high-risk patients undergoing cardiac surgery: effects on interleukin-6 to interleukin-10 ratio and early outcome. *Crit Care Med* 2009;37:1685-90.
287. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Garcia-Gonzalez MJ, Kaski JC. Soluble CD40 ligand:interleukin-10 ratio predicts in-hospital adverse events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Thromb Res* 2007;121:293-9.
288. Bogdan C, Vodovotz Y, Nathan C. Macrophage deactivation by interleukin 10. *J Exp Med* 1991;174:1549-55.
289. Del Prete G, De Carli M, Almerigogna F, Giudizi MG, Biagiotti R, Romagnani S. Human IL-10 is produced by both type 1 helper (Th1) and type 2 helper (Th2) T cell clones and inhibits their antigen-specific proliferation and cytokine production. *J Immunol* 1993;150:353-60.
290. Brueckmann M, Bertsch T, Lang S, Sueselbeck T, Wolpert C, Kaden JJ, Jaramillo C, Huhle G, Borggrefe M, Haase KK. Time course of systemic markers of inflammation in patients presenting with acute coronary syndromes. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:1132-9.

291. Valgimigli M, Ceconi C, Malagutti P, Merli E, Soukhomovskaia O, Francolini G, Cicchitelli G, Olivares A, Parrinello G, Percoco G, Guardigli G, Mele D, Pirani R, Ferrari R. Tumor necrosis factor-alpha receptor 1 is a major predictor of mortality and new-onset heart failure in patients with acute myocardial infarction: the Cytokine-Activation and Long-Term Prognosis in Myocardial Infarction (C-ALPHA) study. *Circulation* 2005;111:863-70.
292. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990;323:236-41.
293. Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, Durand JB, Bies RD, Young JB, Mann DL. Tumor necrosis factor-alpha and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. *Circulation* 1996;93:704-11.
294. Wanidworanun C, Strober W. Predominant role of tumor necrosis factor-alpha in human monocyte IL-10 synthesis. *J Immunol* 1993;151:6853-61.
295. Seghaye M, Duchateau J, Bruniaux J, Demontoux S, Bosson C, Serraf A, Lecronier G, Mokhfi E, Planche C. Interleukin-10 release related to cardiopulmonary bypass in infants undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:545-53.
296. Yamaoka M, Yamaguchi S, Okuyama M, Tomoike H. Anti-inflammatory cytokine profile in human heart failure: behavior of interleukin-10 in association with tumor necrosis factor-alpha. *Jpn Circ J* 1999;63:951-6.
297. Kaur K, Sharma AK, Singal PK. Significance of changes in TNF-alpha and IL-10 levels in the progression of heart failure subsequent to myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291:H106-13.
298. Ferrari R, Bachetti T, Confortini R, Opasich C, Febo O, Corti A, Cassani G, Visioli O. Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of congestive heart failure. *Circulation* 1995;92:1479-86.
299. Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, Davos C, Kemp M, Liebenthal C, Niebauer J, Hooper J, Volk HD, Coats AJ, Anker SD. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000;102:3060-7.
300. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation* 2001;103:2055-9.
301. Karpinski L, Plaksej R, Kosmala W, Witkowska M. Serum levels of interleukin-6, interleukin-10 and C-reactive protein in relation to left ventricular function in patients with myocardial infarction treated with primary angioplasty. *Kardiol Pol* 2008;66:1279-85.
302. Kaur K, Dhingra S, Slezak J, Sharma AK, Bajaj A, Singal PK. Biology of TNFalpha and IL-10, and their imbalance in heart failure. *Heart Fail Rev* 2009;14:113-23.
303. Nishii M, Inomata T, Takehana H, Takeuchi I, Nakano H, Koitabashi T, Nakahata J, Aoyama N, Izumi T. Serum levels of interleukin-10 on admission as a prognostic predictor of human fulminant myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1292-7.

304. Di Stefano R, Di Bello V, Barsotti MC, Grigoratos C, Armani C, Dell'Omodarme M, Carpi A, Balbarini A. Inflammatory markers and cardiac function in acute coronary syndrome: difference in ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) and in non-STEMI models. *Biomed Pharmacother* 2009;63:773-80.
305. 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* 2007;153:29-35.
306. Opal SM, DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines. *Chest* 2000;117:1162-72.
307. Sanjuan Manez R, Blasco Cortes M, Munoz Gil J, Gimeno Cardona C, Savall Calvo F, Ferreres Franco J, Bodi Peris V, Samper Codes J, Morell Cabedo S, Lopez Merino V. Respuesta inflamatoria en el infarto agudo de miocardio. Valores predictivos. *Rev Esp Cardiol* 1997;50:561-6.
308. Brunetti ND, Munno I, Pellegrino PL, Ruggiero V, Correale M, Cuculo A, De Gennaro L, Campanale G, Mavilio G, Ziccardi L, Di Biase M. Inflammatory cytokine imbalance after coronary angioplasty: links with coronary atherosclerosis. *J Interv Cardiol* 2007;20:248-57.
309. Kozinski M, Krzewina-Kowalska A, Kubica J, Zbikowska-Gotz M, Dymek G, Piasecki R, Sukiennik A, Grzesk G, Bogdan M, Chojnicki M, Dziedziczko A, Sypniewska G. Percutaneous coronary intervention triggers a systemic inflammatory response in patients treated for in-stent restenosis -- comparison with stable and unstable angina. *Inflamm Res* 2005;54:187-93.
310. Ohtsuka T, Hamada M, Hiasa G, Sasaki O, Suzuki M, Hara Y, Shigematsu Y, Hiwada K. Effect of beta-blockers on circulating levels of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:412-7.
311. Gibaldi M. Meta-analysis. A review of its place in therapeutic decision making. *Drugs* 1993;46:805-18.



## 10. ANEXOS



## 10. ANEXOS.

### 10.1. ANEXO 1. SIMULACIONES DE LOS PUNTOS DE CORTE PARA CONFORMAR LOS GRUPOS SEGÚN EL PERFIL PRO-INFLAMATORIO / ANTI-INFLAMATORIO.

**Tabla 1-10.** Episodios cardíacos de los pacientes del estudio según la detección de interleucinas.

	IL6 indetectable IL10 indetectable (n=59)	IL6 indetectable IL10 detectable (n=10)	IL6 detectable IL10 indetectable (n=150)	IL6 detectable IL10 detectable (n=196)	p
Episodios isquémicos	11 (18,6)	1 (10,0)	38 (25,3)	31 (15,8)	0,52
Muerte	3 (5,1)	1 (10,0)	19 (12,7)	27 (13,8)	0,08
IC	10 (16,9)	3 (30,0)	44 (29,3)	70 (35,7)	0,006

Los datos se presentan como frecuencia (%). El valor  $p$  se obtuvo por la prueba de  $\chi^2$ .  
Abreviaturas: IC= insuficiencia cardíaca.

**Tabla 2-10.** Episodios cardíacos de los pacientes del estudio según valores medios\* de interleucinas.

	IL6 < media IL10 < media (n=322)	IL6 < media IL10 > media (n=32)	IL6 > media IL10 < media (n=38)	IL6 > media IL10 > media (n=23)	p
Episodios isquémicos	71 (22,0)	2 (6,3)	5 (13,2)	3 (13,0)	0,05
Muerte	33 (10,2)	3 (9,4)	8 (21,1)	6 (26,1)	0,007
IC	82 (25,5)	11 (34,4)	19 (50,0)	15 (65,2)	< 0,0001

Los datos se presentan como frecuencia (%). El valor  $p$  se obtuvo por la prueba de  $\chi^2$ .

\* Como punto de corte se utilizó la media de todos los pacientes del estudio. Media de IL-6 = 21,2 pg/mL; media IL-10 = 4,1 pg/mL.

Abreviaturas: IC= insuficiencia cardíaca.

**Tabla 3-10.** Episodios cardíacos de los pacientes del estudio según la mediana\* de interleucinas.

	IL6 < mediana IL10 < mediana (n=201)	IL6 < mediana IL10 > mediana (n=35)	IL6 > mediana IL10 < mediana (n=110)	IL6 > mediana IL10 > mediana (n=69)	p
Episodios isquémicos	46 (22,9)	4 (11,4)	25 (22,7)	6 (8,7)	0,06
Muerte	15 (7,5)	4 (11,4)	18 (16,4)	13 (18,8)	0,003
IC	37 (18,4)	13 (37,1)	46 (41,8)	31 (44,9)	< 0,0001

Los datos se presentan como frecuencia (%). El valor  $p$  se obtuvo por la prueba de  $\chi^2$ .

\* Como punto de corte se utilizó la mediana de los pacientes que tenían interleucinas detectables. Mediana de IL-6 = 3,8 pg/mL; mediana de IL-10 = 1,9 pg/mL.

Abreviaturas: IC= insuficiencia cardíaca.

**Tabla 4-10. Episodios cardiacos de los pacientes del estudio según la media de interleucinas de los donantes de sangre.**

	IL6 < MDS IL10 < MDS (n=88)	IL6 < MDS IL10 > MDS (n=28)	IL6 > MDS IL10 < MDS (n=185)	IL6 > MDS IL10 > MDS (n=114)	<i>p</i>
Episodios isquémicos	23 (26,1)	6 (21,4)	37 (20,0)	15 (13,2)	0,02
Muerte	6 (6,8)	5 (17,9)	21 (11,4)	18 (15,8)	0,095
IC	14 (15,9)	10 (35,7)	56 (30,3)	47 (41,2)	0,0003

Los datos se presentan como frecuencia (%). El valor *p* se obtuvo por la prueba de  $\chi^2$ .

Abreviaturas: MDS= media de donantes de sangre. IC= insuficiencia cardiaca.

\* Como punto de corte se utilizó la media de los valores de interleucinas encontrados en una muestra de donantes de sangre. Media de IL-6 de donantes de sangre = 0,66 pg/mL; media de IL-10 de donantes de sangres = 0,78 pg/mL.

**Tabla 5-10. Episodios cardiacos de los pacientes del estudio según el percentil 99\* de interleucinas de los donantes de sangre.**

	IL6 < P99 IL10 < P99 (n=195)	IL6 < P99 IL10 > P99 (n=15)	IL6 > P99 IL10 < P99 (n=155)	IL6 > P99 IL10 > P99 (n=50)	<i>p</i>
Episodios isquémicos	46 (23,6)	4 (26,7)	28 (18,1)	3 (6,0)	0,01
Muerte	17 (8,7)	3 (20,0)	21 (13,5)	9 (18,0)	0,05
IC	36 (18,5)	6 (40,0)	58 (37,4)	27 (54,0)	< 0,0001

Los datos se presentan como frecuencia (%). El valor *p* se obtuvo por la prueba de  $\chi^2$ .

\* Como punto de corte se utilizó el percentil 99 de los valores de interleucinas encontrados en una muestra de donantes de sangre. Percentil 99 de IL-6 de donantes de sangre = 2,33 pg/mL; percentil 99 de IL-10 de donantes de sangre = 3,35 pg/mL.

Abreviaturas: P99 = percentil 99 de donantes de sangre. IC= insuficiencia cardiaca.

## 10.2. ANEXO II. CUESTIONARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Figura 1-10. Cuestionario de recolección de datos.

DATOS FILIATORIOS		ANTECEDENTES PERSONALES																																																																																
Nº HC	<input type="text"/>	FRCV Clásicos:																																																																																
Nombre	<input type="text"/>	Hº familiar	<input type="checkbox"/>																																																																															
Apellidos	<input type="text"/>	HTA	<input type="checkbox"/>																																																																															
Sexo	<input type="checkbox"/>	Dislipemia	<input type="checkbox"/>																																																																															
Fecha de nacimiento	<input type="text"/>	Diabetes	<input type="checkbox"/>																																																																															
Edad	<input type="text"/>	Tabaco	<input type="checkbox"/>																																																																															
Teléfono 1	<input type="text"/>	Aterosclerosis: C. Isquémica <input type="checkbox"/>																																																																																
Teléfono 2	<input type="text"/>	ACV	<input type="checkbox"/>																																																																															
Procedencia	<input type="text"/>	EVP	<input type="checkbox"/>																																																																															
Fecha de ingreso índice	<input type="text"/>	Tipo C. isquémica <input type="text"/>																																																																																
Estancia	<input type="text"/>	Otros cardiológicos:																																																																																
día/s	<input type="text"/>	ICC	<input type="checkbox"/>																																																																															
Fecha de alta evento índice	<input type="text"/>	ACTP stent	<input type="checkbox"/>																																																																															
		Cirugía pontaje AC	<input type="checkbox"/>																																																																															
CLÍNICA		Otros excluyentes:																																																																																
TAS	<input type="text"/>	I. renal	<input type="checkbox"/>																																																																															
Talla	<input type="text"/>	TTO. AINEs	<input type="checkbox"/>																																																																															
mmHg	metros	Neuropatía	<input type="checkbox"/>																																																																															
TAD	<input type="text"/>	TTO .corticoides	<input type="checkbox"/>																																																																															
mmHg	Peso	Hepatopatía	<input type="checkbox"/>																																																																															
por minuto	kilos	TTO otros fármacos	<input type="checkbox"/>																																																																															
FC	IMC	Alcoholismo	<input type="checkbox"/>																																																																															
		Otros antecedentes:																																																																																
		<input type="checkbox"/> Neoplasia <input type="checkbox"/> Enf. inf. intestinal <input type="checkbox"/> Enf. autoinmune sist <input type="checkbox"/> Infección/sepsis <input type="checkbox"/> Trauma/Quemado <input type="checkbox"/> Tx inmunodepresor...																																																																																
ANALÍTICA		JUICIO CLÍNICO																																																																																
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Bioquímica</th> <th>Hemograma</th> <th>Lípidos</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Glucemia <input type="text"/></td> <td>Hemoglobina <input type="text"/></td> <td>Colesterol total <input type="text"/></td> </tr> <tr> <td>Creatinina <input type="text"/></td> <td>Leucocitos <input type="text"/></td> <td>HDL Colesterol <input type="text"/></td> </tr> <tr> <td>Reactantes de fase aguda</td> <td>Rcto Neutrófilos <input type="text"/></td> <td>LDL Colesterol <input type="text"/></td> </tr> <tr> <td>PCR <input type="text"/></td> <td>Neutrófilos% <input type="text"/></td> <td>Triglicéridos <input type="text"/></td> </tr> <tr> <td>Fibrinógeno <input type="text"/></td> <td>Plaquetas <input type="text"/></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Bioquímica	Hemograma	Lípidos	Glucemia <input type="text"/>	Hemoglobina <input type="text"/>	Colesterol total <input type="text"/>	Creatinina <input type="text"/>	Leucocitos <input type="text"/>	HDL Colesterol <input type="text"/>	Reactantes de fase aguda	Rcto Neutrófilos <input type="text"/>	LDL Colesterol <input type="text"/>	PCR <input type="text"/>	Neutrófilos% <input type="text"/>	Triglicéridos <input type="text"/>	Fibrinógeno <input type="text"/>	Plaquetas <input type="text"/>		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Juicio clínico al ingreso</th> <th>Juicio clínico al alta</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SCACEST <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO</td> <td><input type="checkbox"/> 0 angina inestable</td> </tr> <tr> <td>SCASEST IAM sin Q <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO</td> <td><input type="checkbox"/> 1 IAM no Q</td> </tr> <tr> <td>SCASEST Angina inestable <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO</td> <td><input type="checkbox"/> 2 IAM Q anterior</td> </tr> <tr> <td>IAM con BRI <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO</td> <td><input type="checkbox"/> 3 IAM Q no anterior</td> </tr> <tr> <td>Edema Agudo de Pulmón <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO</td> <td><input type="checkbox"/> 4 IAM no localizado (equivalente a BRI)</td> </tr> <tr> <td>Muerte súbita <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO</td> <td><input type="checkbox"/> 5 SCA con coronarias normales</td> </tr> <tr> <td>Taquicardia ventricular <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO</td> <td><input type="checkbox"/> 5+ angina vasoespástica</td> </tr> <tr> <td>IAM evolucionado <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Juicio clínico al ingreso	Juicio clínico al alta	SCACEST <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> 0 angina inestable	SCASEST IAM sin Q <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> 1 IAM no Q	SCASEST Angina inestable <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> 2 IAM Q anterior	IAM con BRI <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> 3 IAM Q no anterior	Edema Agudo de Pulmón <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> 4 IAM no localizado (equivalente a BRI)	Muerte súbita <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> 5 SCA con coronarias normales	Taquicardia ventricular <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> 5+ angina vasoespástica	IAM evolucionado <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO																																												
Bioquímica	Hemograma	Lípidos																																																																																
Glucemia <input type="text"/>	Hemoglobina <input type="text"/>	Colesterol total <input type="text"/>																																																																																
Creatinina <input type="text"/>	Leucocitos <input type="text"/>	HDL Colesterol <input type="text"/>																																																																																
Reactantes de fase aguda	Rcto Neutrófilos <input type="text"/>	LDL Colesterol <input type="text"/>																																																																																
PCR <input type="text"/>	Neutrófilos% <input type="text"/>	Triglicéridos <input type="text"/>																																																																																
Fibrinógeno <input type="text"/>	Plaquetas <input type="text"/>																																																																																	
Juicio clínico al ingreso	Juicio clínico al alta																																																																																	
SCACEST <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> 0 angina inestable																																																																																	
SCASEST IAM sin Q <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> 1 IAM no Q																																																																																	
SCASEST Angina inestable <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> 2 IAM Q anterior																																																																																	
IAM con BRI <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> 3 IAM Q no anterior																																																																																	
Edema Agudo de Pulmón <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> 4 IAM no localizado (equivalente a BRI)																																																																																	
Muerte súbita <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> 5 SCA con coronarias normales																																																																																	
Taquicardia ventricular <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> 5+ angina vasoespástica																																																																																	
IAM evolucionado <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO																																																																																		
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Marcadores cardíacos</th> <th>Citocinas</th> <th>Posición de la Cubeta</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CKMB ing <input type="text"/></td> <td>IL6 <input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> </tr> <tr> <td>CKMB max <input type="text"/></td> <td>IL10 <input type="text"/></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Tn ing <input type="text"/></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Tn max <input type="text"/></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Marcadores cardíacos	Citocinas	Posición de la Cubeta	CKMB ing <input type="text"/>	IL6 <input type="text"/>	<input type="text"/>	CKMB max <input type="text"/>	IL10 <input type="text"/>		Tn ing <input type="text"/>			Tn max <input type="text"/>			<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Evolución durante el ingreso índice</th> <th colspan="2">Evolución posterior al alta</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cateterismo <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO</td> <td>Fecha <input type="text"/></td> <td>Cateterismo <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO</td> <td>Fecha <input type="text"/></td> </tr> <tr> <td>Fibrinolisis <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO</td> <td>Fecha <input type="text"/></td> <td>ACTP Stent <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO</td> <td>Fecha <input type="text"/></td> </tr> <tr> <td>ACTP Stent <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO</td> <td>Fecha <input type="text"/></td> <td>Pontaje coronario <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO</td> <td>Fecha <input type="text"/></td> </tr> <tr> <td>LURGENTE <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO</td> <td>Fecha <input type="text"/></td> <td>Revascularización <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO</td> <td>Fecha <input type="text"/></td> </tr> <tr> <td>Pontaje coronario <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO</td> <td>Fecha <input type="text"/></td> <td>Angina inestable <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO</td> <td>Fecha <input type="text"/></td> </tr> <tr> <td>Revascularización <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO</td> <td>Fecha <input type="text"/></td> <td>Re-Infarto <input type="checkbox"/> Q <input type="checkbox"/> No Q <input type="checkbox"/> NO</td> <td>Fecha <input type="text"/></td> </tr> <tr> <td>Angina recurrente <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO</td> <td>Fecha <input type="text"/></td> <td>Muerte <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO</td> <td>Fecha <input type="text"/></td> </tr> <tr> <td>Re-Infarto <input type="checkbox"/> Q <input type="checkbox"/> No Q <input type="checkbox"/> NO</td> <td>Fecha <input type="text"/></td> <td>Muerte cardíaca <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO</td> <td>Fecha <input type="text"/></td> </tr> <tr> <td>Muerte <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO</td> <td>Fecha <input type="text"/></td> <td>Causa de muerte <input type="text"/></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Muerte cardíaca <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO</td> <td>Fecha <input type="text"/></td> <td>Insuficiencia Cardíaca <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO</td> <td>Fecha <input type="text"/></td> </tr> <tr> <td>Causa de muerte <input type="text"/></td> <td></td> <td>Eventos isquémicos Intra-hosp <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Insuficiencia Cardíaca <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO</td> <td>Fecha <input type="text"/></td> <td>Eventos isquémicos Extra-hosp <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO</td> <td></td> </tr> <tr> <td>F. Eyeción <input type="checkbox"/></td> <td></td> <td>Última actualización: <input type="text"/></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>Seguimiento: <input type="text"/></td> <td>días</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>Actualizado por: <input type="text"/></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Evolución durante el ingreso índice		Evolución posterior al alta		Cateterismo <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha <input type="text"/>	Cateterismo <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha <input type="text"/>	Fibrinolisis <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha <input type="text"/>	ACTP Stent <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha <input type="text"/>	ACTP Stent <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha <input type="text"/>	Pontaje coronario <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha <input type="text"/>	LURGENTE <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha <input type="text"/>	Revascularización <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha <input type="text"/>	Pontaje coronario <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha <input type="text"/>	Angina inestable <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha <input type="text"/>	Revascularización <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha <input type="text"/>	Re-Infarto <input type="checkbox"/> Q <input type="checkbox"/> No Q <input type="checkbox"/> NO	Fecha <input type="text"/>	Angina recurrente <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha <input type="text"/>	Muerte <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha <input type="text"/>	Re-Infarto <input type="checkbox"/> Q <input type="checkbox"/> No Q <input type="checkbox"/> NO	Fecha <input type="text"/>	Muerte cardíaca <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha <input type="text"/>	Muerte <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha <input type="text"/>	Causa de muerte <input type="text"/>		Muerte cardíaca <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha <input type="text"/>	Insuficiencia Cardíaca <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha <input type="text"/>	Causa de muerte <input type="text"/>		Eventos isquémicos Intra-hosp <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		Insuficiencia Cardíaca <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha <input type="text"/>	Eventos isquémicos Extra-hosp <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		F. Eyeción <input type="checkbox"/>		Última actualización: <input type="text"/>				Seguimiento: <input type="text"/>	días			Actualizado por: <input type="text"/>	
Marcadores cardíacos	Citocinas	Posición de la Cubeta																																																																																
CKMB ing <input type="text"/>	IL6 <input type="text"/>	<input type="text"/>																																																																																
CKMB max <input type="text"/>	IL10 <input type="text"/>																																																																																	
Tn ing <input type="text"/>																																																																																		
Tn max <input type="text"/>																																																																																		
Evolución durante el ingreso índice		Evolución posterior al alta																																																																																
Cateterismo <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha <input type="text"/>	Cateterismo <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha <input type="text"/>																																																																															
Fibrinolisis <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha <input type="text"/>	ACTP Stent <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha <input type="text"/>																																																																															
ACTP Stent <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha <input type="text"/>	Pontaje coronario <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha <input type="text"/>																																																																															
LURGENTE <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha <input type="text"/>	Revascularización <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha <input type="text"/>																																																																															
Pontaje coronario <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha <input type="text"/>	Angina inestable <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha <input type="text"/>																																																																															
Revascularización <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha <input type="text"/>	Re-Infarto <input type="checkbox"/> Q <input type="checkbox"/> No Q <input type="checkbox"/> NO	Fecha <input type="text"/>																																																																															
Angina recurrente <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha <input type="text"/>	Muerte <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha <input type="text"/>																																																																															
Re-Infarto <input type="checkbox"/> Q <input type="checkbox"/> No Q <input type="checkbox"/> NO	Fecha <input type="text"/>	Muerte cardíaca <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha <input type="text"/>																																																																															
Muerte <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha <input type="text"/>	Causa de muerte <input type="text"/>																																																																																
Muerte cardíaca <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha <input type="text"/>	Insuficiencia Cardíaca <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha <input type="text"/>																																																																															
Causa de muerte <input type="text"/>		Eventos isquémicos Intra-hosp <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO																																																																																
Insuficiencia Cardíaca <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Fecha <input type="text"/>	Eventos isquémicos Extra-hosp <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO																																																																																
F. Eyeción <input type="checkbox"/>		Última actualización: <input type="text"/>																																																																																
		Seguimiento: <input type="text"/>	días																																																																															
		Actualizado por: <input type="text"/>																																																																																

### 10.3. ANEXO III. PROTOCOLO DE DETERMINACIÓN DE CITOCINAS MEDIANTE BD™ CBA.

#### A) Preparación del estándar BD CBA Human Soluble Protein Flex Set

Es preciso preparar una curva estándar para cada ensayo único o múltiple. El siguiente protocolo indica como debe mezclarse y diluirse los estándares para utilizarse en un BD CBA *Human Soluble Protein Flex Set*.

- Extraer el vial del estándar liofilizado de cada CBA *Human Soluble Protein Flex Set* que será evaluado (en este caso IL-10, IL-6).
- Abrir el vial del estándar liofilizado en forma de esfera.
- Juntar todas las esferas de estándar liofilizado en un único tubo cónico de 15 mL de polipropileno. Rotular el tubo como “*Top standard*”.
- Reconstituir las esferas de estándar liofilizado utilizando 4 mL de *Assay Diluent*. Permitir que el estándar reconstituido se equilibre por lo menos 15 minutos antes de comenzar con las diluciones. No realizar vortex ni mezcla vigorosa.
- De esta forma se alcanza en el tubo *Top Standard* una concentración de 2.500 pg/mL para cada una de las citocinas (IL-6 e IL-10).

#### B) Preparar las diluciones de estándar:

- Rotular tubos de 12 x 75 mm y ordenarlos de la siguiente forma. Serán los 11 tubos para el estándar de IL-6/IL-10:

Dilución	<i>Top Standard</i>	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512	1:1024	1:2048	<i>Assay diluent</i>
Concentración de proteína (pg/mL)	2500	1250	625	312.5	156	80	40	20	10	5	2.5	1.25	0

- Pipetear 500  $\mu$ L del *Assay diluent* en cada uno de los tubos preparados excepto el tubo *Top standard* (concentración de 2.500 pg/mL).
- Realizar una dilución seriada transfiriendo 500  $\mu$ L desde el tubo de mayor concentración al siguiente (comenzar por el top estándar y pasar 500  $\mu$ L al de 1.250 y así sucesivamente), mezclando con la pipeta perfectamente y cambiando de punta cada vez.
- Preparar un tubo con *Assay diluent* para que sea el control negativo 0 pg/mL.

### C) Preparación de las esferas de captura BD CBA Human Soluble Protein Flex Set:

Las esferas de captura que se proveen con cada BD CBA *Human Soluble Protein Flex Set* se encuentran a una concentración de 50X y deben diluirse hasta su concentración óptima antes de agregarse a un determinado tubo de ensayo.

Pasos:

- Determinar el número de CBA *Human Soluble Protein Flex Set* que se usarán en el experimento (en nuestro caso, dos, uno para IL-6 y uno para IL-10).
- Determinar el número de *tests* en el experimento. Es recomendable que el usuario prepare unos cuantos *tests* adicionales que los que usará en el experimento para asegurarse que hay suficiente material preparado para el experimento. Las esferas se proporcionan de forma que 1  $\mu$ L = 1 *test*. Por lo tanto, el volumen requerido ( $\mu$ L) de

esferas será igual al número de *tests*. Por ejemplo, 35 *tests* requieren 35  $\mu\text{L}$  de cada esfera de captura incluida en el ensayo.

- Mezclar con el vortex cada vial de esferas de captura por al menos 15 segundos para resuspender completamente las esferas antes de comenzar con las diluciones.
- Pipetear el volumen calculado de esferas de captura determinado previamente a un tubo de citometría y rotular: *Mixed Capture Beads* (ver cálculos siguientes)
- Agregar 0,5 mL de *Wash buffer* y centrifugar a 200 g por 5 minutos.
- Descartar cuidadosamente el sobrenadante mediante aspiración. Evitar la aspiración de las esferas pequeñas.
- Resuspender las esferas en *Capture Bead Diluent for Serum/Plasma* para un volumen final de 50  $\mu\text{L}/\text{test}$ , mezclar con vortex, e incubar por 15 minutos a temperatura ambiente previamente a su utilización.

Por ejemplo: para 35 *tests* x 50  $\mu\text{L}$  = 1.750  $\mu\text{L}$  *Capture Bead Diluent for Serum/Plasma*.

#### **D) Preparar PE Detection Reagents**

- El PE *Detection Reagent* proveído con cada BD CBA *Soluble Protein Flex Set* es un volumen de concentración de 50X (1 $\mu\text{L}/\text{test}$ ) y debe ser mezclado con otros BD CBA *Human Soluble Protein Flex Set PE Detection Reagent* y diluido hasta su volumen óptimo por *test* (50  $\mu\text{L}/\text{test}$ ) antes de agregar el PE *Detection Reagent* a un tubo o ensayo determinado.

- Debe protegerse el PE *Detection Reagents* de la exposición directa a la luz ya que es fotosensible y perderá la intensidad de fluorescencia.

Pasos:

- Determinar el número de BD CBA *Human Soluble Protein Flex Set* que se usará en el experimento (en nuestro caso 2, uno para IL-6 y uno para IL-10).
- Determinar el número de *tests* en el experimento. Es recomendable que el usuario prepare unos cuantos *tests* adicionales que los que usará en el experimento para asegurarse que hay suficiente material preparado para el experimento.
- Determinar el volumen total de PE *Detection Reagent* diluido necesario para el experimento. Cada tubo requiere 50  $\mu\text{L}$  del PE *Detection Reagent* diluido. El volumen total de PE diluido puede determinarse multiplicando el número de *tests* por 50:
- Por ejemplo:  $35 \text{ tests} \times 50 \mu\text{L} = 1750 \mu\text{L}$  de volumen total de PE.
- Determinar el volumen necesario para cada PE *Detection Reagent*. El PE *Detection Reagent* se proporcionan de forma que  $1 \mu\text{L} = 1 \text{ test}$ . Por lo tanto, el volumen requerido ( $\mu\text{L}$ ) de PE *Detection Reagent* será igual al número de *tests*. Por ejemplo, 35 *tests* requieren 35  $\mu\text{L}$  de cada PE *Detection Reagent* incluido en el ensayo.
- Determinar el volumen de *Detection Reagent Diluent* necesario para diluir el PE *Detection Reagents*. EL volumen de *Detection Reagent Diluent* puede calcularse sustrayendo el volumen de cada PE *Detection Reagent* ensayado del total del volumen de PE diluido necesario.

Por ejemplo:  $1.750 \mu\text{L}$  de volumen total de PE – 35  $\mu\text{L}$  por cada *Detection Reagent* = volumen de *Detection Reagent Diluent*.

Si se analiza un solo analito:  $1.750 \mu\text{L} - (35 \mu\text{L} \times 1) = 1.715 \mu\text{L}$  de diluyente.

Si se analizarn tres analitos:  $1.750 \mu\text{L} - (35 \mu\text{L} \times 5) = 1.515 \mu\text{L}$  de diluyente.

- Pipetear el *Detection Reagents* y el *Detection Reagent Diluent* en un tubo rotulado *Mixed PE Detection Reagents*. Conservar a 4°C, protegido de la luz hasta su utilización.

#### **E) Procedimiento del ensayo BD CBA Human Soluble Protein Flex Set**

- Siguiendo a la preparación y dilución de los componentes individuales del ensayo transferir los estándares o muestras problema, *Mixed Capture Beads*, y el *Mixed PE Detection Reagents* a los tubos adecuados para la incubación y análisis.
- Realizar vortex del *Mixed Capture Beads* por 5 segundos al menos. Agregar 50  $\mu\text{L}$  de *Mixed Capture Beads* a cada tubo de ensayo.
- Agregar 50  $\mu\text{L}$  de cada dilución del estándar o del problema a cada tubo de ensayo.
- Mezclar los tubos de ensayo con delicadeza e incubar por una hora a temperatura ambiente.
- Agregar 50  $\mu\text{L}$  del *Mixed PE Detection Reagent* a cada tubo de ensayo.
- Mezclar los tubos de ensayo con delicadeza e incubar por 2 horas a temperatura ambiente.
- Agregar 1 mL de *Wash Buffer* a cada tubo de ensayo y centrifugar a 200 g por 5 minutos.
- Retirar el sobrenadante cuidadosamente mediante aspiración.

- Resuspender en 300  $\mu$ L de *Wash Buffer* y realizar vortex brevemente para resuspender las esferas.
- Analizar las muestras en el citómetro. Es recomendable que se realice vortex de cada tubo brevemente antes de ser analizado.
- La adquisición de los datos de las muestras con el citómetro de flujo se realizó siguiendo los protocolos establecidos en el Servicio de Citometría de la Universidad de Salamanca, certificados de acuerdo con las normas ISO 9001:2000 y UNE EN ISO/IEC 15189:2003.
- Nota: Con el fin de no perder sensibilidad las muestras fueron analizadas en el citómetro inmediatamente después de terminar el protocolo de marcaje.