

81/700-2/2004

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**VALOR PRONÓSTICO DE LA ACTIVACIÓN DEL  
FACTOR NUCLEAR DE TRANSCRIPCIÓN KAPPA  
B EN LOS SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS  
Y SU CORRELACIÓN ANGIOGRÁFICA**

**TESIS DOCTORAL**

**GONZALO SERRALTA SAN MARTÍN**

**Madrid, 2004**

**Directores de Tesis**

**Prof. Francisco Arnalich Fernández**

**Dr. Isidoro González Maqueda**

i

Rg FM. 24249



Reunido el Tribunal que suscribe en el día de la fecha, acordó calificar la presente Tesis Doctoral con la censura de

Madrid, 23 de febrero de 2004

sobresaliente cum laude por unanimidad



2 Enríquez de Salamanca

Vocal:  
Julio Calles



J. Ferrás





**Don Francisco Arnalich Fernández**, Catedrático de Medicina Interna de la UAM y Jefe de Sección de Medicina Interna del Hospital Universitario La Paz, y

**Isidoro González Maqueda**, Doctor en Medicina, Médico Especialista en Cardiología, Jefe de Sección de Cardiología del Hospital Universitario La Paz

CERTIFICAN :

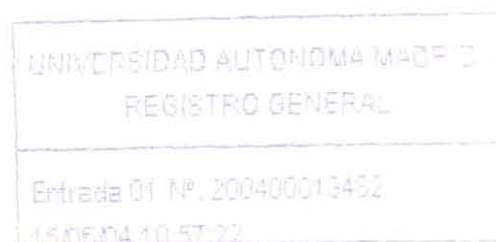
Que el trabajo titulado **“Valor pronóstico de la activación del factor nuclear de transcripción kappa-B en los síndromes coronarios agudos, y su correlación angiográfica”** ha sido realizado bajo nuestra dirección por D. **Gonzalo Serralta San Martín**, y reúne las características de originalidad y rigor metodológico que son requeridas para optar al grado académico de Doctor en Medicina.

Madrid, catorce de junio de 2004

Francisco Arnalich Fernández

Isidoro González Maqueda

*Al Profesor Domingo Espinós Pérez,  
y a toda su familia.*





---

## AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Francisco Arnalich Fernández, Catedrático de Medicina de la UAM, Jefe de Sección de Medicina Interna del Hosp. Universitario la Paz y director de esta tesis, por su confianza y entusiasmo investigador que han sido los pilares de esta investigación. Su capacidad de trabajo y dedicación, son un ejemplo a seguir.

Al Dr. Isidoro González Maqueda, Jefe de Sección de Cardiología, Unidad Coronaria del Hosp. La Paz, por su aportación y colaboración para la realizar este trabajo.

Al Profesor Juan José Vázquez Rodríguez, Catedrático de Medicina de la UAM, Jefe del Servicio de Medicina Interna del Hosp. Universitario la Paz, por el inestimable espíritu docente y científico que ha sabido transmitir durante mi residencia.

A Carmen Montiel López, Profesora Titular de Farmacología de la Unidad de Biología Molecular del Departamento de Farmacología de la UAM, por su esencial aportación a este trabajo. Sin su dilatada experiencia investigadora, esta tesis no hubiera sido posible.

Al Dr. José Camacho Siles, Médico Adjunto del Servicio de Medicina Interna del Hosp. Universitario La Paz por su amistad, por su calidad humana y profesional que me guían diariamente en el ejercicio de la medicina.

---

A Dolores López Maderuelo investigadora del Centro de Biología Molecular de la UAM y Rocío Serantes Vergara becaria predoctoral, por su imprescindible colaboración y esfuerzo en este trabajo.

A la Dra. Maria de los Llanos Soler Rangel, compañera de Residencia en el Servicio de Medicina Interna del Hosp. La Paz de Madrid, por su colaboración en todas las fases de esta tesis. Por todos los momentos que hemos compartido durante estos años.

A la Dra. Inmaculada Roldán, Médico Adjunto del Servicio de Cardiología del Hosp. Universitario La Paz y al Dr. Eduardo Armada, Médico Adjunto de Cardiología del Hosp. Universitario la Paz por su valiosa colaboración en esta tesis.

A todas las enfermeras de la Unidad Coronaria del Hospital de la Paz por la comprensión y colaboración en el desarrollo de este trabajo.

Al Dr. Ángel Sánchez Recalde, médico adjunto del Servicio de Cardiología del Hosp. Universitario La Paz, por la calidad de sus aportaciones científicas y por su generosa colaboración y esfuerzo durante el desarrollo de este trabajo.

A mis compañeros del Hosp. Virgen de la Torre de Madrid, por su apoyo, su comprensión, y por contribuir a que cada día comience de nuevo, con la ilusión de ser médico.

A mi familia, por el sacrificio y apoyo imprescindible para la realización de este trabajo.

A los pacientes, por quienes siempre tiene sentido el esfuerzo, la dedicación, la ilusión y el trabajo.

# ÍNDICES

## ÍNDICE GENERAL

<b>1.</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
1.1.	Introducción a los Síndromes Coronarios Agudos .....	2
1.1.1.	Definición y tipos de Síndromes Coronarios Agudos.....	2
1.1.2.	Presentación clínica de los SCA.....	6
1.1.3.	Marcadores séricos de necrosis miocárdica en los SCA .....	9
1.1.4.	Importancia epidemiológica de los SCA en España.....	11
1.1.5.	Fisiopatología de los SCA .....	14
1.1.5.1.	Procesos implicados en el desarrollo de los SCA .....	14
1.1.5.2.	Aterosclerosis y remodelado: la placa fibrosa.....	17
1.1.5.3.	Concepto de placa inestable.....	19
1.1.5.4.	Trombosis y estado protrombótico: concepto de sangre vulnerable .....	23
1.1.5.5.	Consecuencias de los SCA: concepto de miocardio vulnerable.....	23
1.1.5.6.	Vasoconstricción y hemorragia intraplaca .....	24
1.1.6.	Estratificación de riesgo de los SCA.....	24
1.1.7.	Correlación angiográfica de los SCA.....	26
1.2.	Inflamación en los SCA .....	29
1.2.1.	Procesos donde participa la inflamación.....	29
1.2.2.	Características del estímulo inflamatorio en la CI.....	30
1.2.2.1.	Persistente y oscilante .....	30
1.2.2.2.	Relación con las características de la angiografía coronaria .....	31
1.2.3.	Causas del estímulo inflamatorio .....	31
1.2.4.	Moléculas implicadas en la inflamación.....	32
1.2.4.1.	Fibrinógeno.....	32
1.2.4.2.	Neopterina.....	33
1.2.4.3.	Proteína C reactiva .....	33
1.2.4.4.	Citoquinas .....	34
1.2.4.5.	Proteína plasmática A asociada al embarazo .....	34
1.2.4.6.	NF Kappa B .....	35
1.2.5.	Inflamación como objetivo terapéutico.....	35
1.3.	Fisiopatología del Factor Nuclear Kappa B.....	36
1.3.1.	Fisiología del Factor Nuclear Kappa B.....	36
1.3.2.	NF Kappa B en las enfermedades inflamatorias .....	40
1.3.3.	NF Kappa B en la aterosclerosis .....	43
1.3.4.	NF Kappa B en los fenómenos de isquemia-reperusión.....	46
1.3.5.	NF Kappa B en el preconditionamiento de isquemia .....	47
1.3.6.	NF Kappa B en los SCA.....	48

<b>2.</b>	<b>HIPÓTESIS.....</b>	<b>49</b>
2.1.	Justificación de la hipótesis.....	50
2.2.	Hipótesis de trabajo.....	52
<b>3.</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>53</b>
3.1.	Objetivo General.....	54
3.2.	Objetivos Específicos.....	54
<b>4.</b>	<b>PACIENTES Y MÉTODOS.....</b>	<b>55</b>
4.1.	Diseño y ámbito del estudio.....	56
4.2.	Pacientes.....	56
4.2.1.	Sujetos del estudio. Criterios de inclusión.....	56
4.2.2.	Criterios de exclusión.....	57
4.3.	Metodología.....	57
4.3.1.	Protocolo del estudio.....	57
4.3.2.	Selección de pacientes.....	58
4.3.3.	Recogida de datos clínicos.....	58
4.3.4.	Definiciones.....	60
4.3.5.	Determinaciones analíticas en sangre.....	60
4.3.6.	Determinación de la activación de NF Kappa B mediante Ensayo de Cambio de la Movilidad Electroforética.....	61
4.3.7.	Análisis angiográfico.....	63
4.3.8.	Seguimiento de los pacientes y variables clínicas del estudio.....	64
4.4.	Análisis estadístico.....	65
<b>5.</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>67</b>
5.1.	Pacientes incluidos en el estudio.....	68
5.2.	Valor pronóstico de la activación del NF Kappa B.....	68
5.2.1.	Pacientes seleccionados.....	68
5.2.2.	Características de los pacientes.....	68
5.2.3.	Relación de la activación del NF Kappa B con el diagnóstico al alta.....	70
5.2.4.	Relación de la activación del NF Kappa B con las características de los pacientes.....	71
5.2.5.	Relación de la activación del NF Kappa B con la extensión de la necrosis miocárdica.....	73
5.2.6.	Relación de la activación del NF Kappa B con las complicaciones precoces y tardías.....	74
5.2.7.	Relación entre las variables.....	76
5.2.8.	Curvas ROC para el NF Kappa B.....	77



5.3.	Correlación angiográfica de la activación del NF Kappa B .....	80
5.3.1.	Pacientes seleccionados.....	80
5.3.2.	Características clínicas de los pacientes .....	80
5.3.3.	Características angiográficas de los pacientes.....	81
5.3.4.	Correlación de la activación del NF Kappa B con la extensión angiográfica de la enfermedad coronaria .....	81
5.3.5.	Correlación de la activación del NF Kappa B con la actividad angiográfica de la enfermedad coronaria.....	82
5.3.6.	Relación entre las variables.....	84
<b>6.</b>	<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>85</b>
6.1.	Pacientes seleccionados .....	88
6.2.	Activación de NF Kappa B y valor pronóstico asociado según las características de la muestra estudiada .....	89
6.2.1.	Edad y sexo .....	89
6.2.2.	Factores de riesgo cardiovascular .....	91
6.2.3.	Antecedentes médicos de interés.....	94
6.2.4.	Tratamiento farmacológico previo.....	95
6.2.5.	Grado de Killip-Kimbal.....	95
6.2.6.	Disfunción ventricular izquierda.....	95
6.2.7.	Activación del NF Kappa B en los distintos grupos diagnósticos y su relación con la necrosis miocárdica.....	96
6.3.	Relación entre la activación de NF Kappa B y las características angiográficas .....	98
6.4.	Valor pronóstico independiente de la activación de NF Kappa B .....	101
6.4.1.	Valor pronóstico del NF Kappa B a corto plazo .....	102
6.4.2.	Valor pronóstico del NF Kappa B a medio plazo.....	104
6.5.	Consecuencias y aplicación clínica de los resultados obtenidos.....	106
<b>7.</b>	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>110</b>
<b>8.</b>	<b>RESUMEN .....</b>	<b>112</b>
<b>9.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>116</b>
<b>10.</b>	<b>ANEXOS 151</b>	
10.1.	ANEXO I: ABREVIATURAS .....	152
10.2.	ANEXO 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	153

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1</b> : Clasificación de Braunwald de la angina inestable .....	9
<b>Tabla 2</b> : Criterios para definir una Placa inestable .....	21
<b>Tabla 3</b> : Marcadores de Actividad de la Placa Inestable .....	22
<b>Tabla 4</b> : TIMI Risk Score .....	25
<b>Tabla 5</b> : Estímulos que activan el NF Kappa B .....	39
<b>Tabla 6</b> : Proteínas reguladas por el NF Kappa B.....	40
<b>Tabla 7</b> : Estados inflamatorios asociados al NF Kappa B.....	42
<b>Tabla 8</b> : Características de los pacientes en función de las complicaciones.....	69
<b>Tabla 9</b> : Valores medios de la activación del NF Kappa B.....	71
<b>Tabla 10</b> : Activación del NF Kappa B según características basales.....	72
<b>Tabla 11</b> : Activación del NF Kappa B en pacientes complicados .....	74
<b>Tabla 12</b> : Modelo logístico. Odds Ratio ajustada para complicaciones. ....	76
<b>Tabla 13</b> : Complicaciones precoces y activación del NF Kappa B.....	78
<b>Tabla 14</b> : Complicaciones tardías y activación del NF Kappa B.....	79
<b>Tabla 15</b> : Características clínicas de los pacientes con angiografía.....	80
<b>Tabla 16</b> : Características angiográficas de los pacientes.....	81
<b>Tabla 17</b> : Correlación entre el NF Kappa B y los índices de extensión según el Score de Sullivan ....	81
<b>Tabla 18</b> : Análisis Univariante. Lesiones complejas.....	82
<b>Tabla 19</b> : Correlación entre NF Kappa B, los índices de lesiones y grado de trombo.....	83
<b>Tabla 20</b> : Modelo logístico. Odds Ratio ajustada para lesiones complejas. ....	84

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> : Procesos que participan en los SCA .....	14
<b>Figura 2</b> : Esquema de la susceptibilidad de cada paciente a presentar un SCA .....	16
<b>Figura 3</b> : Fisiología del NF Kappa B.....	37
<b>Figura 4</b> : Autorregulación del NF Kappa B .....	42
<b>Figura 6</b> : Papel central del NF Kappa B.....	46
<b>Figura 7</b> : Activación del NF Kappa B mediante EMSA.....	62
<b>Figura 8</b> : Lesiones ulceradas irregulares de características complejas.....	64
<b>Figura 9</b> : Diagrama Box Plot para el NF Kappa B y cada grupo diagnóstico .....	71
<b>Figura 10</b> : Relación entre NF Kappa B y los marcadores biológicos de necrosis miocárdica .....	73
<b>Figura 11</b> : Diagrama Box-Plot para NF Kappa B y pacientes Complicados y no Complicados de forma Precoz o Tardía.....	75
<b>Figura 12</b> : Curva ROC para NF Kappa B y Complicaciones precoces.....	78
<b>Figura 13</b> : Curva ROC para el NF Kappa B y Complicaciones tardías .....	79
<b>Figura 14</b> : Box Plot de las Lesiones complejas y NF Kappa B.....	83



# **1. INTRODUCCIÓN**

## 1.1. Introducción a los Síndromes Coronarios Agudos

### 1.1.1. Definición y tipos de Síndromes Coronarios Agudos

Se entiende por *isquemia* la falta de oxígeno debida a una perfusión insuficiente, secundaria a un desequilibrio entre el aporte y la demanda. Se llama *Cardiopatía Isquémica (CI)* a una forma de enfermedad del corazón cuyas manifestaciones resultan de la isquemia miocárdica debida a aterosclerosis que reduce la luz de las arterias coronarias epicárdicas, provocando una disminución absoluta de la perfusión del miocardio en reposo o limitando el incremento apropiado de la perfusión cuando aumenta la demanda de flujo. Este término comprende un amplio espectro desde la fase preclínica, asintomática, hasta el infarto de miocardio y la muerte súbita.

Aunque procesos distintos de la aterosclerosis pueden afectar a las arterias coronarias, el término *enfermedad coronaria* (1, 2) se refiere en concreto al estrechamiento de causa aterosclerótica de las arterias epicárdicas principales. Se dice clásicamente que la enfermedad coronaria es *significativa angiográficamente* cuando se objetiva por este método una estenosis mayor o igual al 70% de uno o más segmentos de las arterias epicárdicas o mayor del 50% de la arteria coronaria principal izquierda. Lesiones de este tamaño son capaces de justificar la clínica del paciente.

La expresión clínica de la CI crónica es la *angina estable*. Clínicamente, es un cuadro de dolor torácico que se produce siempre en una situación de demanda miocárdica similar, constante en cada paciente respecto al grado de esfuerzo que es preciso para producir clínica, de unos minutos de duración y que cede rápidamente con nitratos orales. La lesión angiográfica subyacente es habitualmente una lesión

aterosclerótica fija de más del 70% de estenosis. El pronóstico de esta patología, en general, es muy bueno.

Con el término *Síndrome Coronario Agudo (SCA)* se designa a un conjunto de síntomas y signos clínicos que son compatibles con isquemia miocárdica aguda, que se producen habitualmente como consecuencia de la rotura de una placa aterosclerótica y una serie de procesos patológicos derivados que se engloban bajo el término *aterotrombosis*, y que en definitiva hacen disminuir el flujo coronario. La isquemia se traduce clínicamente en dolor y/o alteraciones electrocardiográficas. La necrosis miocárdica se puede identificar mediante varias técnicas, como la anatomía patológica, bioquímica, electrocardiograma (ECG) y diagnóstico por imagen, pero la más utilizada en la práctica clínica es la determinación de biomarcadores cardíacos que son liberados por los miocardiocitos lesionados a la sangre.

Los SCA comprenden dos entidades que son la *Angina Inestable (AI)* y el *Infarto Agudo de Miocardio (IAM)*. Algunos autores incluyen como un tercer tipo de SCA la muerte súbita.

La *AI* es un proceso agudo de isquemia miocárdica que no tiene la suficiente gravedad o duración como para producir necrosis del miocardio, es decir, muerte celular. Los pacientes con *AI* suelen presentar descensos del segmento ST o inversión de la onda T en el ECG a excepción de la angina vasoespástica con ascenso del segmento ST y nunca presentan elevación de los marcadores biológicos de necrosis miocárdica como la creatinfosfoquinasa (CK), isoenzima MB de la creatinfosfoquinasa (CK-MB), troponinas, mioglobina.

Cuando la isquemia es de duración y/o gravedad suficiente como para producir una lesión permanente en el miocardio hablamos de *IAM*. El diagnóstico de esta lesión se hace en base a un ascenso y posterior descenso en sangre periférica de marcadores biológicos indicativos de necrosis.

La presencia o no de una elevación del segmento ST en el ECG de 12 derivaciones se ha convertido en la piedra angular en la clasificación actual del SCA. Esto es debido a importantes implicaciones terapéuticas, ya que la elevación del segmento ST traduce una obstrucción completa de la luz y la posibilidad de sufrir un IAM transmural generalmente debido a un trombo oclusivo, y por lo tanto, estos pacientes se benefician significativamente del tratamiento de reperfusión urgente, que restaura la permeabilidad de la arteria. Sin embargo, los pacientes sin elevación del segmento ST presentan obstrucciones parciales que pueden corresponder a trombos murales o suboclusivos y su enfoque terapéutico es distinto.

Así, en una primera aproximación, en el momento de su presentación, los SCA se clasifican según el ECG inicial en:

1. SCA sin elevación de ST (SCASEST)
2. SCA con elevación de ST (SCACEST)

Clásicamente, el IAM se clasificaba en con o sin onda Q, según la presencia o ausencia de dichas ondas en el ECG, ya que la onda Q se consideraba equivalente a una necrosis transmural. Sin embargo, la mayoría de los estudios anatomopatológicos han demostrado correlaciones imprecisas entre la presencia de ondas Q y el hallazgo de un infarto transmural. Antes de la era de la reperfusión, la mayor parte de los infartos que se manifestaban con una elevación del segmento ST desarrollaban posteriormente ondas Q, no obstante, la reperfusión con éxito puede evitar la aparición de éstas.

Por otro lado, típicamente se interpreta que la elevación del segmento ST se debe a la obstrucción completa por un trombo de una arteria coronaria principal. Sin embargo, en algunos pacientes en los que la trombosis no ocluye completamente la luz, pueden añadirse factores como el vasoespasma local que contribuyan a la



elevación del segmento ST; mientras que en otros puede haber una oclusión completa que no produzca elevación del segmento ST debido a la presencia de colaterales que suplan el flujo coronario.

Finalmente, hay que señalar que la distinción entre IAM con o sin onda Q no se puede hacer en el momento de su presentación clínica, sino de forma retrospectiva. Por tanto, esta clasificación ha perdido vigencia al mostrarse poco útil en la valoración inicial de un paciente con SCA.

A los datos del ECG se añade la medición de biomarcadores de daño miocárdico, fundamentalmente la troponina, que tiene valor pronóstico y está implicada en la estratificación del riesgo del SCA. Con la combinación de estos datos, la clasificación queda así:

- SCA con elevación de segmento ST:

**IAM con elevación de ST (IAMCEST)**

- SCA sin elevación de segmento ST:
  - con elevación de troponina:

**IAM sin elevación del ST (IAMSEST)**

- sin elevación de troponina:

**Angor Inestable**

Esta clasificación tiene interés porque condiciona el enfoque terapéutico de los SCA. La elevación del segmento ST traduce habitualmente una oclusión trombótica de la totalidad de la luz del vaso, y por lo tanto, en el IAMCEST se hace crucial deshacer o retirar el trombo lo antes posible, mediante la trombolisis, angioplastia o cirugía.

Sin embargo, la AI y el IAMSEST se caracterizan por un desbalance entre el aporte de oxígeno al miocardio y la demanda. Los mecanismos que subyacen a este desbalance son varios:

- La principal causa es la reducción en la perfusión miocárdica secundaria al desarrollo de una trombosis no oclusiva sobre una placa aterosclerótica rota.
- Una causa menos común es la obstrucción dinámica debida a un vasoespasma coronario, que puede ser debido a hipercontractilidad de las células musculares lisas de la pared vascular o a disfunción endotelial.
- Puede haber además una obstrucción mecánica progresiva sin vasoespasma ni trombo, como en algunos pacientes con aterosclerosis progresiva o con reestenosis después de una angioplastia percutánea.
- Se denomina angina secundaria a aquella que se desencadena por condiciones ajenas al lecho coronario que aumentan los requerimientos de oxígeno del miocardio, como fiebre, taquicardia, tirotoxicosis; reducen el flujo coronario, como la hipotensión o reducen la liberación de oxígeno a los miocitos, como la anemia o la hipoxemia.

### **1.1.2. Presentación clínica de los SCA**

Se llama *angina de pecho* a un cuadro clínico caracterizado por dolor profundo opresivo localizado en el pecho, irradiado o no al brazo izquierdo, que se reproduce con las situaciones que implican un aumento de la demanda miocárdica de oxígeno, como ejercicio físico o estrés emocional y se alivia rápido, en menos de cinco minutos, con el reposo o con nitroglicerina sublingual.

La clínica descrita constituye lo que se denomina “dolor típico o de características isquémicas”. Sin embargo, la forma de presentación es muy variable. No todos los pacientes refieren dolor de pecho, pueden presentar dolor de cuello, mandíbula, brazos o molestias epigástricas. Otros síntomas, como la disnea o fatigabilidad, palpitaciones, mareo, diaforesis, náuseas o vómitos, etcétera, pueden representar “equivalentes anginosos”.

La Sociedad Cardiovascular Canadiense clasifica la angina estable en función del grado de esfuerzo que produce síntomas en cada paciente en:

- Clase I: La actividad ordinaria como andar o subir escaleras no causa angina, sino que esta ocurre con actividad extenuante o ejercicio prolongado.
- Clase II: “Pequeña limitación para la actividad ordinaria”. Se produce angina caminando más de dos manzanas o subiendo más de un piso de escaleras rápidamente.
- Clase III: “Marcadas limitaciones a la actividad ordinaria”. Tiene lugar simplemente al caminar de una a dos manzanas en llano o subir un piso a paso normal.
- Clase IV: Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin síntomas, los cuales pueden ocurrir también en reposo.

Los síntomas de la *AI* son de las mismas características, pero los episodios son más graves y prolongados y pueden ocurrir en reposo. Se describen distintas formas de presentación de la *AI*:

- Angina de reposo: aquella que ocurre en reposo, prolongada, generalmente de más de 20 minutos de duración

- Angina de reciente comienzo: angina de al menos clase III en la clasificación canadiense de aparición nueva, generalmente en el último mes
- Angina progresiva: angina ya diagnosticada previamente que se vuelve más frecuente, de mayor duración o que ocurre con menor esfuerzo (por ejemplo, que aumente 1 o más puntos o al menos llegue a clase III en la clasificación canadiense o que se vuelve refractaria a la nitroglicerina).
- Angina post-infarto: es la que ocurre en los días 1 a 60 tras un IAM.
- Angina variante de Prinzmetal o angina vasoespástica: es un síndrome clínico de dolor en reposo con elevación reversible del segmento ST y sin elevación de enzimas, que en algunos pacientes se debe a vasospasmo coronario en la zona de una placa no significativa, aunque en la mayoría de los casos existe también enfermedad coronaria angiográficamente significativa.



Braunwald clasifica la AI (3, 4) en nueve grupos atendiendo al tiempo de evolución y al contexto clínico en el que tiene lugar, siendo el grupo con mejor pronóstico el IA y el de peor pronóstico el grupo IIIC.

GRAVEDAD	A	B	C
	Desarrollada con situación extracardiaca que intensifica la isquemia miocárdica (ANGINA secundaria)	Desarrollada en ausencia de problemas extracardiacos (ANGINA primaria)	Desarrollada en las dos semanas post Infarto Agudo de Mlocardio
I (comienzo o progresiva). No reposo	IA	IB	IC
II (reposo subaguda), último mes en reposo, no en las últimas 48 horas.	IIA	IIB	IIIC
III (reposo aguda), últimas 48 horas en reposo.	IIIA	IIIB	IIIC

**Tabla 1 :** Clasificación de Braunwald de la angina inestable

Los síntomas clínicos del *IAM* son similares a los de la angina aunque más prolongados y acompañados de sintomatología vegetativa más llamativa. Para su diagnóstico se precisa la elevación de biomarcadores de necrosis miocárdica.

### 1.1.3. Marcadores séricos de necrosis miocárdica en los SCA

Los miocardiocitos dañados liberan diversas proteínas a la circulación, tales como mioglobina, CK y CK-MB, troponinas I y T, aspartatoaminotransferasa y lactato-deshidrogenasa. Las troponinas cardiacas suponen en la actualidad los biomarcadores preferidos de lesión miocárdica debido a sus altas sensibilidad y

especificidad (5-9) , y también se utiliza la CK-MB, mientras que ya no se recomienda el uso de las otras.

Se aconseja obtener muestras de sangre para la determinación de troponina y CK-MB 1) en el momento de ingreso en el hospital, 2) a las 6-9 horas del mismo y a las 12 y 24 horas si fueron negativas y la sospecha clínica es elevada.

*Troponinas.* Las troponinas cardíacas regulan la interacción entre la actina y la miosina y son más específicas del corazón que la CK-MB Existen dos isoenzimas: I y T. Sus concentraciones comienzan a elevarse después de 3 a 12 horas desde el comienzo de la isquemia, alcanzan un máximo a las 12-24 horas y pueden permanecer altas durante 8 a 21 días (troponina T) o 7 a 14 días (troponina I). Las concentraciones de troponina aumentadas se correlacionan con el grado de necrosis miocárdica demostrada mediante la anatomía patológica e indican un pronóstico desfavorable en pacientes con SCA. El ascenso de troponina, sin embargo, no es sinónimo de lesión de etiología isquémica, ya que se ha comprobado que la cardioversión, la embolia pulmonar, la taquicardia y la insuficiencia cardíaca descompensada pueden producirlo en ausencia de estenosis coronaria. La insuficiencia renal puede elevar falsamente los niveles de troponina.

*CK-MB.* Está presente en sus concentraciones máximas en el miocardio, aunque se pueden detectar pequeñas cantidades (1-2%) en el músculo esquelético, la lengua, el intestino delgado y el diafragma. Aparece en el suero a las 3 horas aproximadamente del inicio del infarto, alcanza su valor máximo a las 12-24 horas, y presenta una duración media de actividad de 1 a 3 días. Como consecuencia de su aparición y desaparición más rápidamente de la sangre, se puede utilizar: 1) en pacientes que consultan inmediatamente tras la aparición de síntomas, 2) para determinar el momento de la lesión cuando la troponina está alta y 3) para determinar un infarto posterior durante la evolución hospitalaria. Se pueden producir aumentos de origen cardíaco pero no isquémico de CK-MB tras una cardioversión,

intervención cardiaca, miopericarditis, intervención percutánea y en ocasiones después de taquicardias rápidas. Algunas causas extracardiacas de ascenso falsamente positivos de CK-MB son el hipotiroidismo, los traumatismos musculares esqueléticos, la rabdomiolisis y otras enfermedades musculares.

La determinación de otros marcadores clásicos como CK y LDH, carece de utilidad.

#### **1.1.4. Importancia epidemiológica de los SCA en España**

Al igual que en el resto de países occidentales, la aterosclerosis es la mayor causa de morbimortalidad en España (10).

Los datos existentes sobre la magnitud del problema de la enfermedad coronaria en España proceden de registros de base poblacional (REGICOR, MONICA, IBERICA), de estudios de base hospitalaria (PRIAMO, PRIMIVAC), de los registros de mortalidad y de registros con base en las Unidades Coronarias.

La relevancia del problema de la CI viene dada por la alta mortalidad de esta enfermedad, que constituye la principal causa de muerte en los países industrializados ( la primera en varones y la tercera en mujeres). El 32% de las muertes en hombres y el 40% en las mujeres se debe a enfermedades cardiovasculares, correspondiendo dentro de ellas en concreto a la CI el 37% de los fallecimientos en los hombres y el 23% en las mujeres. Así, considerando la mortalidad por todas las causas, el 11.86% de hombres y el 10.08% de mujeres, mueren por CI.

La mortalidad por CI en los países anglosajones muestra una tendencia decreciente. En España, ha sido así durante los años 1970-1989, y posteriormente



parece haberse mantenido estable, mientras que se constata una reducción en el mismo periodo de las muertes por otras enfermedades de origen cardiovascular. La edad es uno de los factores fundamentales en la presentación de la CI y por lo tanto la distribución de la mortalidad por edad es diferente: es la primera causa global de muerte entre los 45 y 74 años, mientras que otras formas de enfermedades cardiovasculares ocupan la primera causa en la década de los 75-84 años. Pero la prevalencia de estos síndromes, así como la de exposición a factores de riesgo cardiovascular, aumenta con la edad, de modo que simplemente el envejecimiento de la población aumentará por sí mismo el número de casos de IAM y AI en España.

La prevalencia es distinta en las diferentes comunidades autónomas. Más de la mitad de todos los casos se producen en Cataluña, Andalucía, Madrid y Valencia (11).

El estudio MONICA (Cataluña) (12) estimó una tasa de 210 casos de IAM por 100.000 habitantes/año para hombres y 32 casos por 100.000 habitantes/año para mujeres. Las cifras del estudio IBERICA (13) son similares: 194 casos por 100.000 habitantes/año para hombres y 38 casos por 100.000 habitantes/año para mujeres. Recientemente se estima una incidencia en torno a 65.000 casos de IAM al año, de los que alcanzarían a ser atendidos en el hospital aproximadamente el 60% (unos 41.000). El diagnóstico de IAM constituye el 10% de las altas hospitalarias.

La letalidad del IAM en los primeros 28 días es elevada, oscilando según el estudio MONICA (12) entre un 30% y un 40%. El 65% de la mortalidad se produce fuera de la atención hospitalaria. Según las estimaciones del grupo de Marrugat (10), de los pacientes atendidos en el hospital, al año habrán fallecido un 31%, 24.9% lo habrán hecho en los primeros 28 días, si bien otros grupos dan cifras menores, del 10%, aunque en este caso se restringen a pacientes que ingresan en las Unidades Coronarias.

Separando por grupos de edad, entre los 25 y 74 años, el 77% recibe atención hospitalaria, falleciendo el 15,1% a los 28 días y el 19,1% al año. Sin embargo, en los mayores de 74 años, las cifras son de 41%, 44.3% y 55.3%, respectivamente, en los que cursan ingreso hospitalario, pero en este grupo la letalidad alcanza el 68% a los 28 días para hombres y 77% en mujeres, si se consideran juntos aquellos pacientes que llegan a ser atendidos en un hospital y los que no.

Se estima una incidencia de unos 33.500 casos de AI hospitalizados al año, de los que un 4,5% fallece en los tres meses siguientes al ingreso, basándose en los resultados del estudio PEPA y según los resultados del estudio RESCATE (14) hasta un 20% reingresa por algún motivo en los siguientes 6 meses. Según los datos del registro GRACE (15) , internacional, la mortalidad en los primeros 6 meses tras sobrevivir a un SCA es del 4.8% en pacientes con IAMCEST, 6.2% en pacientes con IAMSEST y del 3.6% en pacientes con AI.

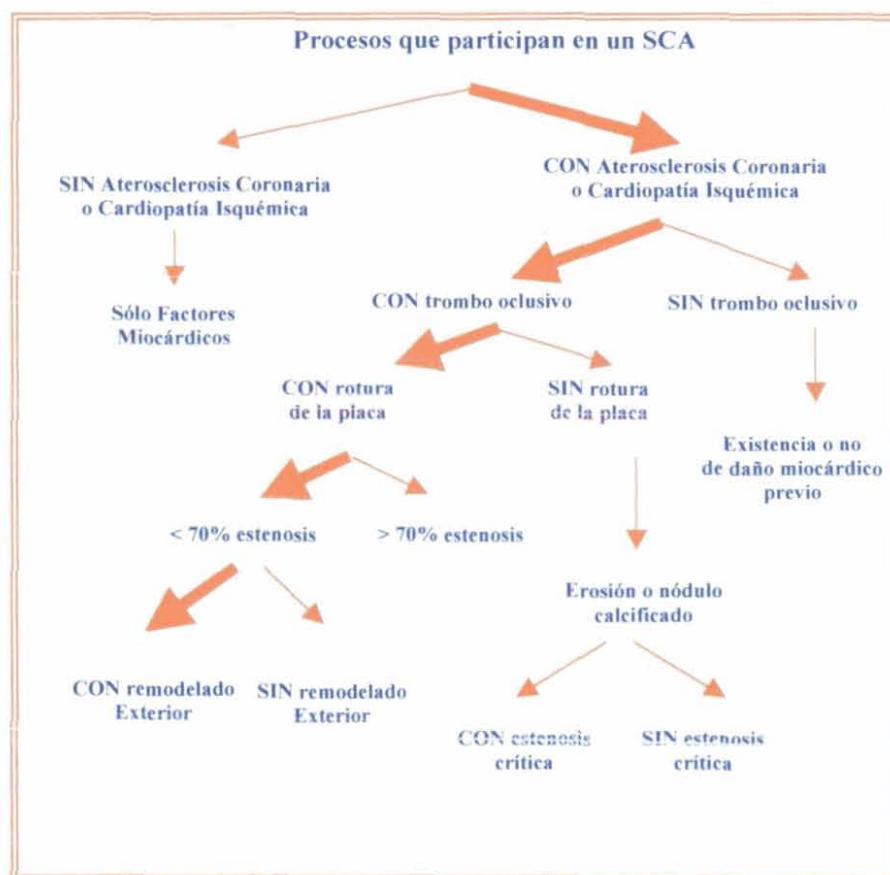
Mientras que el número de casos nuevos de IAM permanece estable, se constata un aumento del número de ingresos, probablemente a expensas de SCA recurrentes como consecuencia de la decreciente letalidad observada en los pacientes hospitalizados en las últimas dos décadas. Esta mayor demanda asistencial también se traduce en un aumento de los ingresos por insuficiencia cardíaca.

Por otro lado, la gran mayoría de los datos en que se basan estas estimaciones, son previos a la definición de IAM basada en la elevación de troponina, lo que lógicamente va a suponer una disminución del umbral diagnóstico. Como efecto global se espera que se produzca un aumento en el número de IAM de aproximadamente un 25% entre los pacientes ingresados, y una reducción importante de su letalidad, así como del número de AI

## 1.1.5. Fisiopatología de los SCA

### 1.1.5.1. Procesos implicados en el desarrollo de los SCA

En el desarrollo de los SCA participan distintos procesos que en su conjunto explican la diferente presentación clínica, curso evolutivo y pronóstico de cada uno. Naghavi y cols. (16) esquematizan de forma clara estos procesos, señalando aquellos que ocurren de forma más habitual (flechas gruesas en la Figura 1).



*Figura 1 : Procesos que participan en los SCA*



Lo más habitual es que exista aterosclerosis coronaria previa, y que el factor desencadenante del SCA sea la formación de un trombo sobre una placa inestable rota. El fenómeno de remodelado vascular hace que en la mayor parte de las ocasiones la estenosis subyacente sea menor del 70%.

Sin embargo, se producen SCA en pacientes sin lesiones ateroscleróticas previas y tampoco son constantes la presencia de trombo oclusivo ni rotura de la placa inestable. El daño miocárdico previo en pacientes con CI crónica condiciona un peor pronóstico incluso con menor grado de oclusión de la luz.

Una aproximación actualizada y práctica intenta determinar qué paciente es más susceptible de sufrir un SCA. Se trata de identificar a los pacientes más vulnerables.

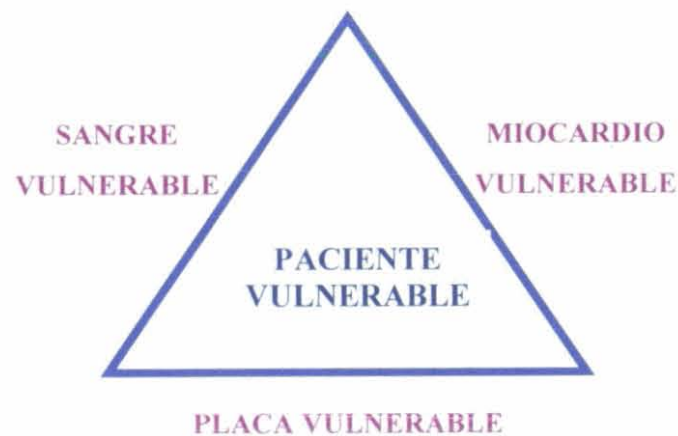
En los años 70 las manifestaciones clínicas de los SCA eran atribuidas exclusivamente a la gravedad y extensión de la aterosclerosis coronaria. En los años 80, Falk, Davies y Thomas (17) acuñan el término *placa inestable o vulnerable*, sugiriendo el papel patogénico de las características de la placa independientemente de su tamaño.

Otro factor que condiciona la probabilidad de presentar un SCA es el estado protrombótico de cada paciente, de modo que la hipercoagulabilidad de la sangre y una mayor tendencia a la agregación plaquetaria suponen una mayor vulnerabilidad, ya que será más fácil la formación de un trombo, y este será de mayor tamaño. Por ello en la actualidad se considera que el SCA es un fenómeno aterotrombótico, más que aterosclerótico.

El antecedente de CI crónica aumenta la vulnerabilidad del miocardio viable a la isquemia que se produce durante un SCA. Este aspecto implica peor pronóstico para el paciente.



Se expresa el riesgo individual como la conjunción de la inestabilidad o vulnerabilidad de la placa aterosclerótica, de la sangre por su estado protrombótico y del miocardio sobre el que incide la isquemia. Sólo así se aborda de forma integral y completa la fisiopatología del SCA, justificando la variabilidad clínica y pronóstica en cada paciente.



*Figura 2 : Esquema de la susceptibilidad de cada paciente a presentar un SCA*

Se describen a continuación por separado los distintos procesos que intervienen en los SCA desde el inicio de la aterosclerosis hasta la repercusión final sobre el miocardio. Deben entenderse de forma dinámica, paralela y no secuencial, siendo modulados por la exposición a los factores de riesgo cardiovascular, la carga genética individual, los tratamientos recibidos, las enfermedades concomitantes y como se ha demostrado ampliamente a lo largo de los últimos años, por la inflamación. La participación de células y citoquinas inflamatorias se observa ya desde el inicio de la lesión en las primeras etapas de la vida, y está directamente relacionada con el SCA y sus consecuencias.



### 1.1.5.2. Aterosclerosis y remodelado: la placa fibrosa

La aterosclerosis coronaria sin trombosis suele ser una enfermedad benigna. Hoy en día está aceptado que es una enfermedad inflamatoria, pues en la formación de las lesiones participan todas las reacciones celulares que definen la respuesta inflamatoria-fibroproliferativa.

Los lípidos circulantes, predominantemente LDL, se introducen en el interior de la pared arterial mediante un mecanismo de transcitosis, pudiendo sufrir modificaciones a su paso por el endotelio. Las LDL oxidadas o glicadas, favorecen la *disfunción del endotelio*, que sintetiza citoquinas con el objetivo de adherir y favorecer la migración de monocitos circulantes al interior de la pared arterial. Los mediadores implicados son las selectinas, las moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1), las moléculas de adhesión vascular (VCAM-1), factores estimulantes de colonias y proteína 1 quimiotáctica de los monocitos (MCP-1).

Una vez dentro, los monocitos se transforman en macrófagos, captando las LDL modificadas mediante los receptores scavenger convirtiéndose en células espumosas. Junto con los monocitos, migran linfocitos T que amplifican la respuesta inflamatoria, constituyendo en este momento la lesión de la *estría grasa*, una lesión puramente inflamatoria que da un color amarillento a la superficie luminal de la arteria. Pueden aparecer en todo el árbol arterial pero son más frecuentes en ramas y bifurcaciones donde el flujo es menor pero existen mayores turbulencias. A través de la generación de lipoperóxidos y de la producción de lipoxigenasa, los macrófagos intervienen también en la oxidación de LDL, que amplifica el daño a células vecinas. El estado oxidante intracelular es por tanto clave en la progresión de la lesión.

La proliferación y migración subendotelial de células musculares lisas en respuesta a mediadores inflamatorios expresa la respuesta fibroproliferativa relacionada con la evolución de toda lesión inflamatoria. Si persiste el estímulo que ha originado la lesión inicial, aumenta el componente proliferativo rodeándose el núcleo lipídico de tejido conjuntivo irregular, formando la *lesión fibrograsa o intermedia*. Posteriormente se constituye una firme cubierta fibrosa de tejido conjuntivo compuesta por células musculares, macrófagos, linfocitos T, matriz de contenido rico en colágeno, proteoglucanos, pequeñas fibras elásticas y ocasionalmente calcio. Es la *lesión fibrosa*.

A medida que aumenta de tamaño, la íntima se hace más gruesa y algo elevada y la pared arterial se dilata progresivamente como mecanismo de compensación para que la luz arterial no disminuya, en el fenómeno llamado *remodelado vascular*. Finalmente su crecimiento disminuye el calibre de la luz arterial, y es visible con medios angiográficos como una placa de ateroma. La placa fibrosa es estable, y su traducción clínica tiene relación con el grado de obstrucción que produce en la luz arterial. Cuando la demanda de oxígeno supera el aporte se desencadena el cuadro clínico de angina estable.

No sólo las moléculas de LDL modificadas sino también la hipertensión arterial (HTA), la hiperhomocisteinemia, el consumo de tabaco, la diabetes o la respuesta inmunomediada a distintas infecciones como Chlamydia, Cítomegalovirus o H. Pylori, han generado una *hipótesis de respuesta a la agresión* (18). Todos estos factores contribuyen a la disfunción endotelial. El mantenimiento de la agresión sostiene la respuesta inflamatoria crónica especializada de defensa que llega a ser excesiva produciendo un efecto tóxico que genera una respuesta curativa fibroproliferativa para amurallar la inflamación. Finalmente esta respuesta es también desmesurada, convirtiendo la respuesta inflamatoria-fibroproliferativa en la entidad patológica conocida como aterosclerosis.

### 1.1.5.3. Concepto de placa inestable

Los estudios de cardiología intervencionista definen la placa culpable o placa responsable como aquella que presuntamente ha producido los síntomas del paciente en el contexto de un SCA. Su análisis morfológico postmortem permitió definir la histopatología. Se recogieron sus características angiográficas, definiendo rasgos que permitieran conocer qué placa es más susceptible de presentar un SCA. Así se acuñó el término de *placa inestable*, que hace referencia a aquellas placas con mayor tendencia a la rotura y por ello a producir un SCA.

En la estabilidad de una placa desempeña un papel fundamental su cubierta fibrosa, formada fundamentalmente por proteínas de la matriz extracelular tales como el colágeno y proteoglicanos, que se sintetizan por células musculares lisas. Varios estudios angiográficos seriados han mostrado que los SCA se producen sobre lesiones con estenosis leve-moderada y no sobre lesiones fibrocalcificadas con estenosis grave. El tamaño del núcleo ateromatoso se relaciona con una mayor fragilidad. Si éste ocupa más del 40% del área total de la placa, el riesgo de rotura es muy elevado. El balance entre el colesterol éster y el colesterol cristalino en favor del primero, da como resultado una lesión más blanda e inestable favoreciendo la rotura. Se especula con que el tratamiento para reducir el colesterol sérico, las estatinas, disminuya también el colesterol éster de la placa en favor del cristalino, lo que generaría una lesión más estable.

Numerosos estudios avalan que la rotura de la placa de ateroma y la formación del trombo que le sucede, son los desencadenantes tanto del SCA (trombo luminal) como de la progresión subclínica de la estenosis (trombo intraplaca) (19). La presencia de proteasas (elastasas, colagenasas, gelatinasa y estromalisina) y radicales oxidantes en lesiones que producen un SCA, han sugerido que la destrucción de la matriz colágena que recubre el núcleo lipídico es el mecanismo inicial de la rotura de la placa. Estas proteasas están sintetizadas principalmente por



macrófagos y en menor grado por linfocitos T, que se convierten por ello en marcadores de la placa inestable. El resultado de todo ello es la alteración del balance entre síntesis y degradación de los componentes de la matriz en las zonas con inflamación activa de las placas arterioscleróticas, *zonas vulnerables*, que debilitará el casquete fibroso originando la rotura.

La rotura de la placa no sólo expone el material trombogénico, sino que puede romper los vasa vasorum neoformados en la adventicia. Esto produce una hemorragia intraplaca que puede hacer progresar la estenosis y favorecer un SCA. Por ello el número de vasa vasorum constituye uno de los macadores más sensibles de inestabilidad de la placa.

Aunque los SCA asientan de forma habitual en lesiones con estenosis luminal leve-moderada, las lesiones graves tienen mayor tendencia a la trombosis y se ocluyen con facilidad, y además traducen la presencia de muchas más lesiones leves que también son inestables. El fenómeno de remodelado vascular que acompaña a las lesiones poco estenóticas favorece el estrés circunferencial y facilita la rotura de la cápsula fibrosa.

Se pueden concretar estos hallazgos y definir unos criterios histológicos de una placa inestable (16).

### Criterios para definir una Placa Inestable

#### *Criterios mayores*

- Inflamación activa (monocitos, macrófagos y linfocitos T) de la cápsula fibrosa y adventicia.
- Fina cápsula fibrosa y gran núcleo lipídico (más del 40% de la placa) compuesto por ésteres de colesterol, LDL-ox y factor tisular.
- Erosión endotelial con agregación plaquetaria
- Placa fisurada
- Estenosis mayor del 90%

#### *Criterios menores*

- Nódulo superficial calcificado
- Brillo amarillento
- Neovascularización y hemorragia intraplaca
- Disfunción endotelial
- Remodelado vascular externo

**Tabla 2 :** Criterios para definir una Placa inestable

Ejemplos de placa inestable pueden ser:

- Placa lipídica con fina cápsula infiltrada por macrófagos.
- Placa rota con trombo suboclusivo organizado.
- Placa erosionada con matriz rica en proteoglicanos sobre un lecho de células musculares lisas.
- Placa erosionada con trombo suboclusivo.
- Hemorragia intraplaca por rotura de los vasa vasorum
- Placa con calcio que protruye sobre la luz
- Placa calcificada con estenosis grave, trombo organizado y lumen excéntrico

No es tanto sólo un concepto histológico sino funcional. Sería aquella placa susceptible de romperse, trombosarse y producir un SCA, que es lo que tiene importancia clínica y terapéutica. Un sinónimo sería la placa de alto riesgo o placa vulnerable.

El concepto de placa inestable, como ya apuntan los grupos de revisión más actuales (16, 20), debe ampliarse. Para definir la inestabilidad de la placa se deben tener en cuenta parámetros estructurales (contenido lipídico, rotura, estenosis, calcificación etc ...) y funcionales (grado de inflamación, de agregación plaquetaria etc ...). Diversos autores reflejan que estos últimos son tan importantes como los primeros o más, al reflejar la *actividad de la placa*. Esta actividad aporta un mayor valor predictivo. Las placas activas con inflamación se pueden identificar in vivo mediante termografía, Resonancia Nuclear Magnética (RNM) con contraste, Tomografía por Emisión de Positrones (PET) o inmunoescintigrafía.

En la placa inestable, los marcadores de actividad reconocidos hasta el momento son:

#### **Marcadores de Actividad de la Placa Inestable**

- Inflamación: densidad de macrófagos, monocitos y linfocitos T
- Disfunción endotelial: producción de óxido nítrico, propiedades pro y anticoagulantes del endotelio
- Estrés oxidativo de la placa
- Agregación plaquetaria y depósito de fibrina
- Grado de apoptosis: proteínas marcadoras de apoptosis
- Angiogénesis, número de vasa vasorum y hemorragia intraplaca
- Actividad de enzimas que digieren la matriz colágena (metaloproteinasas)
- Presencia de algunos antígenos microbianos (HSP60, *C. pneumoniae*)

**Tabla 3 :** *Marcadores de Actividad de la Placa Inestable*

La obtención de un marcador biológico sérico de la actividad de las placas sería de gran ayuda para la valoración del paciente con CI.

*1.1.5.4. Trombosis y estado protrombótico: concepto de sangre vulnerable*

El papel etiológico de la trombosis sobre una placa aterosclerótica en los SCA se sugirió por primera vez en torno a 1900. Desde entonces numerosas evidencias angiográficas, biológicas y patológicas confirman su participación en la oclusión coronaria aguda que produce IAM, AI y muchos casos de muerte cardíaca.

El factor tisular es el mayor responsable de las propiedades trombóticas de la sangre. Cuando la placa se rompe, el factor tisular secretado por los macrófagos entra en contacto con la sangre circulante, iniciando la cascada de la coagulación y la agregación plaquetaria. El trombo que se forma libera factores de crecimiento y vasoconstrictores de origen plaquetario que favorecen el vasoespasmo. Algunos estudios han demostrado una relación entre el control glucémico, el tabaquismo, la hipercolesterolemia y un estado protrombótico, que según según Sambola y cols. (19), puede medirse por la mayor concentración de factor tisular sérico, definiendo así el concepto de sangre vulnerable.

*1.1.5.5. Consecuencias de los SCA: concepto de miocardio vulnerable*

Miocardio vulnerable es aquel que con anterioridad ha sufrido isquemia o presenta alguna anomalía electrofisiológica no isquémica.

Airaksinen y cols. (21-24) han revisado la susceptibilidad del miocardio a la isquemia, enfatizando el papel de la hiperactividad simpática en la producción de arritmias ventriculares. El riesgo de presentar estas arritmias durante las primeras horas tras un SCA, depende del grado de estenosis coronaria preexistente, la



adaptación a la isquemia miocárdica (precondicionamiento), el ejercicio físico habitual, el tratamiento con betabloqueantes, el género y factores hereditarios. En los pacientes con CI previa, la aparición de estas arritmias condiciona un peor pronóstico.

#### *1.1.5.6. Vasoconstricción y hemorragia intraplaca*

La superficie endotelial sana produce moléculas que mantienen el tono vascular adecuado entre un equilibrio vasodilatador (óxido nítrico y prostaciclina PGI<sub>2</sub>) y vasoconstrictor (endotelina y angiotensina II). En la disfunción endotelial altera este equilibrio, favoreciendo un estado vasoconstrictor que aumenta el grado de estenosis en el SCA, y además causa un estado protrombótico en la superficie del endotelio que favorece la hemorragia y trombosis intraplaca.

#### **1.1.6. Estratificación de riesgo de los SCA**

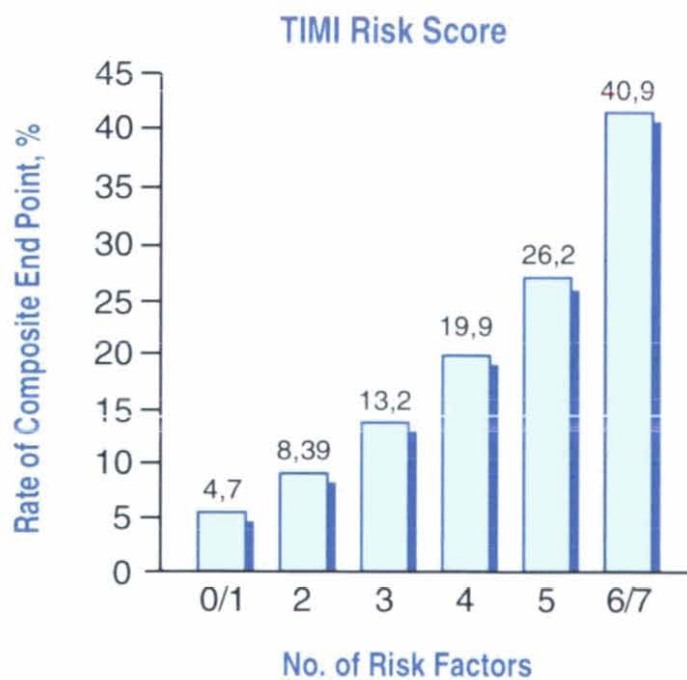
Son indicadores de mal pronóstico tras un IAM parámetros derivados de la anamnesis (edad superior a 70 años, HTA, diabetes mellitus, CI previa), exploración física (signos de ICC, soplo de insuficiencia mitral), el ECG (ascenso del segmento ST o descensos acusados), las pruebas analíticas (grado de elevación de marcadores de necrosis miocárdica como CK-MB y troponinas que expresan el tamaño del infarto), la inestabilidad eléctrica del miocardio (arritmias ventriculares), la extensión y severidad de las lesiones angiográficas y sobre todo el grado de insuficiencia cardiaca y la disfunción ventricular izquierda residual.

Una combinación de estos parámetros puede resultar más predictiva que cada uno de ellos por separado. Se han diseñado varios índices de riesgo para predecir la mortalidad tras un IAMCEST, como los de TIMI y Ontario, y tras una AI o IAMSEST como la clasificación de Braunwald y el índice TIMI.



El análisis prospectivo de más de 7000 pacientes incluidos en los ensayos clínicos ESSENCE y TIMI 11B por Antman y cols., sirven de base para el desarrollo en el año 2000 del TIMI Risk Score (25). Una puntuación obtenida al ingreso de pacientes con SCA que incluye parámetros biológicos, clínicos, electrocardiográficos, angiográficos y marcadores séricos de necrosis. Asignando una puntuación a cada característica obtenemos un total que se relaciona con el pronóstico en las primeras dos semanas tras un SCA.

CARACTERÍSTICAS	PUNTUACIÓN
Edad mayor o igual a 65 años	1
Al menos tres factores de riesgo para enfermedad coronaria	1
Estenosis coronaria significativa (Ej. Mayor del 50%)	1
Desviación del ST	1
Síntomas anginosos severos (más de dos anginas en 24 h)	1
Uso de aspirina en los últimos 7 días	1
Marcadores séricos de necrosis elevados	1



**Tabla 4:** TIMI Risk Score

El pronóstico a largo plazo está más relacionado con el grado de isquemia y necrosis así como sus secuelas: la función ventricular y la inestabilidad eléctrica. Por ello para la estratificación del riesgo al alta hospitalaria se debe valorar: la función ventricular (ecocardiograma, ventriculografía isotópica), el grado de isquemia residual (prueba de esfuerzo, ecografía de estrés, gammagrafía miocárdica, cateterismo) y la inestabilidad eléctrica si procede (Holter, estudio electrofisiológico). En el momento actual, con los conocimientos sobre la participación de la inflamación en la patogénesis de los SCA, se ha incorporado la proteína C reactiva (PCR) como marcador pronóstico en las guías más actualizadas (26).

#### **1.1.7. Correlación angiográfica de los SCA**

La angiografía ha sido durante muchos años la técnica estándar para el diagnóstico in vivo de la enfermedad arterial coronaria. La extensión de la aterosclerosis se relacionan directamente con la presencia de síntomas o evidencia de isquemia detectada por otros métodos (27, 28), así como con el pronóstico a corto y largo plazo del paciente (29, 30). Ha resultado esencial para el desarrollo de la terapéutica invasiva y no invasiva gracias a los conocimientos que ha aportado sobre fisiopatología y actualmente es una herramienta fundamental para el estudio y tratamiento de los pacientes que presentan un SCA.

No obstante, los estudios de correlación post-mortem y el desarrollo de nuevas técnicas de imagen (ecografía intravascular, RNM) han permitido observar las limitaciones de la angiografía para definir con exactitud la intensidad y extensión de la aterosclerosis coronaria. Al realizar un angiograma, puede parecer que el segmento sin estrechamiento luminal está libre de aterosclerosis, pero hay que recordar que tan sólo se visualiza la luz y no el grosor de la pared arterial donde asienta la enfermedad. Además se produce en el desarrollo de la enfermedad

aterosclerótica un fenómeno de remodelado vascular a través del cual la luz arterial se dilata en relación con el área de la placa. Hasta que las lesiones ocupan un 40% del área de la lámina elástica interna, la luz vascular se dilata de forma proporcional como un mecanismo de compensación, haciendo que los estudios angiográficos no muestren cambios (31, 32). Ambos fenómenos subestiman la aterosclerosis en la valoración mediante angiografía (33-35).

La *extensión* de la enfermedad coronaria se relaciona con un peor pronóstico no tanto por el número de lesiones con estenosis grave, sino porque éstas se asocian a un mayor número de lesiones complejas leves o moderadas, más trombogénicas y con mayor propensión a producir un SCA (36-40). Por lo tanto la angiografía puede predecir la probabilidad de una futura oclusión coronaria, pero no el lugar exacto donde se va a producir (41). El Score de Sullivan (42) mide la extensión de la enfermedad coronaria a través de tres índices (vessel score, stenosis score y extension score).

La morfología de la lesión es muy similar en los distintos tipos de SCA. La placa inestable rota, junto con la trombosis que se produce, define el concepto angiográfico de *lesión compleja*. Estas lesiones complejas presentan bordes irregulares, márgenes prominentes, ulceraciones o defectos de relleno, agrietamientos y datos que indican la presencia de trombos intracoronarios (43, 44). Se llama *lesión lisa* a la que no tiene estas características. La lesión compleja representa el equivalente angiográfico de la placa inestable.

La incidencia de lesiones complejas en las arterias responsables del SCA es del 70% (45), con ligeras diferencias entre los distintos síndromes clínicos. Se encuentran con una frecuencia entre 1.5 y 9 veces mayor en la AI que en la angina estable (46-48). En los pacientes que presentan IAMCEST, la visualización de estas lesiones complejas es más fácil tras la trombolisis, presentando características similares a los pacientes con IAMSEST y AI. La lesión compleja es más



trombogénica que la lisa (49) y se relaciona con una progresión rápida de la enfermedad coronaria, la recidiva de los SCA y la reestenosis tras la angioplastia (47, 50, 51).

Otros aspectos que condicionan la presentación de un SCA que se pueden evaluar mediante la angiografía son el vasoespasmó, la localización de la placa en una bifurcación, la progresión de las lesiones en el tiempo y el tamaño del trombo.

Tras un IAM, en el 84% de los casos la oclusión de la arteria coronaria es completa durante las primeras horas, mientras que sólo se mantiene en el 65% entre las 12 y 24 horas (52). La existencia de colaterales condiciona el relleno retrógrado de la arteria enferma durante el episodio oclusivo, contribuyendo a limitar la necrosis. Eventualmente estas colaterales pueden proporcionar una perfusión similar a la de un vaso permeable con un 90% de obstrucción (53) y es habitual encontrar pacientes con obstrucciones completas suplidas por flujo colateral que se encuentran en situación clínica de angina estable.

El sustrato angiográfico de un IAMCEST es una lesión compleja con trombosis intraluminal total y sostenida, sin flujo retrógrado colateral relevante. La AI se relaciona con la presencia de una lesión compleja que puede contener un trombo mural no oclusivo y conduce a un desequilibrio entre el aporte y la demanda. En el caso del IAMSEST existen distintas posibilidades: Una cuarta parte de los pacientes presenta oclusiones completas con flujo colateral que irriga el miocardio dependiente de la arteria ocluida, disminuyendo la necrosis. Otros presentan oclusiones completas pero con reperfusión espontánea parcial y otros presentan oclusiones parciales similares a las que se producen en la AI pero mantenidas, que elevan finalmente los marcadores de necrosis (54-56).

La aparición de nuevos SCA se relaciona con la extensión y sobretodo con la complejidad de las lesiones, lo que algunos autores denominan la *actividad* de la

enfermedad aterosclerótica. Esta actividad podría tener relación con el componente inflamatorio de la propia placa y tal vez sistémico, por lo que se están realizando estudios que conecten marcadores inflamatorios sistémicos con la presencia de lesiones complejas, en un intento de medir la actividad de la enfermedad sin la realización de pruebas invasivas.

## **1.2. Inflamación en los SCA**

La inflamación es una respuesta del huésped a gran variedad de lesiones tisulares, caracterizada por el movimiento de células y fluidos desde la sangre hacia los tejidos en el lugar donde se ha producido el estímulo nocivo, bajo la influencia de factores quimiotácticos locales. La inflamación aguda se caracteriza por neutrofilia, mientras que el infiltrado típico de la inflamación crónica esta compuesto por macrófagos, linfocitos y células plasmáticas. El proceso inflamatorio constituye un intento de mantener la homeostasis del organismo, pero puede convertirse finalmente en el causante de la pérdida de funcionalidad del órgano.

### **1.2.1. Procesos donde participa la inflamación**

La inflamación participa a todos los niveles en la fisiopatología de los SCA, desde el inicio de la aterosclerosis hasta la lesión del miocardio.

La disfunción endotelial supone el inicio de la respuesta inflamatoria, con el reclutamiento celular y producción de mediadores. Estos mediadores inflamatorios tienen un importante papel en la inestabilidad de la placa de ateroma, colaboran en la formación del trombo y modulan la respuesta del miocardio tras la oclusión, participando en los fenómenos de isquemia-reperusión.



## 1.2.2. Características del estímulo inflamatorio en la CI

### 1.2.2.1. *Persistente y oscilante.*

La inflamación es un proceso crónico, persistente, como han descrito Ross y cols. (18) de forma exhaustiva. La PCR, cuya determinación se ha convertido en el único marcador inflamatorio aceptado para cuantificar el riesgo coronario (26), se caracteriza por mantenerse estable a lo largo del tiempo, lo que traduce la existencia de un estímulo inflamatorio mantenido que condiciona mayor riesgo coronario (57).

Al mismo tiempo, durante los SCA existe un estímulo inflamatorio mayor, que se interpreta como un mecanismo patogénico relacionado con la inestabilidad de la placa de ateroma, su fisura, trombosis y vasoconstricción (58-71). Este estímulo puede durar unas semanas y es el responsable de los fenómenos trombóticos que se producen en los días posteriores en la arteria responsable del SCA o incluso en zonas alejadas, en cualquier lugar del lecho coronario, lo que se ha demostrado ampliamente en estudios patológicos (72-78).

Así, probablemente el estímulo inflamatorio crónico participa en la génesis y progresión de la aterosclerosis, y otro componente episódico, oscilante, en respuesta a múltiples estímulos, podría ser el responsable de la inestabilidad de las lesiones coronarias que desencadenan los SCA.

Estas características explican el espectro clínico de los pacientes coronarios: hay pacientes que presentan un episodio único grave, manteniéndose después asintomáticos durante años, y otros que presentan episodios isquémicos menores con inestabilidad clínica durante semanas o meses.

### *1.2.2.2. Relación con las características de la angiografía coronaria*

Esta “dualidad” del estímulo inflamatorio no sólo tiene una expresión clínica, sino también angiográfica.

La angiografía mide la extensión de la enfermedad coronaria, que se relaciona con la persistencia de la inflamación. Existe controversia con respecto a la relación entre los niveles de PCR y la extensión de las lesiones medida angiográficamente, ya que mientras Zebrack y cols. (79) y otros autores (80) la describen, en otros trabajos (81, 82) no se encuentra tal relación.

También se ha demostrado relación entre la actividad de la enfermedad coronaria, expresada angiográficamente como lesiones complejas, y distintas moléculas proinflamatorias tales como la neopterina (83), la PCR (82) y la proteína plasmática A asociada al embarazo (84).

### **1.2.3. Causas del estímulo inflamatorio**

Los desencadenantes del estímulo inflamatorio crónico en la aterogénesis incluyen los factores de riesgo vascular clásicos tales como la HTA, la hipercolesterolemia, la diabetes, la obesidad, la hiperhomocisteinemia, el tabaquismo y las infecciones.

Los estudios de prevalencia señalan que ninguno de ellos es el único responsable de la actividad inflamatoria, sino que ésta es consecuencia de la suma de estímulos diversos. Además, no se ha demostrado una clara asociación de estos factores con las infecciones ni con las concentraciones de parámetros inflamatorios sensibles como la PCR (85-88), lo que podría deberse a la variabilidad individual en

la respuesta a los distintos estímulos inflamatorios, mediada en parte por mecanismos inmunológicos (89-92). El papel de los polimorfismos genéticos en la susceptibilidad individual de la respuesta inflamatoria en los SCA, está siendo evaluado por nuestro grupo.

Es interesante reseñar que la diversidad de estímulos que promueven la respuesta inflamatoria intracelular obliga a conocer sus vías comunes para explicar las consecuencias de la suma de factores de riesgo aparentemente independientes. El NF Kappa B a través de su sensibilidad intracelular al potencial redox, es una molécula que cumple estas características.

#### **1.2.4. Moléculas implicadas en la inflamación**

##### *1.2.4.1. Fibrinógeno*

El primer reactante de fase aguda que se valoró sistemáticamente como marcador de riesgo cardiovascular fue el fibrinógeno. Se han publicado importantes estudios epidemiológicos en los que se relacionan sus niveles elevados con la aparición de eventos cardiovasculares. Se sabe que las mujeres tienen una mayor concentración de fibrinógeno que los varones, y que también incrementan sus niveles en plasma el consumo de tabaco, la edad, el índice de masa corporal y los fármacos anticonceptivos. Se ha descrito además la existencia de una importante correlación entre fibrinógeno y otros reactantes de fase aguda, como la PCR.

#### 1.2.4.2. *Neopterina*

La neopterina es una molécula producida por los macrófagos que ha sido utilizada como marcador inmune (83, 93-96). García-Moll y cols. han demostrado que es un marcador de actividad aterosclerótica en mujeres con AI (97) y está relacionada con la presencia de lesiones angiográficas complejas.

#### 1.2.4.3. *Proteína C reactiva*

La PCR tiene un papel importante en el proceso inflamatorio, ya que reacciona con receptores de la superficie celular, facilitando la opsonización y fagocitosis, activa la vía clásica del complemento, se liga a fragmentos de cromatina, inhibe el crecimiento de células tumorales y su diseminación metastásica, y finalmente modula las funciones celulares de los polimorfonucleares.

La PCR participa en la patogenia de la enfermedad isquémica coronaria. Está presente en la formación de la lesión ateromatosa (98-100) y en la fisura de la placa inestable (101). Incrementa la expresión de moléculas de adhesión endotelial y de la proteína que recluta los monocitos (MCP-1) (99, 102, 103), los activa (104), facilita la entrada de partículas LDL en los macrófagos (100) e induce un efecto procoagulante al estimular la producción de factor tisular por los monocitos (105).

La concentración elevada de PCR es un predictor independiente de eventos cardiovasculares (79, 106-108). Se comporta como un marcador de riesgo coronario estable en el tiempo, que expresa el componente inflamatorio crónico. Recientes publicaciones (82) apuntan a la posibilidad de que además sea un marcador de actividad coronaria al relacionarse con el número de lesiones angiográficas complejas en los SCA.



Actualmente, la determinación ultrasensible de la PCR es el único parámetro inflamatorio aceptado por la Sociedad Americana de Cardiología como predictor de riesgo en pacientes sanos o diagnosticados de CI (26). Danesh y cols. (57) han realizado un metaanálisis sobre el valor pronóstico de la PCR en la enfermedad coronaria, concluyendo que la odds ratio esta en torno a 2, por lo que consideran que añade poco valor pronóstico a los factores de riesgo clásicos.

#### *1.2.4.4. Citoquinas*

Numerosos estudios han evaluado la relación entre la inestabilidad en los SCA y la secreción de varias citoquinas como las interleucinas 6, 1B, 10, el factor de necrosis tumoral alfa, el receptor de interleucina 1, moléculas de adhesión intercelular y vascular y otras (109-124). Su valor pronóstico se ha relacionado con la evolución a corto plazo, teniendo en cuenta el perfil de secreción de estas moléculas.

También se han estudiado los polimorfismos de cada una de las citoquinas, como expresión del potencial de secreción de las mismas determinado genéticamente (111, 124, 125) y por tanto de susceptibilidad a sufrir enfermedad coronaria.

#### *1.2.4.5. Proteína plasmática A asociada al embarazo*

La proteína plasmática A asociada al embarazo es una metaloproteinasa dependiente de zinc de alto peso molecular que se detecta de forma normal durante el embarazo. Las metaloproteinasas se han implicado en la degradación de la matriz extracelular (126-129) dentro de las placas inestables, favoreciendo su fisura y exponiendo en material trombogénico que inicia el SCA. Recientemente se ha demostrado su papel proaterosclerótico. Bayes-Genis y cols. (130) han demostrado



su presencia en la placa inestable y su valor como marcador sérico de SCA frente a pacientes con angina estable.

#### *1.2.4.6. NF Kappa B*

El NF Kappa B es un factor de transcripción nuclear sensible a los cambios del potencial oxidante intracelular, que actúa de intermediario entre distintos estímulos con efecto aterogénico demostrado (HTA, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, tabaquismo) y la expresión de numerosas moléculas proinflamatorias. Su participación se detalla de forma separada al ser objeto de estudio en este trabajo.

### **1.2.5. Inflamación como objetivo terapéutico**

El tratamiento ideal de los pacientes con SCA y manifestaciones sistémicas de inflamación es el tratamiento del desencadenante de la propia inflamación. Si con ello persiste el estímulo inflamatorio de origen desconocido, se puede intentar contrarrestar la actividad inflamatoria mediante fármacos antiinflamatorios no específicos.

Se ha valorado el potencial efecto antiinflamatorio de algunos fármacos utilizados en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la aterosclerosis, atribuyendo parte de su eficacia al efecto antiinflamatorio. Así, las estatinas reducen los niveles de PCR (131-133). El estudio MIRACL (134) ha demostrado la reducción de la inestabilidad coronaria en pacientes con SCA seguidos durante 16 semanas y tratados con atorvastatina. También se han sugerido propiedades antiinflamatorias de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y los bloqueantes de los receptores de la angiotensina (135).

Los esteroides y los inhibidores de la isoforma 2 de la ciclooxigenasa son potentes antiinflamatorios que recientemente se han mostrado potencialmente útiles en pacientes inestables con marcada inflamación sistémica (136). Los receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR) son factores de transcripción que regulan el metabolismo lipídico, de la glucosa y la hemostasia (137). Las glitazonas, ligandos de alta afinidad para PPAR gamma, poseen propiedades antiinflamatorias y antitrombóticas y ya han demostrado disminuir los biomarcadores de inflamación (138-140).

La inhibición del NF Kappa B también se ha postulado como potencial diana terapéutica. Algunos fármacos inhibidores de la activación del NF Kappa B son la aspirina a altas dosis (141), las sales de oro (142), y los glucocorticoides. Además, las intervenciones dirigidas a disminuir el potencial antioxidante intracelular son indirectamente inhibidores de la activación del NF Kappa B.

Aún no ha sido demostrado de forma clara el efecto clínico beneficioso de la intervención sobre los fenómenos inflamatorios en los pacientes con SCA.

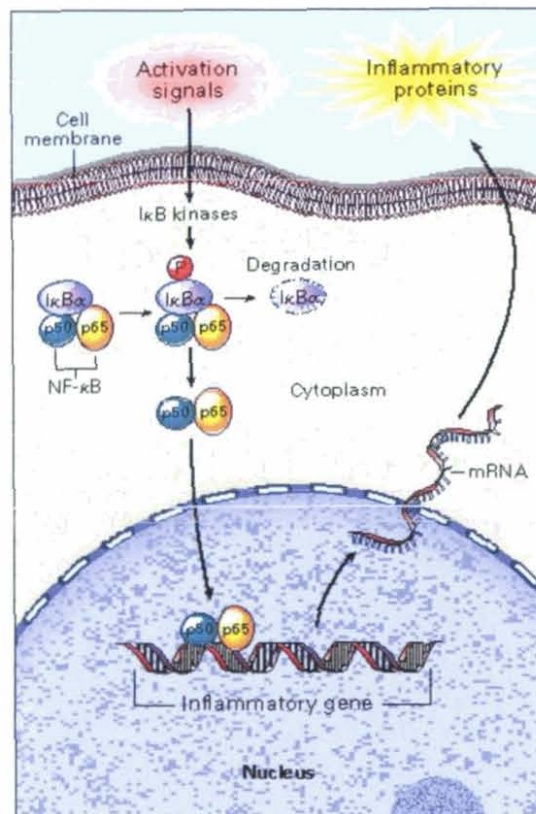
### **1.3. Fisiopatología del Factor Nuclear Kappa B**

#### **1.3.1. Fisiología del Factor Nuclear Kappa B**

El Factor Nuclear Kappa B (NF Kappa B) es un heterodímero compuesto por dos proteínas de 65 y 50 kilodalton, que actúa como factor de transcripción nuclear de citoquinas, enzimas, moléculas de adhesión y receptores implicados en la respuesta inflamatoria.

Fue identificado inicialmente como un regulador de la expresión de los genes que codifican las cadenas ligeras kappa en los linfocitos B del ratón (de donde deriva su nombre), pero posteriormente se ha encontrado en múltiples células.

En células no estimuladas, el NF Kappa B se encuentra inactivo en el citoplasma, ligado a una proteína de 50 kilodalton con la que comparte importante homología estructural, denominada Inhibidor del NF Kappa B (IκB). Cuando la célula es estimulada se produce la fosforilación de IκB (concretamente a nivel de dos residuos de serina en las posiciones 32 y 36) y su proteólisis citoplasmática, quedando libre el NF Kappa B. Éste se transloca al núcleo, ligándose al promotor de numerosos genes implicados en la síntesis de moléculas proinflamatorias (Figura 3).



*Figura 3 : Fisiología del NF Kappa B*



Existen numerosos estímulos que activan el NF Kappa B a través de la fosforilación y posterior degradación del IκB (Tabla 5). Se han caracterizado kinasas específicas del IκB. Antioxidantes como la acetilcisteína bloquean la acción de estas kinasas, lo que traduce la implicación del potencial celular de oxidación-reducción en la activación del NF Kappa B.

El NF Kappa B autorregula su propia activación, induciendo la síntesis de su propio inhibidor (IκB). Éste, tras su traducción y expresión en el citoplasma, se introduce en el núcleo para desplazar de nuevo al NF Kappa B al citoplasma, inactivándolo.

Una de las propiedades de la familia de NF Kappa B y su sistema de autorregulación es la rapidez de la respuesta y la naturaleza transitoria de la misma, lo que hace que sea ideal para coordinar con agilidad la expresión de genes que participan en la respuesta inflamatoria. Tan sólo la persistencia del estímulo que desencadena su activación *mantiene la cascada inflamatoria*, cesando la misma cuando desaparece dicho estímulo. De hecho, la activación persistente del NF Kappa B es tan sólo posible cuando se mantiene el estímulo inicial (característica de las enfermedades inflamatorias crónicas) o cuando fallan los mecanismos de regulación.

Es importante reseñar cuáles son los mecanismos que regulan a la baja la expresión de NF Kappa B:

1. Los receptores celulares de las moléculas que desencadenaron la respuesta inflamatoria se internalizan y degradan.
2. NF Kappa B expresa IκB, que recapta al propio NF Kappa B desde el núcleo al citoplasma dejándolo inactivo.
3. La hiperfosforilación de las kinasas necesarias para la separación de IκB y NF Kappa B disminuye su efecto.



4. La producción de COX-2 por NF Kappa B sintetiza finalmente prostaglandinas que incrementan la actividad anti-inflamatoria.

<b>Estímulos que Activan el NF Kappa B</b>	
<b>Citoquinas</b>	TNF- $\alpha$ Interleucina-1 $\beta$ Interleucina 17
<b>Activadores de la Proteín kinasa C</b>	Ésteres de forbol Factor activador de plaquetas
<b>Oxidantes</b>	Peróxido de Hidrógeno Ozono LDL oxidadas
<b>Virus</b>	Rinovirus Influenza virus Ebstein-Barr virus Citomegalovirus Adenovirus
<b>Estímulos inmunes</b>	Fitohemaglutinación Ac anti CD3 Antígenos
<b>Otros</b>	Lipopolisacáridos Radiación ultravioleta Productos derivados de la glicosilación. Hperglucemia Hipoxia-reperfusión

**Tabla 5 :** Estímulos que activan el NF Kappa B

El conocimiento exacto de estos mecanismos es esencial para la mejor comprensión de la fisiopatología de las enfermedades inflamatorias crónicas.

La activación de NF Kappa B coordina la expresión de muchos genes cuyos productos median la respuesta inflamatoria e inmune, la E-selectina, VCAM-1, ECAM-1, Interleucina 8 y TNF- $\alpha$ , lo que resulta en el reclutamiento y activación de los neutrófilos, uno de los pasos fundamentales en el proceso de la aterosclerosis.

<b>Proteínas reguladas por el NF Kappa B</b>	
<b>Citoquinas proinflamatorias</b>	
	TNF- $\alpha$
	Interleucina-1 $\beta$
	Interleucina-2
	Interleucina-6
	Factor estimulante de colonias de Macrófagos
	Factor estimulante de colonias de Granulocitos
	Factor estimulante de colonias de Granulocitos y Macrófagos
<b>Quemoquinas</b>	
	Interleucina-8
	Proteína inflamatoria del Macrófago 1 $\alpha$
	Proteína 1 quimiotáctica del Macrófago
	Gro $\alpha$ , $\beta$ y $\chi$
	Eotaxina
<b>Enzimas inflamatorias</b>	
	Sintasa óxido nítrico inducible (iNOS)
	Ciclooxigenasa 2 inducible (COX-2)
	5-Lipooxigenasa
	Fosfolipasa A2 citosólica
<b>Moléculas de adhesión</b>	
	Molécula de adhesión intercelular tipo 1 (ICAM-1)
	Molécula de adhesión vascular tipo 1 (VCAM-1)
	E-selectina
<b>Receptores</b>	
	Receptor de IL-2 (cadena $\alpha$ )
	Receptor de células T (cadena $\beta$ )

*Tabla 6 : Proteínas reguladas por el NF Kappa B*

### 1.3.2. NF Kappa B en las enfermedades inflamatorias

El NF Kappa B incrementa la expresión de genes de citoquinas, enzimas y moléculas de adhesión en las enfermedades inflamatorias crónicas. La llegada de células inflamatorias (neutrófilos, linfocitos T, eosinófilos) desde la circulación hasta el lugar de la inflamación, es fundamental. El NF Kappa B regula las moléculas de adhesión necesarias para el reclutamiento de estas células desde el torrente circulatorio hasta el lugar de la inflamación.

Uno de estos genes es el de la sintasa inducible de óxido nítrico, que se encuentra incrementada en las células epiteliales respiratorias y macrófagos de los pacientes asmáticos, en las células colónicas de la colitis ulcerosa y en las células sinoviales de las articulaciones en la artritis reumatoide. La interleucina  $1\beta$  y el  $\text{TNF-}\alpha$  están relacionados con la gravedad de la enfermedad, y en el caso de la artritis reumatoide los anticuerpos anti TNF son una alternativa terapéutica real. Ambas moléculas están expresadas por la activación persistente de NF Kappa B.

Agentes infecciosos como rinovirus e influenzavirus son conocidos desencadenantes de crisis asmáticas. Estudios experimentales demuestran que activan el NF Kappa B desencadenando la síntesis de interleucina-6 en el epitelio nasal. Estos virus también se han relacionado con la generación de radicales oxidantes y con la activación de la cascada de las quinasas que fosforila I $\kappa$ B y libera NF Kappa B para que se introduzca en el núcleo celular.

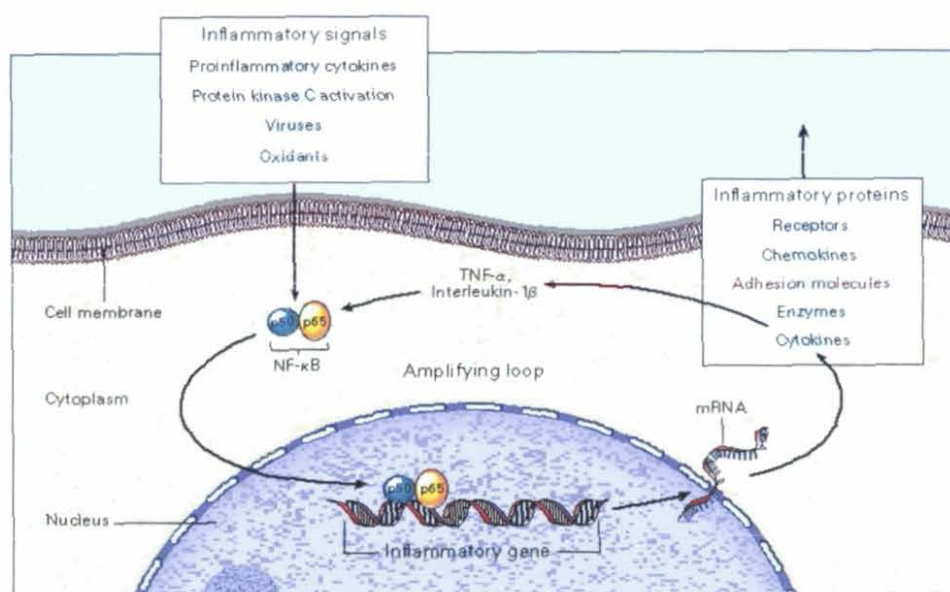
La exposición directa de células mononucleares de sangre periférica, células epiteliales respiratorias, colónicas o de sinoviocitos a interleucina- $1\beta$  y  $\text{TNF } \alpha$ , produce una marcada activación del NF Kappa B.

El NF Kappa B no puede considerarse específico de un tipo de respuesta inflamatoria concreta. Su misión fundamental es amplificar y perpetuar los mecanismos que participan la inflamación coordinando la expresión de los genes que participan en la misma. Para realizar esta función interacciona con otros factores de transcripción tales como SP-1, Activador de proteína 1 (AP-1) o CREB

## Estados inflamatorios asociados al NF Kappa B

- Artritis Reumatoide
- Aterosclerosis
- Esclerosis Múltiple
- Enfermedades desmielinizantes crónicas.  
Polineuritis
- Asma
- Enfermedad Inflamatoria Intestinal
- Gastritis por H. Pylori
- Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica

**Tabla 7:** Estados inflamatorios asociados al NF Kappa B



**Figura 4:** Autorregulación del NF Kappa B



### 1.3.3. NF Kappa B en la aterosclerosis

El NF Kappa B activado esta presente en macrófagos, células endoteliales y células musculares lisas de la placa aterosclerótica, mientras que no se encuentra en vasos arteriales sanos (143).

Calara y cols. (144) demostraron que la inyección de partículas LDL humanas en ratones producía inicialmente su oxidación (LDL-ox) y posteriormente la activación de NF Kappa B con la expresión de los genes correspondientes. Esta demostración in vivo fue precedida de otros ensayos que demostraron la expresión in situ en la placa aterosclerótica de VCAM-1 en respuesta a la activación de NF Kappa B, iniciando la adherencia de los monocitos circulantes. Posteriormente NF Kappa B expresa quemoquinas como MCP-1 que amplifica el reclutamiento de monocitos dentro de la pared arterial. Estos estudios relacionan la activación de NF Kappa B con los fenómenos iniciales de la lesión aterosclerótica.

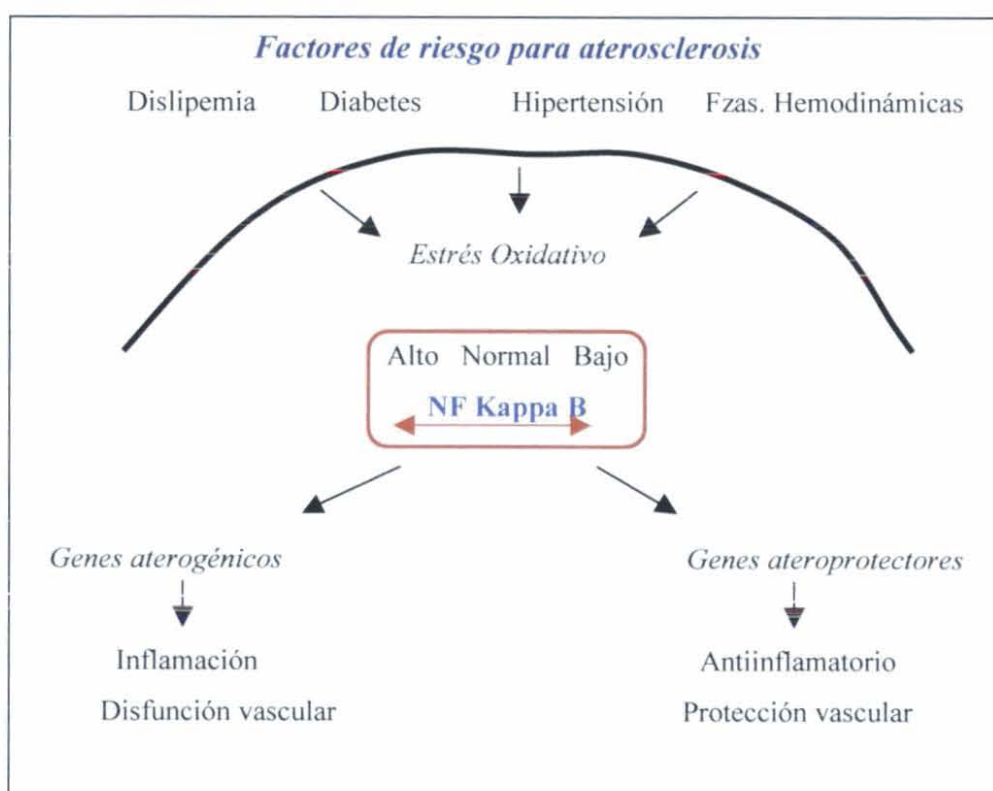
La participación del NF Kappa B en la aterogénesis se puede estudiar asociada a cada factor clásico de riesgo vascular:

*Estrés oxidativo:* los factores de riesgo conocidos de la aterosclerosis, tales como hiperlipidemia, HTA y diabetes, tienen en común la generación intracelular de estrés oxidativo. En las células que respiran, pequeñas cantidades del oxígeno que consumen es reducido, generando las llamadas especies reactivas de oxígeno (ROS) que incluyen el radical óxido nítrico (NO<sup>-</sup>), el anión superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), los radicales hidroxilo (OH<sup>-</sup>) y el peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>).

Estas moléculas, producidas en mitocondrias, peroxisomas y el citosol tienen capacidad de causar daño a las macromoléculas celulares produciendo peroxidación lipídica, oxidación de cadenas de aminoácidos, fragmentación proteica y daño en el DNA (145, 146). Los sistemas de defensa celular, que incluyen antioxidantes

enzimáticos y no enzimáticos, tratan de neutralizarlas. Cuando la célula presenta niveles moderados de ROS, sufre estrés oxidativo.

El NF Kappa B es uno de los factores de transcripción que es controlado por el estado de oxidación-reducción celular. El  $H_2O_2$  es en algunas células un potente inductor de NF Kappa B (147-149), para lo que son cruciales los niveles de glutatión reducido intracelulares (150). Al parecer el mecanismo intermedio entre la generación de ROS y la activación de NF Kappa B es la fosforilación y degradación del I $\kappa$ B (151-153). De forma contraria, distintos antioxidantes, así como la sobre expresión de enzimas antioxidantes, inhiben la activación de NF Kappa B.



**Figura 5 :** Estrés oxidativo, proceso clave en la activación del NF Kappa B

*Dislipemia:* las partículas de LDL son internalizadas y modificadas a su paso por el microambiente endotelial. Los macrófagos, a través de receptores scavenger, retiran de la circulación las LDL-ox para minimizar su toxicidad a las células endoteliales y musculares lisas. Las LDL-ox actúan como señales oxidantes que activan el NF Kappa B.

*HTA y angiotensina II:* los pacientes con HTA tienen frecuentemente niveles elevados de angiotensina II, un potente vasoconstrictor relacionado con la aterosclerosis y la respuesta inflamatoria. En células vasculares, induce estrés oxidativo y este hecho está relacionado con la activación de NF Kappa B y la activación de VCAM-1 en las células endoteliales (154, 155).

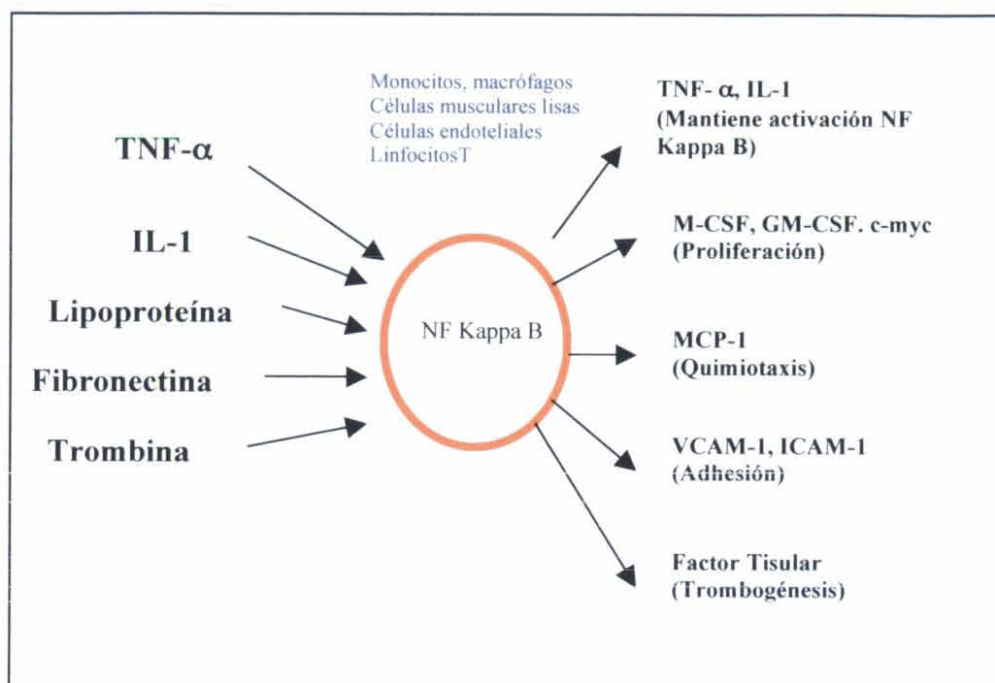
*Diabetes:* la hiperglucemia y la generación de productos avanzados de la glicosilación (AGEs) no enzimática de proteínas se acompaña de reacciones oxidantes que generan radicales libres y un estado de estrés oxidativo. La hiperglucemia activa al NF Kappa B y promueve la adherencia de leucocitos a la superficie celular a través de la sobre expresión de VCAM-1. La activación de NF Kappa B es uno de los eventos precoces en respuesta a la hiperglucemia.

*Homocisteína:* la homocisteína aumenta la adherencia leucocitaria y su migración transendotelial por la expresión de moléculas de adhesión y la supresión del óxido nítrico derivado del endotelio. La homocisteína crea un estado de estrés oxidativo intracelular activando al NF Kappa B.

*Agentes infecciosos:* existen evidencias seroepidemiológicas que apoyan la implicación de citomegalovirus y *Chlamydia pneumoniae* en la aterosclerosis. Ambos también inducen NF Kappa B (156-158).

La activación de NF Kappa B participa en los procesos iniciales de la aterosclerosis. La ingestión de dieta proaterogénica (rica en ácidos grasos

insaturados) inicia su activación. La administración de ácidos omega 3 y ácido oléico derivado del aceite de oliva inhibe la activación del NF Kappa B. También participa de algún modo en la mayoría de los factores de riesgo vascular clásicos, aunque no se conoce si su contribución es esencial en la patogenia de la aterosclerosis.



*Figura 6 : Papel central del NF Kappa B*

#### 1.3.4. NF Kappa B en los fenómenos de isquemia-reperfusión

El NF Kappa B se activa en los fenómenos de isquemia reperusión (159-161), incluyendo al corazón humano sujeto a cardioplejia y reperusión durante la cirugía cardíaca abierta. La activación se produce de forma precoz durante la isquemia y se incrementa en el periodo de reperusión de forma bifásica, a los 15 y 180 minutos. Probablemente esta activación bifásica corresponda en su primer pico al estímulo



por radicales oxidantes (ROS) y el segundo a las citoquinas proinflamatorias derivadas del primero.

Numerosos estudios demuestran el papel del NF Kappa B en la lesión miocárdica tras la reperfusión (161-164), ya que muchos de los genes regulados por él están implicados en este fenómeno. Morishita y cols. demostraron que el bloqueo de la activación del NF Kappa B durante la reperfusión disminuye el tamaño del infarto (165). Esta observación sugiere un papel patogénico fundamental en la lesión miocárdica por isquemia- reperfusión, propia de los SCA.

### **1.3.5. NF Kappa B en el preconditionamiento de isquemia**

El preconditionamiento isquémico se define como la repetición de pequeños periodos de isquemia y reperfusión que hacen que el miocardio se vuelva más tolerante a la ausencia transitoria de flujo.

Durante estos periodos se activa el NF Kappa B de forma leve probablemente a través de radicales oxidantes y se ha demostrado que esta activación de baja intensidad protege al miocardio de una gran activación posterior deletérea en el caso de una isquemia prolongada (166-168). De igual forma, el bloqueo de esta activación inicial implica la pérdida de protección miocárdica frente a un episodio isquémico posterior (168). Morgan y cols. (168) postulan que la activación de NF Kappa B de baja intensidad durante los episodios de preconditionamiento, induce la expresión de genes citoprotectores, mientras que una gran activación expresa genes proinflamatorios. Así mismo, afirman que la activación moderada durante el preconditionamiento suprime una activación posterior.

### **1.3.6. NF Kappa B en los SCA**

Los SCA se producen en gran medida como respuesta a la erosión o fisura de una placa inestable. Esta placa expresa de forma habitual genes relacionados con el NF Kappa B tales como: Factor Tisular, IL-1, TNF- $\alpha$ , Interferón- $\gamma$ , IL-6 y Sintasa del óxido nítrico inducible (iNOS) (169-176). Los pacientes con SCA asocian una respuesta inflamatoria sistémica medida entre otros factores por niveles aumentados de PCR. Además el NF Kappa B induce la producción de metaloproteinasas implicadas en la proteólisis que desencadena la rotura de la placa inestable iniciando el SCA.

Ritchie y cols. (71) han descrito recientemente que el NF Kappa B está selectivamente aumentado en pacientes con SCA frente a pacientes con angina estable sometidos a angiografía coronaria. Esta elevación no está relacionada con la extensión de la enfermedad aterosclerótica coronaria sino con su actividad.

## **2. HIPÓTESIS**

## 2.1. Justificación de la hipótesis

El SCA es una de las mayores causas de morbimortalidad en países occidentales llegando en España hasta los 70.000 ingresos hospitalarios anuales. El riesgo a corto y medio plazo de un nuevo evento coronario es también elevado, estimándose entre el 10 y el 20% anual. Una estratificación de riesgo adecuada es esencial para el mejor manejo de estos pacientes, permitiendo intensificar esfuerzos en aquellos con un mayor riesgo. Para realizarla se utilizan variables clínicas, electrocardiográficas, biológicas y angiográficas así como pruebas de detección de isquemia, intentando abarcar de una forma más completa la heterogeneidad de estos síndromes clínicos.

La *placa inestable* es el sustrato patológico sobre el que asienta la mayor parte de los SCA. El componente inflamatorio de la placa facilita la degradación de la matriz extracelular, la debilidad y rotura posterior de la cápsula fibrosa, y la formación del trombo. La *lesión compleja* es la traducción angiográfica de la placa inestable. Ambas han demostrado en distintos estudios su relación con la peor evolución de las lesiones coronarias y la mayor predisposición a sufrir nuevos SCA. Por este motivo la placa inestable histológica y la lesión angiográfica compleja, expresan una mayor *actividad* de la enfermedad coronaria.

La angiografía es un buen método de análisis de la enfermedad coronaria aunque en ocasiones subestima el grado de enfermedad, al no permitir la visualización de lesiones poco estenóticas pero inestables. La angiografía coronaria presenta la limitación de ser una técnica cruenta no exenta de riesgos. Por ello, y para aumentar la sensibilidad de las pruebas de imagen, se están desarrollando en el momento actual nuevas técnicas como la Ecografía Intravascular y la Resonancia Nuclear Magnética para el estudio morfológico de las lesiones potencialmente inestables. Ambas son herramientas costosas, cuya aplicación no puede extenderse a



la totalidad de los pacientes coronarios al estar en el momento actual en fase experimental.

Un marcador inflamatorio sistémico que exprese la mayor actividad de la enfermedad coronaria, podría tener utilidad clínica en la estratificación de riesgo para la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas. La PCR, ha sido relacionada con algunos aspectos patogénicos de la aterotrombosis sin haberse aclarado por completo el mecanismo implicado.

El NF Kappa B es un factor de transcripción nuclear sensible al estrés oxidativo, que tiene un papel central en la síntesis y modulación de numerosas moléculas proinflamatorias. Al igual que en células relacionadas con otras enfermedades inflamatorias sistémicas, el NF Kappa B activado esta también presente en macrófagos, células endoteliales y células musculares lisas de la placa aterosclerótica, sin encontrarse en vasos arteriales sanos (143). Esta activado específicamente durante los SCA, en células mononucleares de sangre periférica, sugiriendo su participación en la rotura de la placa inestable. Su papel modulador en la lesión por isquemia y reperfusión ha quedado bien establecido. Se trata por tanto de una molécula clave en la cascada inflamatoria que participa en distintos procesos relacionados con los SCA amplificando y modulando la respuesta a diversos estímulos que actúan a través de un mayor estrés oxidativo.

## **2.2. Hipótesis de trabajo**

Una mayor activación del NF Kappa B en células mononucleares de sangre periférica durante un SCA probablemente implica un peor pronóstico clínico al expresar mayor actividad de la enfermedad coronaria.

Si el NF Kappa B activado en células mononucleares de sangre periférica expresa la actividad de la enfermedad coronaria, probablemente se correlacione con un mayor número de lesiones angiográficas complejas.

### **3. OBJETIVOS**

### **3.1. Objetivo General**

- Estudiar las características clínicas, analíticas y angiográficas de una serie de pacientes con SCA determinando además el grado de activación del NF Kappa B en células mononucleares de sangre periférica.

### **3.2. Objetivos Específicos**

1. Evaluar el valor pronóstico a corto y medio plazo de la activación del NF Kappa B en células mononucleares de sangre periférica en los pacientes con un SCA.
2. Estudiar la relación entre el grado de activación del NF Kappa B que presentan los pacientes con SCA y las características angiográficas de la enfermedad coronaria analizando su extensión mediante el Score de Sullivan y su actividad mediante el número de lesiones que presentan características complejas.



## **4. PACIENTES Y MÉTODOS**

#### **4.1. Diseño y ámbito del estudio**

Estudio de carácter observacional prospectivo realizado en el Hospital Universitario “La Paz” de Madrid. Este hospital es el centro de referencia para una población de aproximadamente 650.000 habitantes correspondiente al Área Sanitaria número 5 del IMSALUD. El estudio se inició el 1 de Abril de 2001 incluyendo el último paciente en Diciembre de 2001 con seguimiento por un período de dos años, finalizado en Enero de 2004.

El estudio fué aprobado con anterioridad por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz, código HULP: PI-120.

#### **4.2. Pacientes**

##### **4.2.1. Sujetos del estudio. Criterios de inclusión**

1. Pacientes mayores de 18 años ingresados en la Unidad Coronaria del Hospital la Paz de Madrid con el diagnóstico de SCA según las definiciones y clasificaciones de las Sociedades Científicas Cardiológicas y el protocolo de la Unidad Coronaria del Hospital La Paz de Madrid.
2. Posibilidad de extraer sangre periférica durante las primeras 24 horas tras el último episodio de dolor torácico isquémico.
3. Firma del consentimiento informado (Anexo 2)

#### **4.2.2. Criterios de exclusión**

1. Cualquier enfermedad inflamatoria o infecciosa local o sistémica.
2. Insuficiencia renal crónica con creatinina plasmática mayor de 2 mg/dl.
3. Insuficiencia hepática con Actividad de protrombina menor del 50%.
4. Insuficiencia cardiaca congestiva previa con clase funcional de la NYHA mayor de II.
5. Enfermedad neoplásica.
6. ACTP o cirugía cardiaca en los últimos 3 meses.
7. Cualquier otra enfermedad que amenazase la vida del paciente a medio plazo.

#### **4.3. Metodología**

##### **4.3.1. Protocolo del estudio**

Durante el ingreso se recogieron los antecedentes, datos clínicos del episodio coronario y valores analíticos, realizando una única extracción de sangre periférica venosa para todas las determinaciones del estudio antes de las 24 horas siguientes al último episodio de dolor torácico isquémico. Se midió la actividad del NF Kappa B en células mononucleares de sangre periférica mediante el Ensayo de Cambio de la Movilidad Electroforética (EMSA) (177).

Durante el ingreso, se practicaron angiografías coronarias a un subgrupo de pacientes a criterio del equipo médico, siguiendo las recomendaciones de las Sociedades Científicas Cardiológicas y el protocolo de la Unidad Coronaria del Hospital La Paz de Madrid. Fueron analizadas por dos hemodinamistas expertos que

no conocían los valores de activación de NF Kappa B en el momento del análisis. Al alta se codificaba el diagnóstico final según definiciones de documento de consenso de la Sociedad Europea de Cardiología y Colegio Americano de Cardiología del año 2000. El seguimiento clínico se realizó durante dos años.

#### **4.3.2. Selección de pacientes**

Fueron seleccionados todos aquellos pacientes mayores de 18 años que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

Todos los pacientes han recibido un tratamiento médico basado en las recomendaciones más actualizadas de las Sociedades Científicas Cardiológicas, dejando la toma de decisiones clínicas a criterio de su médico responsable.

#### **4.3.3. Recogida de datos clínicos**

Se obtuvieron en el momento del ingreso los siguientes datos clínicos:

- a) Edad, sexo.
- b) Factores de riesgo vascular:
  - a. HTA
  - b. Diabetes mellitus
  - c. Hipercolesterolemia
  - d. Hiperuricemia
  - e. Tabaquismo activo



- 
- c) Antecedentes médicos de interés:
- a. CI crónica
  - b. IAM
  - c. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)
- d) Antecedente de ingestión de fármacos: ácido acetil salicílico, ticlopidina, clopidogrel, betabloqueantes, nitratos, inhibidores de la enzima convertora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina II, calcio antagonistas, estatinas y acenocumarol.
- e) Medida de la función ventricular izquierda (FEVI) por ecocardiografía, ventriculografía isotópica o cateterismo.
- f) Grado de insuficiencia cardiaca clínica durante el SCA medido a través de la clasificación de Killip-Kimbal:
- Grado I: no signos clínicos ni radiológicos de ICC izquierda.
  - Grado II: estertores pulmonares en menos del 50% de los campos pulmonares, galope ventricular, cardiomegalia y edema intersticial.
  - Grado III: disnea. Estertores en más del 50% de los campos pulmonares, galope ventricular y edema alveolar.
  - Grado IV: shock cardiogénico.

#### 4.3.4. Definiciones

Basándose en el documento de consenso publicado en 2000 entre la Sociedad Europea y Americana de Cardiología (178), se define:

*AI* como la presencia de dolor precordial en reposo con alteraciones del segmento ST de al menos 1mV o inversión de la onda T en dos o más derivaciones contiguas, sin elevación de los marcadores de necrosis miocárdica (troponina I menor de 0.1 ng/mL), perteneciendo todas ellas a la clase IIIB de la clasificación de Braunwald.

*IAM* como un incremento de los valores de CK-MB o de troponina I que duplique el límite superior de la normalidad acompañado de uno o más de los siguientes criterios: desarrollo de ondas Q en el ECG mayores de 0,004 sg en dos derivaciones, presencia de dolor precordial que dure más de 20 minutos, cambios en el ECG indicativos de isquemia miocárdica (ascensos o descensos del ST), necesidad de angioplastia coronaria (ACTP) (178). El grupo IAM, se puede subdividir en IAM con elevación del segmento ST (IAMCEST) o sin elevación del segmento ST (IAMSEST) en función de la presentación inicial electrocardiográfica.

#### 4.3.5. Determinaciones analíticas en sangre

Se realizó una sola determinación en sangre venosa periférica mediante procedimiento estándar con venocath en las 24 horas siguientes al último episodio de dolor torácico isquémico, midiendo los siguientes parámetros:

- a) Recuento celular y fórmula
- b) Creatinina sérica (mg/dl), urea plasmática (mg/dl), aspartato aminotransferasa sérica (UI/l) y alanina aminotransferasa sérica (UI/l),

- c) Enzimas de necrosis miocárdica: CK total (UI/l), CK-MB (ng/ml) y troponina I (ng/ml)
- d) Actividad de protrombina (%) y tiempo de cefalina (sg)

#### **4.3.6. Determinación de la activación de NF Kappa B mediante Ensayo de Cambio de la Movilidad Electroforética**

La determinación de la actividad de NF Kappa B en células mononucleares de sangre periférica (177) se realizó en una muestra de sangre obtenida de la misma venopunción que el resto de determinaciones séricas y plasmáticas.

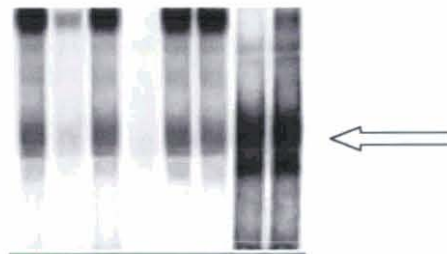
Las células mononucleares de sangre periférica se separaron por centrifugación en un gradiente de Ficoll-Hypaque (Pharmacia Fine Chemicals, Piscataway, N.J.USA) según un protocolo ya establecido en nuestro laboratorio (Arnalich y cols., 1994; y 2000).

Después de obtener las células mononucleares circulantes de sangre periférica se aíslan las proteínas nucleares utilizando el método descrito por Dignam y col. (1983). Las células se lisan al resuspenderlas en una solución hipotónica tamponada con HEPES, se incuban en hielo durante 15 minutos. La suspensión celular es homogeneizada realizando 15 pases a través de una jeringa con aguja de 25-gauge y, posteriormente, centrifugada a 4°C a 600g durante 6 minutos. El pellet nuclear obtenido se suspende en una solución C de alta fuerza iónica y se incuba 15 minutos en hielo. A continuación se centrifuga a 4°C (12.000 g) durante 10 minutos. El sobrenadante, conteniendo el extracto celular, se almacena a -70°C. La concentración proteica del extracto se determina utilizando un kit comercial de ensayo de proteínas (Bio Rad Protein Assay).

La activación del NF Kappa B en el extracto se determina mediante un método de Ensayo de Cambio de la Movilidad Electroforética, EMSA (Schwartz y col., 1996). Se utilizan dos oligos sintéticos complementarios, que contienen la secuencia de DNA (subrayada) del gen de la inmunoglobulina reconocida por el NF Kappa B:



Tras el anillamiento de los 2 oligos, la doble banda se marca en sus extremos 5' terminales con [g-<sup>32</sup>P]-ATP y usando la T4 polinucleótido quinasa. El oligo marcado se incuba con el extracto nuclear a una concentración de 0'7 fmol/ug. Tras la incubación, la muestra se procesa para que corra en un gel de poliacrilamida al 4%. El gel es secado y autorradiografiado. Las bandas de los autorradiogramas se cuantifican usando un sistema Instant Imager. En la siguiente figura observamos la activación que se ve en las dos últimas muestras pertenecientes a sujetos con SCA.



**Figura 7 :** Activación del NF Kappa B mediante EMSA

La activación del NF Kappa B se expresa en Unidades que indican el porcentaje de activación sobre un pool de 100 controles sanos. Así por ejemplo, la activación del NF Kappa B correspondiente a 1,5 Unidades (U) expresa un 150% de activación sobre el control.



#### 4.3.7. Análisis angiográfico

Todos los cateterismos fueron indicados y practicados dentro de la primera semana desde el ingreso hospitalario, a criterio de los facultativos de la Unidad, siguiendo las recomendaciones de las Sociedades Científicas y las Guías de Práctica Clínica tanto Nacionales como Internacionales.

Dos hemodinamistas expertos que no conocían las características clínicas de los pacientes ni los datos del NF Kappa B, realizaron el análisis mediante angiografía digital con una variabilidad interobservador medida con un índice kappa de 0.70. Se realizó un análisis de la extensión de la enfermedad aterosclerótica y de la morfología de todas las lesiones mayores del 30% de estenosis luminal.

La **extensión** de la enfermedad aterosclerótica se determinó utilizando el Score de Sullivan (42) que incluye los índices vessel score, stenosis score y extension score.

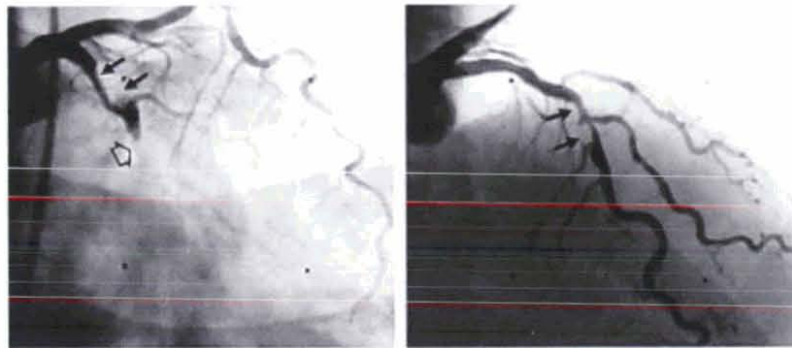
*Vessel score* representa el número de arterias con estenosis luminal mayor del 75%.

*Stenosis score* representa un valor entre 0 y 32 calculado mediante el siguiente procedimiento. Se asigna un grado entre 1 y 4 en función de la estenosis que presente la arteria (Grado 1=1-49%, grado 2=50-74%, grado 3=75-99%, grado 4=obstrucción total) y se multiplica por cada una de las ocho arterias principales.

*Extension score* expresa la proporción del árbol coronario que muestra placas de ateroma detectadas mediante angiografía. La proporción obtenida se multiplica por un factor corrector en función de el vaso que se trate.

La **morfología** de las lesiones angiográficas se estudió en todas las estenosis mayores del 30%. Se definen lesiones lisas y complejas (50, 179, 180). *Lesión compleja* se define por la presencia de alguna de las siguientes características:

1. Morfología irregular con bordes espiculados.
2. Bordes prominentes perpendiculares a la pared del vaso.
3. Ulceraciones.
4. Presencia de defectos de repleción compatibles con trombosis intraplaca.



*Figura 8 : Lesiones ulceradas irregulares de características complejas*

Las estenosis coronarias sin la presencia de estas características se definen como *lesiones lisas*.

#### **4.3.8. Seguimiento de los pacientes y variables clínicas del estudio**

Los pacientes fueron seguidos a lo largo de dos años a través de las consultas de Cardiología y Medicina Interna del Hospital la Paz. Analizamos todos sus reingresos en cualquier Unidad del Hospital la Paz. Se revisaron sistemáticamente

todas la Historias Clínicas tras dos años de seguimiento y se realizaron entrevistas telefónicas solicitando si era necesario una valoración en consulta externa. Cuando ninguno de éstos datos podía informar de forma clara sobre la evolución del paciente, se consideró perdido para el seguimiento clínico.

Se ha definido la *variable de desenlace* como la combinación de muerte cardíaca, IAM no fatal (178), nuevo episodio de AI clase IIIB de Braunwald (181) que requiera hospitalización, trasplante cardíaco o necesidad de revascularización mediante ACTP o cirugía. Cuando ésta se produce dentro del primer mes se considera *complicación precoz*, si ocurre entre el primer mes y los dos años se considera *complicación tardía*.

#### 4.4. Análisis estadístico

Se ha utilizado el sistema SAS para realizar el análisis estadístico de los datos.

Para describir las variables categóricas se han utilizado las frecuencias absolutas y los porcentajes. Para ello se ha empleado el procedimiento PROC TABULATE de SAS/BASE.

Para describir las variables numéricas se muestra la media, desviación típica, mínimo, máximo, mediana, rango intercuartílico y el intervalo de confianza del 95 % para el valor medio en el caso de variables normales o el intervalo de confianza del 95 % para la mediana en otro caso. Para ello se ha empleado el procedimiento PROC UNIVARIATE de SAS/BASE.

Para comprobar si existen relaciones entre variables categóricas se aplica la prueba de Chi-cuadrado y cuando el número de observaciones estimadas en alguna

categoría es menor de 5 se aplica la prueba de la probabilidad exacta de Fisher, mediante el procedimiento PROC FREQ de SAS/BASE.

Para detectar diferencias estadísticamente significativas entre grupos, en una variable cuantitativa, se aplica el test de análisis de la varianza, mediante el procedimiento PROC GLM de SAS/STAT, y en el caso de que la variable sea categórica se aplica el test no paramétrico de Kruskal-Wallis, con el procedimiento PROC NPAR1WAY de SAS/STAT.

Para detectar si entre las variables numéricas estudiadas hay algún tipo de relación se ha estimado el coeficiente de correlación y su significación estadística, con el procedimiento PROC CORR de SAS/BASE.

Se consideran diferencias estadísticamente significativas aquellas que presentan una probabilidad de error menor del 5% ( $p < 0.05$ ).



## **5. RESULTADOS**

### **5.1. Pacientes incluidos en el estudio**

Cumplieron los criterios de inclusión y ninguno de exclusión un total de 113 pacientes ingresados en la Unidad Coronaria del Hospital de la Paz durante el período comprendido entre Abril de 2001 y Diciembre de 2001 con el diagnóstico de SCA. A los 113 pacientes se les determinó la activación del NF Kappa B en células mononucleares de sangre periférica.

De estos 113 pacientes, se indicaron a criterio de los facultativos de la Unidad Coronaria del Hospital de la Paz un total de 66 cateterismos dentro de la primera semana del ingreso.

### **5.2. Valor pronóstico de la activación del NF Kappa B**

#### **5.2.1. Pacientes seleccionados**

Sobre una total de 113 pacientes, se obtuvieron datos completos de seguimiento en 99 pacientes durante el primer mes y de 87 pacientes a lo largo de los dos años. Dieciséis pacientes (16.16%) se complicaron durante el primer mes, y 28 (32.18%) lo hicieron entre el primer mes y los dos años de seguimiento.

#### **5.2.2. Características de los pacientes**

Las características basales de los pacientes según estuvieran complicados o no a corto o medio plazo se muestran en la Tabla 8.

	Complicación Precoz			Complicación Tardía		
	NO N=83 (84%)	SI N=16 (16%)	sig.	NO N=59 (68%)	SI N=28 (32%)	sig.
Edad - años	64.3±13.4	65±12.7	NS	63.2±12.9	66.9±14.5	NS
Género n°(%)						
Hombre	57 (69)	14 (88)	NS	40 (68)	20 (71)	NS
Mujer	26 (31)	2 (13)	NS	19 (32)	8 (29)	NS
Factores de Riesgo -n° (%)						
HTA	46 (55)	7 (44)	NS	33 (56)	14 (50)	NS
Diabetes	26 (31)	4 (25)	NS	14 (24)	11 (39)	NS
Hipercolesterolemia	44 (53)	7 (44)	NS	33 (56)	15 (54)	NS
Hiperuricemia	3 (4)	-	NS	3 (5)	-	NS
Tabaquismo	28 (34)	6 (38)	NS	24 (41)	6 (21)	NS
Antecedentes -n°(%)						
CI	26 (31)	8 (50)	NS	14 (24)	15 (54)	P=0.0058
IAM	18 (22)	2 (13)	NS	9 (15)	10 (36)	P=0.0309
EPOC	8 (10)	1 (6)	NS	1 (2)	7 (25)	P=0.0012
Tratamiento previo-n°(%)						
Aspirina	28 (35)	8 (50)	NS	17 (29)	15 (54)	P=0.0253
Ticlopidina	1 (1)	-	NS	1 (2)	-	NS
Clopidogrel	2 (2)	2 (13)	NS	2 (3)	-	NS
Betabloqueantes	12 (14)	3 (19)	NS	8 (14)	4 (14)	NS
Nitratos	16 (19)	5 (31)	NS	8 (14)	10 (36)	P=0.0172
IECA	21 (25)	2 (13)	NS	12 (20)	8 (29)	NS
Calcioantagonistas	19 (23)	2 (13)	NS	14 (24)	7 (25)	NS
Estatinas	22 (27)	2 (13)	NS	12 (20)	11 (39)	NS
Disfunción VI (FEVI < 50%) -n°(%)	25 (37)	3 (33)	NS	15 (31)	10 (43)	NS
Grado Killip-Kimbal-n°(%)						
I	66 (80)	12 (75)	NS	50 (85)	20 (71)	NS
II	11 (13)	1 (6)	NS	6 (10)	4 (14)	NS
III	5 (6)	1 (6)	NS	2 (3)	3 (11)	NS
IV	1 (1)	2 (12)	NS	1 (2)	1 (4)	NS
Enzimas de necrosis						
CK (UI/l)	971.6±1146	1611±2479	NS	984±1125	978±1247	NS
CK-MB (ng/ml)	56.9±63.1	75.4±111.3	NS	52.9±59.3	61.8±68.2	NS
Troponina I (ng/ml)	5.2±10.7	11.2±17.6	NS	4.4±8.8	8.7±15.6	NS
Grupo Diagnóstico-n°(%)						
AI	19 (23)	3 (19)	NS	15 (25)	5 (18)	NS
IAMSEST	30 (36)	6 (38)	NS	21 (36)	11 (39)	NS
IAMCEST	34 (41)	7 (44)	NS	23 (39)	12 (43)	NS

**Tabla 8 :** Características de los pacientes en función de las complicaciones

Entre los pacientes que presentaron complicaciones *precoces* y los que no las presentaron, no se detectaron diferencias significativas en cuanto a edad, sexo, factores de riesgo, antecedentes médicos, tratamiento previo, disfunción ventricular izquierda, presencia de insuficiencia cardíaca durante el ingreso, extensión de la necrosis o grupo diagnóstico (Tabla ).

Quince pacientes (54%) de los que presentaron complicaciones *tardías* tenían antecedentes previos de CI frente a 14 (24%) que no presentaron complicaciones, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.0058$ ). También se encontró mayor frecuencia de complicaciones en los pacientes con antecedentes de IAM y en los que tomaban aspirina o tratamiento con nitratos, siendo todas éstas, relaciones que expresan la misma predisposición a presentar complicaciones tardías si se tienen antecedentes de CI.

### **5.2.3. Relación de la activación del NF Kappa B con el diagnóstico al alta**

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la media de NF Kappa B en los pacientes con AI (1.43 U, DE 0.58 U ; rango de 0.62 a 3.11 U) y la media de los pacientes con IAM sin elevación del ST (1.99 U, DE 0.92 U; rango de 1 a 4.7 U) o a la de los pacientes con IAM con elevación del ST (1.88 U ,DE 1.13 U ; rango de 0.5 a 6.6 U). (Tabla 9, Figura 9). No obstante se rozó el grado de significación estadística  $p=0.0712$ . No se encontraron diferencias entre pacientes con diagnóstico de IAM de cualquier tipo y pacientes con AI.



	N	media	d.e.1	min.2	max.3	mediana	IQR 4	I.C. 95 %	
								Inf. 5	Sup. 6
AI	24	1.43	0.58	0.62	3.11	1.30	0.70	1.20	1.66
IAMSEST	41	1.99	0.92	1.00	4.70	1.70	0.81	1.70	2.27
IAMCEST	48	1.88	1.13	0.50	6.60	1.70	1.15	1.57	2.20
Total	113	1.82	0.97	0.50	6.60	1.60	0.97	1.65	2.00

Tabla 9 : Valores medios de la activación del NF Kappa B

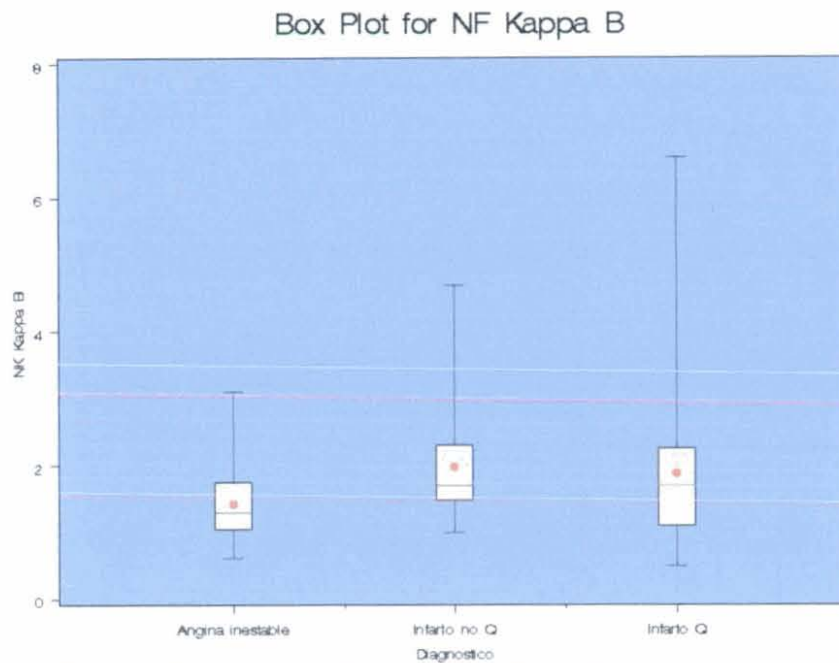


Figura 9 : Diagrama Box Plot para el NF Kappa B y cada grupo diagnóstico

#### 5.2.4. Relación de la activación del NF Kappa B con las características de los pacientes

La activación de NF Kappa B no presenta ninguna relación con la edad ( $r=-0.041$ ,  $p=0.6658$ ), sexo, HTA, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hiperuricemia, antecedentes de CI, EPOC, tratamientos previos, disfunción ventricular y grado de

necrosis miocárdica. Se detectó una asociación estadísticamente significativa entre la elevación de NF Kappa B y el antecedente de tabaquismo (2.1 U , DE 0.97 U ; rango de 0.5 a 4.7 U en fumadores frente a 1.67 U , DE 0.95 U ; rango 0.6 a 6.6 U en no fumadores;  $p=0.0204$ ). También se detectó una diferencia entre las medias de los pacientes con antecedentes de IAM (2.29 U , DE 1.41 U ; rango 0.62 a 6.6 U) frente a los que no presentaban dicho antecedente (1.71 U , DE 0.81 U ; rango de 0.50 a 4.7 U) próxima al grado de significación ( $p=0.0618$ ). (Tabla 10).

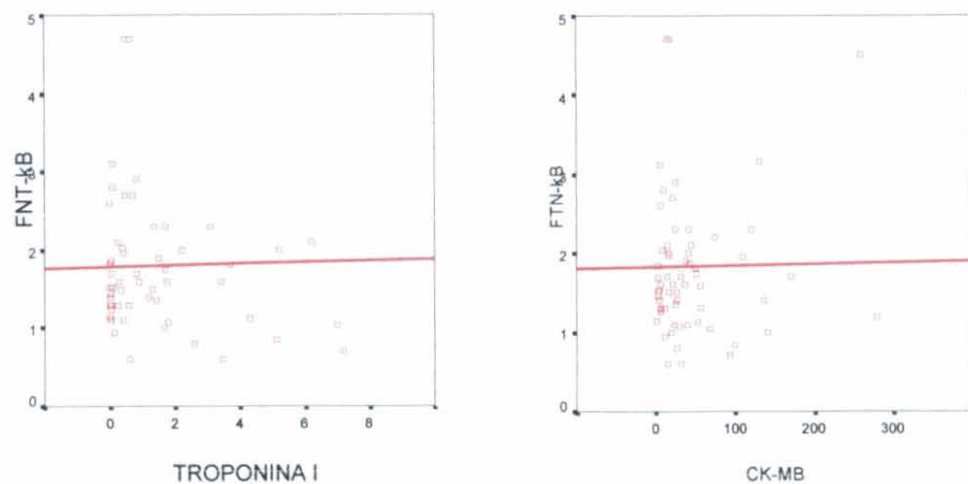
Característica	NF Kappa B		sig.
	Sin la característica	Con la característica	
Hombre	1.71	1.86	NS
Factores de Riesgo			
HTA	1.97	1.69	NS
Diabetes	1.83	1.81	NS
Hipercolesterolemia	1.89	1.76	NS
Hiperuricemia	1.84	1.51	NS
Tabaquismo	1.67	2.1	$p=0.0204$
Antecedentes -n°(%)			
CI	1.70	2.09	NS
IAM	1.71	2.29	NS
EPOC	1.77	2.38	NS
Tratamiento previo-n°(%)			
Aspirina	1.79	1.89	NS
Ticlopidina	1.83	1.13	NS
Clopidogrel	1.84	1.29	NS
Betabloqueantes	1.84	1.74	NS
Nitratos	1.84	1.77	NS
IECA	1.79	1.95	NS
Calcioantagonistas	1.84	1.74	NS
Estatinas	1.84	1.77	NS
Disfunción VI (FEV1 < 50%) -n°(%)	1.82	1.88	NS
Grado Killip-Kimbal-n°(%)			
I		1.84	NS
II		1.69	NS
III		1.85	NS
IV		1.80	NS

**Tabla 10 :** Activación del NF Kappa B según características basales

### 5.2.5. Relación de la activación del NF Kappa B con la extensión de la necrosis miocárdica

El único análisis de sangre, practicado en las 24 horas siguientes al último episodio de dolor isquémico sirvió para determinar la activación del NF Kappa B y los parámetros de necrosis en ese momento. Por lo tanto estos últimos no expresan el pico máximo de secreción que finalmente determinará el tamaño del infarto.

El grado de necrosis miocárdica medido, a pesar de ser un potente estimulador de la inflamación, no se relacionó con la activación de NF Kappa B. La correlación del NF Kappa B con la CK fue de  $r=0.02$ , con la CK-MB fue de  $r=0.05$  y con la Troponina I de  $r=0.03$ . (Figura 10).



**Figura 10 :** Relación entre NF Kappa B y los marcadores biológicos de necrosis miocárdica

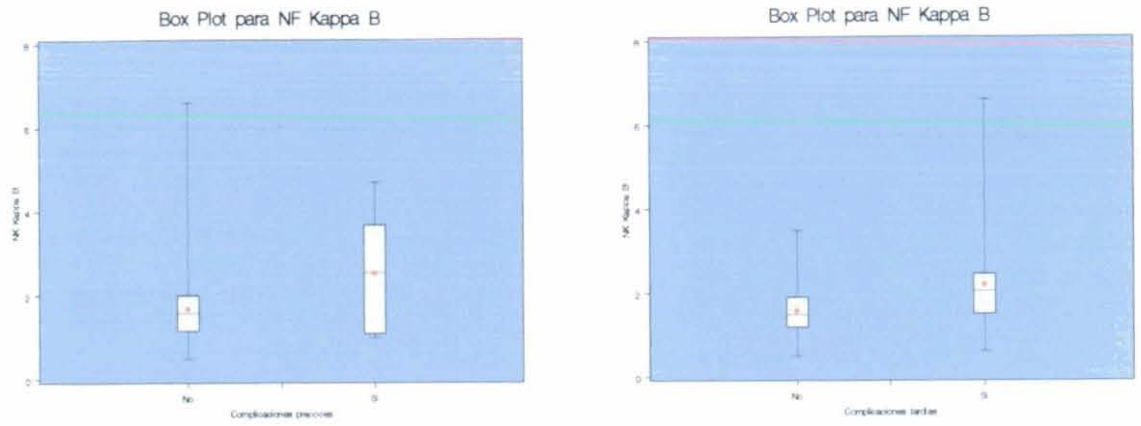
### 5.2.6. Relación de la activación del NF Kappa B con las complicaciones precoces y tardías

Se detectó una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.0018$ ) entre la media de NF Kappa B de los pacientes con complicaciones precoces (2.54 U , DE 1.37 U ; rango de 1 a 4.7 U) y la de los no complicados de forma precoz (1.69 U , DE 0.87 U; rango de 0.5 a 6.6 U), así como entre la media de NF Kappa B de los pacientes con complicaciones tardías (2.2 U , DE 1.22 U ; rango de 0.62 a 6.6 U) y la de los no complicados de forma tardía (1.58U , DE 0.62 U ; rango de 0.5 a 3.5 U) con  $p=0.0038$ . (Tabla 11, Figura 11).

NF Kappa B y Complicaciones Precoces									
NFKB	N	media	d.e.1	min.2	max.3	mediana	IQR 4	I.C. 95 %	
								Inf. 5	Sup. 6
NO	83	1.69	0.87	0.50	6.60	1.59	0.84	1.50	1.88
SI	16	2.54	1.37	1.00	4.70	2.55	2.58	1.87	3.21
NF Kappa B y Complicaciones Tardías									
NFKB	N	media	d.e.1	min.2	max.3	mediana	IQR 4	I.C. 95 %	
								Inf. 5	Sup. 6
NO	59	1.58	0.62	0.50	3.50	1.50	0.70	1.42	1.42
SI	28	2.20	1.22	0.62	6.60	2.05	0.95	1.75	1.75

**Tabla 11 :** Activación del NF Kappa B en pacientes complicados





**Figura 11 :** Diagrama Box-Plot para NF Kappa B y pacientes Complicados y no Complicados de forma Precoz o Tardia

### 5.2.7. Relación entre las variables

Si realizamos modelos logísticos para conocer la relación entre las complicaciones precoces o tardías y el NF Kappa B incluyendo sexo, edad, grupo diagnóstico, diabetes, HTA, tabaquismo, antecedentes de CI y enzimas miocárdicas de necrosis, obtenemos para la relación entre el NF Kappa B y las complicaciones precoces una odds-ratio ajustada de 2.21 (95% intervalo de confianza 1.18-4.12), y para la relación entre el NF Kappa B y las complicaciones tardías una odds-ratio ajustada de 2.83 (95% intervalo de confianza 1.18-6.68).

También se obtiene en el caso de antecedentes de CI y complicaciones tardías una odds-ratio ajustada de 3.57 (95% intervalo de confianza 1.02-12.53). No se encuentran otras relaciones significativas (Tabla 12). Estos hallazgos implican que si se mantienen constantes todas las demás variables predictoras, el aumento de una unidad en los valores de NF Kappa B provoca que la probabilidad de tener complicaciones precoces aumente 2.2 veces y la de tener complicaciones tardías aumente 2.8 veces.

	Complicaciones precoces			Complicaciones tardías		
	OR	I.C. 95 %		OR	I.C. 95 %	
		Inf. 5	Sup. 6		Inf. 5	Sup. 6
Sexo	0.175	0.023	1.319	0.638	0.168	2.431
Edad	0.993	0.927	1.064	0.994	0.939	1.053
Diagnóstico	0.706	0.214	2.337	1.174	0.417	3.310
Diabetes	0.996	0.183	5.410	2.244	0.512	9.844
HTA	1.894	0.420	8.543	0.532	0.135	2.092
Tabaquismo	0.729	0.134	3.953	0.224	0.042	1.196
CI	3.089	0.597	15.990	<b>3.573</b>	<b>1.018</b>	<b>12.536</b>
MB	0.995	0.978	1.012	0.993	0.972	1.015
Troponina	1.101	0.998	1.214	1.099	0.987	1.223
NF Kappa B	<b>2.211</b>	<b>1.186</b>	<b>4.122</b>	<b>2.831</b>	<b>1.178</b>	<b>6.808</b>

**Tabla 12 :** Modelo logístico. Odds Ratio ajustada para complicaciones.

### 5.2.8. Curvas ROC para el NF Kappa B

Definiendo sensibilidad como la proporción de pacientes predichos como complicados por el NF Kappa B en el grupo de los complicados, y la especificidad como proporción de pacientes predichos por NF Kappa B como no complicados en el grupo de los no complicados, estimamos la curva ROC para las complicaciones precoces y tardías.

#### Complicaciones precoces

En el caso de las complicaciones precoces (Figura 12) observamos que el valor máximo entre sensibilidad y especificidad se encuentra en la elipse continua, correspondiendo a un valor de NF Kappa B de 2.9 U. El 9% de los pacientes con valores de NF Kappa B por debajo de 2.9 U tuvieron complicaciones precoces, mientras que los pacientes con valores de NF Kappa B por encima de 2.9 U tuvieron complicaciones precoces en un 62%. Tomando como nueva variable el valor de NF Kappa B de 2.9 U, existen diferencias significativas ( $p < 0.0001$ ) entre valores por encima y por debajo y el hecho de presentar complicaciones precoces. (Tabla 13). La odds-ratio calculada para esta variable definida es de 15.6 (95% intervalo de confianza 4.2-59.2). Esto significa que pacientes con valores de NF Kappa B por encima de 2.9 U presentan 15.6 veces más probabilidad de presentar complicaciones de forma precoz.

Si tomamos un valor de NF Kappa B más sensible, podemos elegir el punto de corte señalado con la elipse discontinua que representa el valor de 1.96 U (Figura 12). Tomando como nueva variable el valor de NF Kappa B de 1.96 U, existen también diferencias significativas ( $p = 0.0069$ ) entre valores por encima y por debajo y el hecho de presentar complicaciones precoces (Tabla 13), presentando una odds-ratio ajustada de 4.35 (95% intervalo de confianza 1.4-13.3). Por tanto pacientes con

valores de NF Kappa B por encima de 1.96U presentan 4.35 veces mas probabilidad de presentar complicaciones de forma precoz.

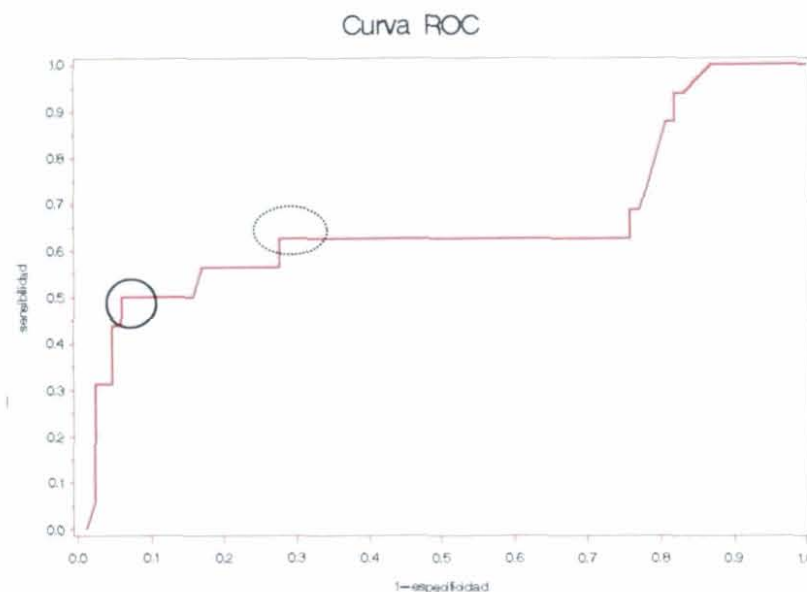


Figura 12 : Curva ROC para NF Kappa B y Complicaciones precoces

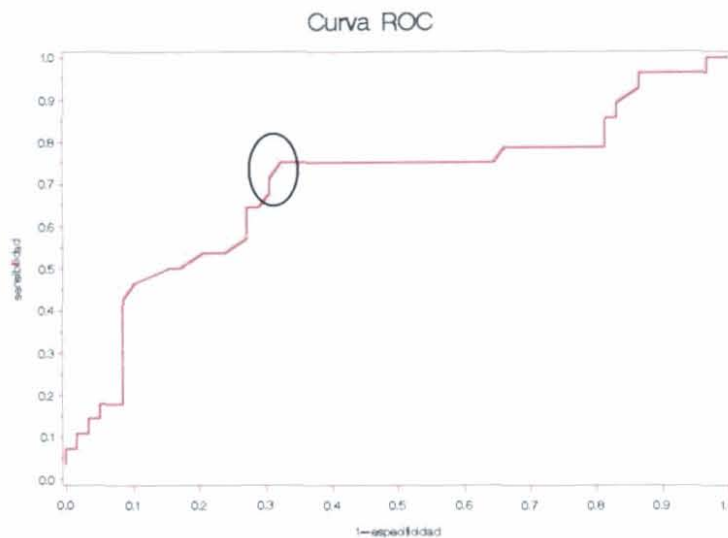
NF Kappa B	Complicaciones Precoces				P-val
	No		Si		
	N	%	N	%	
< 2.9	78	90.70	8	9.30	<i>p</i> <.0001
>= 2.9	5	38.46	8	61.54	
< 1.96	60	90.91	6	9.09	<i>p</i> =0.0069
>= 1.96	23	69.70	10	30.30	

Tabla 13 : Complicaciones precoces y activación del NF Kappa B



Complicaciones tardías

En el caso de las complicaciones tardías estimamos el punto de corte para un valor de NF Kappa B de 1.7 U (Figura 13). Un 15% de los pacientes con valores de NF Kappa B por debajo de 1.7 U tuvieron complicaciones tardías (Tabla 14) frente a un 52% de los pacientes con valores de NF Kappa B por encima de 1.7 U ( $p=0.0002$ ). La odds-ratio estimada es de 6.3 (95% intervalo de confianza 2.3-17.4) lo que significa que los pacientes con valores de NF Kappa B por encima de 1.7 U tienen 6.3 veces más probabilidad de complicarse de forma tardía.



**Figura 13 :** Curva ROC para el NF Kappa B y Complicaciones tardías

NF Kappa B	Complicaciones tardías				P-val
	No		Si		
	N	%	N	%	
< 1.7	40	85.11	7	14.89	$p=0.0002$
$\geq 1.7$	19	47.50	21	52.50	

**Tabla 14 :** Complicaciones tardías y activación del NF Kappa B

### 5.3. Correlación angiográfica de la activación del NF Kappa B

#### 5.3.1. Pacientes seleccionados

De un total de 113 pacientes incluidos en el estudio, se realizó estudio angiográfico a 66 pacientes dentro de la primera semana del ingreso en la Unidad Coronaria del Hospital de La Paz de Madrid con el diagnóstico de SCA. Quince pacientes fueron diagnosticados de AI y 51 de IAM. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado.

#### 5.3.2. Características clínicas de los pacientes

Característica clínica	N (%)
Edad - años	62.24 ±13.39
Género n°(%)	
Hombre	51 (77)
Mujer	15 (23)
Factores de Riesgo -n° (%)	
Hipertensión	31 (47)
Diabetes	16 (24)
Hipercolesterolemia	36 (55)
Hiperuricemia	4 (6)
Tabaquismo	28 (42)
Antecedentes -n°(%)	
CI	19 (29)
IAM	15 (23)
EPOC	6 (9)
Tratamiento previo-n°(%)	
Aspirina	22 (33)
Ticlopidina	1 (2)
Clopidogrel	1 (2)
Betabloqueantes	7 (11)
Nitratos	11 (17)
IECA	12 (18)
Calcioantagonistas	10 (15)
Estatinas	17 (26)
Disfunción VI (FEV1< 50%) -n°(%)	17 (30)
Grado Killip-Kimbal-n°(%)	
I	50 (76)
II	7 (11)
III	6 (9)
IV	3 (5)
Enzimas de necrosis	
CK (U/l)	1134±1720
CK-MB (ng/ml)	58.89±83.55
Troponina I (ng/ml)	5,15±11.14
Grupo Diagnóstico-n°(%)	
AI	15 (23)
IAMSEST	25 (36)
IAMCEST	26 (39)

**Tabla 15 :** Características clínicas de los pacientes con angiografía

### 5.3.3. Características angiográficas de los pacientes

Característica angiográfica	N (%)
Edad - años	62.24 ±13.39
Angiografía	
Vessel score (n)	1.41±1.15
Stenosis score (unidades)	5.53±3.69
Extension score (%)	6.43±5.48
Lesiones lisas n (%)	
0	15 (23)
1	21 (32)
2	17 (26)
3	8 (12)
4	2 (3)
5	3 (5)
Lesiones complejas n(%)	
0	27 (42)
1	22 (34)
2	13 (20)
3	3 (5)
4	0
5	0
Grado de trombo (unidades)	
0	34 (54)
1	7 (11)
2	4 (6)
3	5 (8)
4	13 (21)

*Tabla 16 : Características angiográficas de los pacientes*

### 5.3.4. Correlación de la activación del NF Kappa B con la extensión angiográfica de la enfermedad coronaria

La activación de NF Kappa B no se relacionó con la extensión de la enfermedad aterosclerótica medida a través de los índices vessel score, stenosis score y extension score (Tabla 17).

	Correlación	p
Vessel score	0.13865	0.2669
Stenosis score	0.15487	0.2144
Extensión score	0.21667	0.0806

*Tabla 17 : Correlación entre el NF Kappa B y los índices de extensión según el Score de Sullivan*

### 5.3.5. Correlación de la activación del NF Kappa B con la actividad angiográfica de la enfermedad coronaria

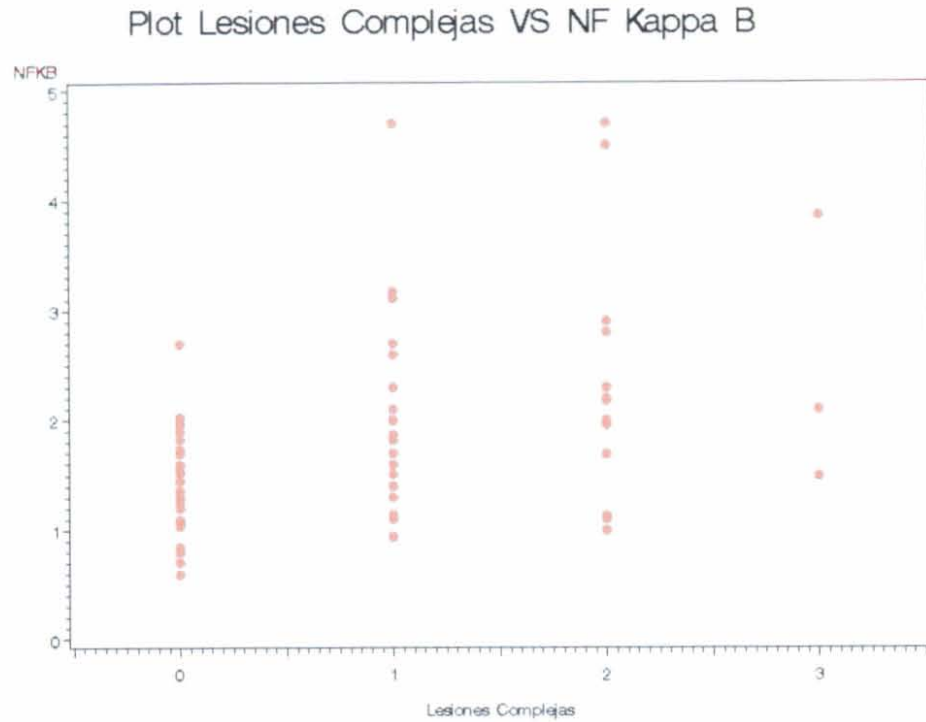
La traducción angiográfica de la actividad de la enfermedad aterosclerótica es la presencia de lesiones complejas en el cateterismo cardiaco.

El análisis univariante demuestra que la activación del NF Kappa B se relacionan con la presencia de lesiones angiográficas complejas ( $r=0.44$ ,  $p=0.0003$ ) tal como se muestra en el gráfico . El sexo varón ( $p=0.0173$ ), la administración de estatinas ( $p=0.0183$ ), los índices vessel score ( $r=0.56$ ,  $p<0.0001$ ), stenosis score ( $r=0.53$ ,  $p<0.0001$ ) y extension score ( $r=0.36$ ,  $p<0.0001$ ) también se relacionan con el número de lesiones complejas (Tabla 18). Existe una tendencia no significativa de los pacientes diabéticos y con los antecedentes de EPOC, CI crónica e IAM previo a presentar mayor número de lesiones complejas. Los pacientes con menos del 50% de fracción de eyección ventricular izquierda, aquellos con grados III y IV de la clasificación de Killip Kimbal y el grupo diagnóstico de IAM con elevación del segmento ST, tienen una clara tendencia no significativa a presentar mayor número de lesiones complejas.

		P
<b>Sexo</b>	Varón: $1 \pm 0.86$ lesiones	= <b>0.0173</b>
	Mujer: $0.47 \pm 0.92$ lesiones	
<b>Estatinas</b>	SI: $1 \pm 0.86$ lesiones	= <b>0.0183</b>
	NO: $0.47 \pm 0.92$ lesiones	
<b>Vessel score</b>	$r = 0.56$	< <b>0.0001</b>
<b>Stenosis score</b>	$r = 0.53$	< <b>0.0001</b>
<b>Extension score</b>	$r = 0.36$	< <b>0.0001</b>
<b>NF Kappa B</b>	$r = 0.44$	= <b>0.0003</b>

*Tabla 18 : Análisis Univariante. Lesiones complejas*





**Figura 14 :** Box Plot de las Lesiones complejas y NF Kappa B

No se encontró relación entre la activación de NF Kappa B y la presencia de lesiones lisas en el cateterismo. Sin embargo si se encontró relación estadísticamente significativa con el grado de trombo angiográfico ( $r=0.54$ ,  $p<0.0001$ ) que expresa precisamente la tendencia trombogénica de las lesiones complejas (Tabla 19).

	Correlación	p
Lesiones lisas	-0.18141	0.1449
Lesiones complejas	<b>0.43850</b>	<b>0.0003</b>
Grado de trombo	<b>0.54292</b>	<b>&lt; 0.0001</b>

**Tabla 19 :** Correlación entre NF Kappa B, los índices de lesiones y grado de trombo

### 5.3.6. Relación entre las variables

Realizando un análisis de regresión logística que incluya los índices de cateterismo y todas las variables relacionadas con la presencia de lesiones complejas en el análisis univariante, se mantienen como predictores de riesgo independiente la activación de NF Kappa B, el índice extension score y el sexo varón (Tabla 20). Para el NF Kappa B obtenemos una odds ratio ajustada de 4.55 (95% intervalo de confianza 1.340-15.452). Se puede afirmar que si se mantienen constantes todas las demás variables predictoras, el aumento de una unidad de NF Kappa B provoca que la probabilidad de tener lesiones complejas aumente al menos un 34%.

	OR	Lesiones complejas	
		I.C. 95 %	
		Inf. 5	Sup. 6
Sexo varón	<i>0.141</i>	<i>0.023</i>	<i>0.862</i>
Estatinas	1.541	0.262	9.053
Extensión score	<i>1.303</i>	<i>1.052</i>	<i>1.613</i>
NF Kappa B	<i>4.550</i>	<i>1.340</i>	<i>15.452</i>

*Tabla 20 : Modelo logístico. Odds Ratio ajustada para lesiones complejas.*

## **6. DISCUSIÓN**

Este trabajo evalúa por primera vez el valor pronóstico a corto y medio plazo de la activación en células mononucleares de sangre periférica del NF Kappa B, en los pacientes con SCA.

A pesar de los progresos realizados en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad coronaria, y del mejor control de los factores de riesgo vascular clásicos, aún no es posible identificar a priori que pacientes tienen mayor riesgo de sufrir un nuevo SCA. Esta limitación puede explicarse, en parte, por la falta de un conocimiento completo de todos los mecanismos que subyacen a la enfermedad coronaria.

La participación de los mecanismos inflamatorios en la patogenia de la aterosclerosis y en el desencadenamiento de los SCA ha sido claramente demostrada a lo largo de los últimos años (18, 59, 64-66, 94, 129, 130, 172, 182-205). Varias moléculas que participan en la cascada inflamatoria tienen valor pronóstico tras un evento coronario, pero la más estudiada ha sido la PCR. Es un marcador estable de inflamación que determina un peor pronóstico clínico a corto, medio y largo plazo (57, 67, 106, 114, 203, 206-218), tanto en pacientes sanos, con CI crónica o con un SCA. Por ello es el único marcador inflamatorio incorporado en la estratificación del riesgo tras un SCA (219).

La relación entre CI e inflamación se sitúa en varios escenarios que completan la secuencia de la enfermedad coronaria: el inicio y la progresión de la aterosclerosis, la inestabilidad de la placa ateromatosa que desencadena el SCA y la lesión secundaria por isquemia-reperfusión que amplifica la cascada inflamatoria tras el evento coronario inicial (68).

La activación del NF Kappa B parece estar relacionada con estas tres fases de la CI (143, 159, 160, 170, 220-234). Esta implicado en numerosos pasos de la patogenia de la aterosclerosis (143), pues la activación de células de la cascada



inflamatoria depende de citoquinas inducidas por el NF Kappa B activado. Ha sido descrito en la placa inestable tras un SCA pero no en placas estables (235), estando implicado en la síntesis de metaloproteinasas que degradan la matriz extracelular favoreciendo la rotura de la cápsula fibrosa. El papel de la activación del NF Kappa B se refuerza tras la demostración de que esta activado en células mononucleares de sangre periférica durante la AI (71). Finalmente, se ha comprobado que el bloqueo del NF Kappa B durante la reperfusión de un IAM disminuye el tamaño del infarto (159-164), completando la participación de esta molécula a la hora de definir el pronóstico de un. Es una molécula clave de la respuesta inflamatoria al actuar estimulando la síntesis de numerosas citoquinas, factores de crecimiento, enzimas y otras sustancias que modulan dicha respuesta (220, 236, 237).

El sustrato histológico de los SCA es con mayor frecuencia una placa inestable caracterizada por la presencia de infiltrado inflamatorio y por la rotura de la cápsula fibrosa. El equivalente angiográfico de la placa inestable es la lesión compleja. La incidencia de estas lesiones en las arterias responsables de los SCA es del 70% (45). La lesión compleja es más trombogénica que la lisa (49) y se relacionaron una progresión rápida de la enfermedad coronaria y un peor pronóstico.

Basándonos en estos datos planteamos la hipótesis de que una mayor activación de NF Kappa B durante un SCA implica un peor pronóstico. Para definir mejor el significado de esta activación, pretendemos al mismo tiempo evaluar si el NF Kappa B activado durante los SCA tiene más relación con la extensión de la enfermedad aterosclerótica coronaria o con la inestabilidad de las placas ateromatosas que favorecen los SCA. Para ello hemos relacionado la activación del NF Kappa B con el número de lesiones angiográficas complejas y con los parámetros que definen la extensión de la enfermedad coronaria. Una mayor relación con la extensión de las lesiones estables significa que se trataría más de un marcador de inflamación crónica implicado sobre todo en la progresión de la aterosclerosis. Por el contrario, una mayor relación con las lesiones complejas

demonstraría su valor como marcador de actividad de la enfermedad coronaria (83), reforzando la hipótesis de que su activación es transitoria durante los SCA. Un marcador de actividad de la enfermedad coronaria elevado, justificaría un peor pronóstico a corto plazo por la mayor probabilidad de encontrar múltiples placas inestables durante un SCA. Una actividad inflamatoria incrementada en el futuro debido por ejemplo a un mal control de los factores de riesgo vascular, a un estímulo infeccioso o a cualquier otro motivo, repetiría el proceso y podría conducir a un peor pronóstico a medio y largo plazo.

### **6.1. Pacientes seleccionados**

De un total de 113 pacientes, se completó un seguimiento definitivo en 99 (88%) dentro del primer mes y en 87 (77%) en los dos primeros años. Estos suponen un 10% anual de pérdidas de seguimiento similar al de otros estudios prospectivos similares. En el estudio GRACE se realizó seguimiento a seis meses de 24.055 pacientes, produciéndose una pérdida del 17.5% de los mismos, sin que se encontraran diferencias significativas entre el grupo de pacientes con seguimiento completo y en el que no se completó.

A criterio de los Facultativo responsables se realizó estudio angiográfico a 66 pacientes. No se hallaron diferencias significativas en cuanto a grupo diagnóstico, antecedentes, tratamiento farmacológico previo, grado de Killip Kimbal, disfunción ventricular, marcadores de necrosis y activación de NF kappa B entre estos pacientes y la muestra total. Asumimos pues que se trata de una muestra de similares características a pesar del sesgo producido por la indicación o no de la realización del estudio angiográfico.

## 6.2. Activación de NF Kappa B y valor pronóstico asociado según las características de la muestra estudiada

Fernando Arós y cols. en representación del grupo de Registro de Infartos de la Sección de Cardiopatía Isquémica y Unidades Coronarias de la Sociedad Española de Cardiología (238) ha recogido datos clínicos de 28.357 pacientes ingresados en 31 centros hospitalarios. Las características clínicas al ingreso no difieren de las descritas en los pacientes de nuestro estudio. Podemos afirmar por tanto que la muestra es representativa de los pacientes que habitualmente ingresan en Unidades Coronarias de hospitales españoles.

Debemos señalar que en este estudio no disponemos de los datos sobre el correcto control de los factores de riesgo vascular durante el seguimiento, por lo que el valor pronóstico obtenido se limita al antecedente. Tampoco se han registrado los datos de las modificaciones terapéuticas a lo largo de los dos años ni de su grado de cumplimiento por lo que estas variables no pueden ser incorporadas a la discusión.

### 6.2.1. Edad y sexo

El estudio GRACE ha demostrado el valor pronóstico independiente de la edad en los primeros seis meses posteriores a un SCA, con una odds ratio para mayores de 75 años de 8.9. El paciente anciano con factores de riesgo vascular, especialmente la diabetes mellitus, presenta mayor producción de radicales oxidantes intracelulares, lo que podría suponer una mayor activación del NF Kappa B (239-242). La PCR persiste elevada manteniendo su valor pronóstico negativo en pacientes ancianos (211, 243).

En el presente trabajo no hemos encontrado correlación significativa entre la edad y la activación de NF Kappa B por lo que parece que en el contexto de un



SCA, los fenómenos oxidativos aumentados propios de la edad no participan de forma notable en la activación de dicho factor. Conviene señalar sin embargo que tan sólo diez pacientes de nuestra muestra superaban los 75 años, lo que hace difícil encontrar diferencias estadísticas en los valores del NF Kappa B que pudieran explicarse por una edad avanzada. La edad media de los pacientes en nuestro estudio fue de tres a cuatro años superior en los pacientes con SCA complicado de forma tardía frente a los no complicados, sin detectarse significación estadística por el escaso número de pacientes.

Algunos estudios han descrito en la literatura el valor pronóstico negativo del sexo masculino tras un SCA (244, 245) aunque este hecho no ha sido corroborado en otros (246, 247). Así mismo se han descrito diferencias en el perfil de los marcadores inflamatorios en función del género, favoreciendo el sexo femenino la mayor concentración de PCR al ingreso por un SCA (248). En el caso específico del NF Kappa B ha sido recientemente descrita una asociación entre la presencia de andrógenos y la activación del NF Kappa B (249) que podría justificar en parte el peor pronóstico de estos pacientes en las grandes series descritas en la literatura. En nuestro estudio encontramos una tendencia no significativa hacia una mayor activación del NF Kappa B en varones frente a las mujeres (1.86 U vs 1.71 U). Aquellos, por otra parte, presentaban significativamente un mayor número de lesiones complejas ( $p=0.0173$ ) en la angiografía coronaria que éstas. A pesar de esto último, tampoco apreciamos relaciones significativas en cuanto a las complicaciones, posiblemente debido al tamaño muestral.



### 6.2.2. Factores de riesgo cardiovascular

- Hipertensión arterial:

La HTA es un factor de riesgo primordial con implicaciones pronósticas tanto en prevención primaria como secundaria. Señalamos que el porcentaje de hipertensos de nuestro estudio se eleva al 50%, superior al descrito en otras series (30%).

En este caso no hemos encontrado relación alguna entre el hecho de ser hipertenso y la activación de NF Kappa B, las complicaciones o la presencia de lesiones complejas. Este hecho probablemente tenga relación con el grado de concienciación de los profesionales sanitarios y el importante arsenal terapéutico existente, lo que facilita un buen control de este factor de riesgo tanto en prevención primaria como secundaria.

- Diabetes mellitus:

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica con una afectación predominante sobre el sistema cardiovascular (250). La CI es la principal causa de muerte de los pacientes con diabetes (251), hasta el punto de presentar un riesgo similar a los pacientes coronarios (252). La PCR, el fibrinógeno, la Proteína Sérica A-amiloide y diversas interleuquinas, son mejores predictores de riesgo coronario en el subgrupo de pacientes diabéticos (216, 253-256). Estudios epidemiológicos han demostrado que estos marcadores inflamatorios se asocian con el síndrome de resistencia a la insulina (o síndrome X) y con los marcadores séricos de disfunción endotelial, lo que implica una pérdida de la función normal de la pared vascular, que adquiere propiedades aterotrombóticas (257, 258). El paciente diabético presenta además un mayor estrés oxidativo, que es un estímulo para la activación de NF

Kappa B. El déficit de glutathion intracelular es un buen marcador del estrés oxidativo y se ha demostrado su relación con la activación de NF Kappa B en los pacientes diabéticos tipo 2 (239). Un estado inflamatorio crónico subclínico parece ser una de las causas de la aterosclerosis acelerada que presentan los pacientes diabéticos y explicaría la similitud en su riesgo coronario con los pacientes no diabéticos ya diagnosticados de CI (252). Además, ha sido demostrado que en el paciente diabético la aterosclerosis coronaria es más extensa, la placa de ateroma tiene más contenido lipídico, una mayor infiltración macrofágica y resulta más trombogénica (259).

No hemos encontrado diferencias en la activación de NF Kappa B al ingreso, entre los pacientes diabéticos y los no diabéticos. Sin embargo, para un porcentaje global de diabéticos en este estudio del 29%, hasta un 40% de los pacientes complicados de forma tardía eran diabéticos aunque no se detectaron diferencias significativas. Los pacientes complicados de forma tardía vieron incrementada la activación de NF Kappa B desde  $2 \text{ U} \pm 0.7 \text{ U}$  hasta  $2.4 \text{ U} \pm 1.8 \text{ U}$  por el hecho de ser diabéticos, sin que esta diferencia resultara estadísticamente significativa. Podría especularse con la posible relación entre la mayor activación del NF kappa B y el mayor porcentaje de diabéticos que se complican, pero el escaso número de pacientes diabéticos complicados ( $n=11$ ) no ha permitido probablemente obtener resultados más contundentes. No obstante existen estudios amplios y recientes donde tampoco ha podido demostrarse el valor pronóstico al año de la diabetes en pacientes diagnosticados de IAM (260). Tal vez el tratamiento enérgico que reciben estos pacientes desde hace algunos años por la mayor atención que ha recibido el peor pronóstico vascular de la diabetes, especialmente en prevención secundaria, explique en gran parte este hecho. Especialmente en estos pacientes, es probable que el tratamiento antioxidante suponga un beneficio añadido.

En la valoración angiográfica de 16 pacientes con diabetes, encontramos una tendencia no significativa a presentar mayor extensión y actividad de la enfermedad coronaria, hallazgos concordantes con los datos recién expuestos.

- Hipercolesterolemia:

La oxidación o glicación de las moléculas de LDL colesterol es uno de los procesos implicados en el inicio de la placa de ateroma. La hipercolesterolemia conduce a una disminución de las concentraciones endoteliales de óxido nítrico iniciando el fenómeno de disfunción endotelial. La respuesta a esta agresión supone la base fisiopatológica más aceptada en el momento actual (18, 66, 190, 261) que es, básicamente, una respuesta inflamatoria fibroproliferativa clásica. El NF Kappa B juega un papel esencial en la coordinación de fenómenos inflamatorios que inician la lesión ateromatosa. Recientemente se ha implicado de forma experimental a este factor en la disfunción endotelial relacionada con el descenso de óxido nítrico en respuesta a la hipercolesterolemia inducida (262). La traducción clínica de la relación entre hipercolesterolemia e inflamación ha quedado patente por la disminución de los marcadores inflamatorios en los estudios donde se ha evaluado el tratamiento con estatinas (263-268).

No encontramos diferencias entre los pacientes hipercolesterolémicos y los que no lo eran, ni tampoco en cuanto al tratamiento con estatinas, cualquiera que fuese su indicación. De los 55 pacientes hipercolesterolémicos, 24 de ellos (el 47%) estaban en tratamiento con estatinas, lo que puede haber afectado a los resultados esperados.



- Hiperuricemia

Al haber sólo cuatro pacientes diagnosticados de hiperuricemia en esta serie, no ha sido posible extraer conclusiones relevantes. Ningún paciente con hiperuricemia se complicó durante el seguimiento.

### **6.2.3. Antecedentes médicos de interés**

Distintos estudios han relacionado diferentes niveles de activación del NF Kappa B en los pacientes fumadores o con antecedentes de EPOC (269-273). La mayor producción de radicales oxidantes podría ser uno de los mecanismos implicados. Shen y cols. (273) describió en 1996 que los fumadores presentaban mayor activación de moléculas de adhesión intercelular que favorecen la adherencia y migración de monocitos a través del endotelio y postuló además que en este fenómeno participa la activación de NF Kappa B. Otros autores no comparten esta hipótesis (274). Desde entonces existe extensa bibliografía relacionando el tabaquismo con las enfermedades pulmonares (220, 275-282).

En nuestro estudio encontramos que la activación de NF Kappa B es significativamente mayor en los pacientes fumadores que en los no fumadores ( $2.1 \text{ U} \pm 0.97 \text{ U}$  vs  $1.67 \text{ U} \pm 0.95 \text{ U}$  ;  $p=0.047$ ), manteniéndose la significación en los pacientes con EPOC ( $2.38 \text{ U} \pm 1.78 \text{ U}$  vs  $1.76 \text{ U} \pm 0.84 \text{ U}$  ;  $p=0.035$ ). De forma paralela, el antecedente de EPOC en el análisis univariante está significativamente asociado a un peor pronóstico a largo plazo ( $p=0.0012$ ). En el análisis angiográfico, a pesar de no encontrar diferencias significativas posiblemente porque sólo existen seis pacientes analizados, los pacientes EPOC tienen la media más alta de lesiones angiográficas complejas, por encima de los pacientes con antecedentes de CI, IAM, diabetes y el resto de factores de riesgo.



Observamos, al igual que en estudios previos, una mayor activación del NF kappa B en los pacientes con EPOC que se traduce en mayor cantidad de lesiones angiográficas complejas lo que posiblemente colabore al peor pronóstico demostrado a largo plazo. Al realizar el análisis multivariante se pierde el valor pronóstico independiente del tabaquismo, hecho que coincide con el de otras largas series de pacientes con seguimiento similar (260). Es también interesante el hecho de que el único estudio realizado en pacientes con AI para valorar la activación de NF Kappa B (71) no halla considerado el porcentaje de pacientes fumadores de la muestra en sus análisis.

#### **6.2.4. Tratamiento farmacológico previo**

Los pacientes que tomaban aspirina y nitratos presentaron mayor mortalidad a largo plazo, posiblemente por el hecho de que aquellos están diagnosticados de CI crónica, un obvio factor de mal pronóstico a largo plazo.

#### **6.2.5. Grado de Killip-Kimbal**

El grado de Killip-Kimbal ha sido un marcador de peor pronóstico relacionado con la disfunción ventricular. En nuestro estudio, tan sólo 7 pacientes complicados presentaron grados de Killip Kimbal III o IV, por lo que no se han podido demostrar diferencias significativas.

#### **6.2.6. Disfunción ventricular izquierda**

La función ventricular izquierda es un sólido marcador pronóstico en los pacientes con CI (283). A pesar de ello, recientes guías de práctica clínica están

relegando este parámetro por el empuje de los nuevos y sensibles marcadores de necrosis miocárdica como la troponina (2).

Vicent Bodí y cols. (260) han vuelto a demostrar en una reciente serie el valor pronóstico negativo de la disfunción ventricular (FEVI menor del 50%) a lo largo de seis meses de seguimiento. El principal factor limitante del estudio, como bien señalaba el autor, es que la medida de la función ventricular en la estratificación de riesgo antes del alta hospitalaria no se realizó de forma estándar, por lo que existe el posible sesgo de que se haya medido más a los pacientes de mayor riesgo.

En nuestro estudio la FEVI fue medida en el 76% de los pacientes. Tan sólo 10 pacientes que presentaron complicaciones tardías asociaban FEVI menor del 50%. La presencia de algún grado de disfunción (FEVI < 50%) se asoció a una clara tendencia, no estadísticamente significativa, a que aparecieran complicaciones a largo plazo. Considerando una cifra de FEVI menor del 35%, de igual modo, obtenemos resultados próximos a la significación estadística ( $p=0.08$ ).

Más allá del nexo común con la CI, no existe otra aparente relación entre la disfunción ventricular y los parámetros inflamatorios o la activación del NF Kappa B.

#### **6.2.7. Activación del NF Kappa B en los distintos grupos diagnósticos y su relación con la necrosis miocárdica**

No se han encontrado diferencias significativas en la activación de NF Kappa B entre los tres grupos diagnósticos definidos en el estudio ni con los parámetros de necrosis miocárdica.

La CI aguda esta constituida, en cada paciente, por la suma de un heterogéneo conjunto de elementos, tales como la participación de los factores de riesgo vascular, el grado de extensión y gravedad de las lesiones coronarias previas, la trombogenicidad, el componente vasoespástico y los mecanismos inflamatorios. La diferenciación clínica en distintos síndromes tiene implicaciones terapéuticas y pronósticas, pero no supone gran diferencia desde el punto de vista fisiopatológico. Por ello, las placas inestables, tanto en pacientes con AI como en aquellos con IAM, están representadas por lesiones complejas (43, 284-289). En el presente estudio existe una ligera tendencia a que los pacientes con IAMCEST presenten mayor número de lesiones complejas, pero no alcanzó la significación estadística. Obviamente estos pacientes presentaron un significativo mayor grado de trombosis angiográfica que se tradujo electrocardiográficamente por el ascenso del segmento ST debido a obstrucción luminal extensa, hecho que define a esta forma de SCA. Tampoco encontramos diferencias significativas en la activación del NF Kappa B al comparar los tres grupos diagnósticos entre sí.

Por definición, el grado de necrosis es diferente en cada grupo, porque ésta se relaciona directamente con la duración de la isquemia. Ambos, isquemia y necrosis, son importantes estímulos de la inflamación. Numerosos estudios avalan el valor pronóstico de los marcadores más sensibles de necrosis miocárdica (5, 8, 290-292). Sin embargo nuestro estudio no ha sido capaz de poner de manifiesto dicho valor, debido al diseño metodológico del trabajo. De hecho, no era un objetivo primario del estudio determinar el valor pronóstico de los de necrosis, porque los valores reseñados de CK-MB y troponina I no corresponden al pico máximo (que es el avalado por la literatura) sino a una determinación precoz tras el SCA, coincidente con el análisis de NF Kappa B. Por dicho motivo, pacientes con SCACEST que tenían importantes lesiones angiográficas complejas y mal pronóstico a medio plazo, presentaron valores de troponina I inferiores 1 ng/ml al realizar la determinación precozmente minutos después de su llegada al hospital,



teniendo aún dolor isquémico. Tales pacientes podrían alcanzar un pico máximo de troponina superior a 30 ng/ml.

En nuestro estudio la activación del NF Kappa B no ha presentado correlación significativa con los parámetros biológicos de necrosis miocárdica determinados durante la misma venopunción. Esta observación no apoya una relación de causa-efecto entre la necrosis y la activación del factor. La isquemia miocárdica en curso durante el SCA es uno de los estímulos más conocidos del NF Kappa B a través de la producción de radicales oxidantes intracelulares (147-153). La modulación que realiza el NF Kappa B de la respuesta inflamatoria asociada a los fenómenos isquémicos es uno de los aspectos más interesantes de ésta molécula (159-164, 166-168). Este aspecto diferencia claramente al NF Kappa B del resto de moléculas que participan en la inflamación, pues es crucial en la repercusión de la isquemia al modular la respuesta inflamatoria, posibilitando que la actividad del árbol coronario se mantenga en el tiempo. El valor pronóstico encontrado en este estudio, tendrá necesariamente relación, al menos en parte, con este hecho.

### **6.3. Relación entre la activación de NF Kappa B y las características angiográficas**

En nuestro estudio ha sido detectado una relación entre la activación de NF Kappa B y la presencia de lesiones complejas con una odds ratio ajustada de 4.55 (95% intervalo de confianza 1.340-15.452).

Numerosos estudios patológicos han descrito la presencia de múltiples placas de ateroma inestables en los pacientes con SCA (72-78). La presencia de lesiones angiográficas complejas es la característica más importante de los pacientes con SCA (43, 83, 179, 180, 293-301). Estas lesiones complejas se correlacionan con las características histopatológicas de la placa inestable, con su fisura y trombosis (295,



296, 302), así como con la presencia de inflamación activa en zonas de la cápsula fibrosa que circundan el lugar de la rotura (127, 202, 303). Las lesiones angiográficas complejas progresan con rapidez (50) e implican peor pronóstico clínico (295), tanto en los síndromes inestables como en la angina estable (50, 51, 180). Esta rápida progresión de las lesiones complejas, acompañada de peor pronóstico clínico, define el concepto de actividad o inestabilidad de la enfermedad coronaria.

La idea de que la inestabilidad de las lesiones coronarias durante los SCA es multifocal, esta sustentado también en análisis angiográficos seriados. Guazzi y cols. (294) mostraron que si se realizan angiografías seriadas durante el primer mes después de un IAM, se puede observar una progresión radiológica de la enfermedad debido a una gran actividad, no sólo en la propia lesión responsable del IAM, sino también, y de forma multifocal, en todo el árbol coronario. Este fenómeno no se observa en pacientes con angor estable, que presentan una lenta evolución de las lesiones angiográficas (297). Las observaciones clínicas sugieren que un proceso inflamatorio sistémico sostiene la inestabilidad de la placa. Se sabe que los pacientes con SCA tienen marcadores séricos inflamatorios elevados y que los tratamientos hipolipemiantes y antiinflamatorios por vía oral tienen efectos positivos sobre la estabilización de las placas (108, 133). Estos hechos sostienen la teoría de que la enfermedad coronaria inestable, responsable de los SCA, es un proceso multifocal influenciado por factores sistémicos (304), predominantemente de naturaleza *inflamatoria*. Estudios de correlación angiográfica con distintas moléculas inflamatorias han aportado solidez a esta idea.

García-Moll y cols. (83) han descrito, en pacientes con AI clase IIIb de Braunwald, una relación positiva entre la neopterinina plasmática, una metaloproteínasa implicada en la fisura de la cápsula fibrosa, y la cuantía de las lesiones angiográficas complejas.

Recientemente Arroyo-Espliguero y cols. (82) han analizado angiográficamente a 125 pacientes con SCASEST y a 700 pacientes con angina estable, demostrando que la elevación de la PCR ultrasensible durante el SCA, se correlaciona con el número de lesiones complejas ( $r=0.45$ ,  $p=0.01$ ) y con un peor pronóstico al año de seguimiento. Es el primer estudio que ha evaluado la PCR como marcador de actividad coronaria y no sólo como predictor de riesgo. La participación patogénica demostrada de la PCR en la progresión de la aterotrombosis (98-100) y en la inestabilidad de la placa (101), hacen plausibles estas conclusiones.

Una importante limitación de estos estudios es que no se ha hecho referencia a los valores de marcadores de necrosis miocárdica, a pesar de que expresamente se reconoce que los pacientes pueden tenerlos elevados. La necrosis miocárdica, potente estímulo inflamatorio, podría comportarse como un factor de confusión a la hora de interpretar los niveles de la Neopterina y de la PCR. En nuestro estudio incluimos pacientes con distintos SCA, demostrando la ausencia de relación entre el NF Kappa B y los parámetros de necrosis, lo que refuerza el valor del NF Kappa B como marcador de actividad.

En el presente estudio confirmamos que este proceso inflamatorio sistémico esta mediado al menos en parte por la activación del NF Kappa B. A diferencia de otros marcadores inflamatorios, la activación del NF Kappa B representa una pieza clave en la patogenia de la progresión de la aterosclerosis y en la rotura de la placa inestable. La activación de NF Kappa B se produce en respuesta a múltiples estímulos implicados en la patogenia de la enfermedad isquémica coronaria y su estímulo no es un simple marcador de riesgo sino un indicador de actividad implicado en la patogenia de los SCA. Así pues, la complejidad de realizar estudios angiográficos seriados hace que sea especialmente interesante contar con marcadores biológicos de actividad de la enfermedad coronaria.



#### 6.4. Valor pronóstico independiente de la activación de NF Kappa B

Después de un SCA, a pesar de controlar correctamente los factores de riesgo vascular clásicos y de haber perfeccionado las técnicas de intervencionismo coronario con fines diagnósticos y terapéuticos, aún no es posible saber con seguridad que pacientes pueden presentar un nuevo episodio coronario en el futuro (37). Los avances en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad coronaria y en el papel que juega la inflamación están ayudando a mejorar la estratificación de riesgo tras un evento coronario (66, 194, 195, 305-308).

El NF Kappa B desempeña un papel clave en la progresión de la aterosclerosis y en la inestabilidad que desencadena los SCA mediante la traducción de los distintos estímulos patogénicos a la expresión de genes que promueven una mayor activación y reclutamiento de células inflamatorias. El mecanismo común a los distintos estímulos patogénicos parece ser el estrés oxidativo intracelular (147-153). La repercusión clínica de la activación de NF Kappa B sobre el corazón tiene un doble carácter. Produce un efecto deletéreo ante situaciones de isquemia y posterior reperfusión, mientras que ejerce protección cuando se producen pequeños episodios isquémicos que preceden a una isquemia prolongada (fenómeno de preconditionamiento) (159-164, 166-168). La participación de este fenómeno en el pronóstico de los pacientes con SCA aún no ha sido evaluada.

Como es sabido, la inflamación juega un papel esencial en la inestabilidad de la placa de ateroma. El NF Kappa B se encuentra en la placa ateromatosa que desencadena un SCA y no en las lesiones subyacentes a una angina estable (235). El NF Kappa B está también muy activado en células mononucleares de sangre periférica en los pacientes con SCA frente a los pacientes con angina estable, en los que prácticamente no existe activación (71). Estos hechos sugieren su papel en la inestabilidad de los SCA. Nuestro estudio es el primero que ha evaluado el valor pronóstico del NF Kappa B a corto y medio plazo en los SCA.

Nuestros resultados muestran que la actividad del NF Kappa B determinada al ingreso en los pacientes que no experimentan complicaciones en ningún momento ( $1.5 \text{ U} \pm 0.5 \text{ U}$ ) es significativamente inferior a la de los pacientes que se complicaron alguna vez ( $2.3 \text{ U} \pm 1.3 \text{ U}$  ;  $p=0.005$ ). Sin embargo no sería correcto quizás considerar similares a una complicación que se presenta durante el ingreso hospitalario y a la aparecida un año después. La primera sería fruto posiblemente de la actividad y/o inestabilidad presentes en todo el árbol coronario durante un SCA, facilitando la aparición de nueva clínica porque los fenómenos inflamatorios aún no han cesado (294, 304). La segunda derivaría probablemente de la presencia adicional de los mecanismos de aterosclerosis acelerada. Maseri y cols. han postulado la hipótesis de que un estímulo inflamatorio crónico pero oscilante, justificaría ambos tipos de complicaciones (68).

Por este motivo, y a pesar de perder potencia estadística, hemos analizado de forma independiente las complicaciones dentro del primer mes tras el SCA y las posteriores hasta los dos años.

#### **6.4.1. Valor pronóstico del NF Kappa B a corto plazo**

Nuestro estudio ha mostrado en un modelo de regresión logística que durante un SCA, por cada incremento de una unidad en la activación del NF Kappa B, aumenta el riesgo de padecer complicación durante el primer mes tras el SCA en 2.2 veces, siendo éste el único predictor de riesgo independiente. Es más, los pacientes que tenían valores de NF Kappa B superiores a 2.9 U, tenían 15.6 veces más riesgo de complicarse de forma precoz.

Tal y como mostraron los resultados que dieron lugar al TIMI Risk Score (25), podemos afirmar que existen características clínicas, electrocardiográficas, angiográficas y biológicas que determinan el pronóstico en los 30 días siguientes a



un SCA. No obstante, debido al escaso número de pacientes que se complicaron de forma precoz (n=16) en nuestro estudio, no pudimos encontrar diferencias significativas a corto plazo en función de las características de los pacientes.

A pesar de la extensa evidencia que relaciona la inflamación con la actividad de la enfermedad coronaria y la inestabilidad de las placas de aterosclerosis que predispone a los SCA, aún no se han incluido parámetros inflamatorios en la valoración del riesgo a corto plazo tras un SCA.

En 1994, Liuzzo y cols. (67) señalaron que pacientes ingresados con AI, troponinas normales y valores al ingreso de PCR  $> 0.3$  mg/dl, presentaban una sensibilidad del 90% y una especificidad del 83% de padecer un nuevo evento coronario mayor durante la hospitalización. La sensibilidad se incrementaba al 100% con valores de PCR mayores de 1 mg/dl. Examinando distintos puntos de corte de PCR, e incluyendo pacientes con AI e IAMSEST, estudios posteriores mostraron datos similares (309, 310). Por su parte, Chew y cols. (311) demostraron que la elevación de la PCR incrementaba significativamente la probabilidad de tener que efectuar una angioplastia percutánea en los 30 días siguientes a un SCA.

Otros autores (206), sin embargo, dan más valor predictor a la PCR como factor pronóstico a medio plazo, al ser mejor marcador del estímulo inflamatorio crónico frente al que causa la inestabilidad durante el SCA. Un estudio reciente (82) ha demostrado también que a pesar de encontrarse una correlación entre el incremento de la PCR y la presencia de lesiones complejas, no implicó un peor pronóstico durante el periodo de hospitalización.

A pesar del escaso número de pacientes de nuestro estudio, hemos encontrado resultados significativos en relación con el pronóstico a corto plazo. Así, es el primer estudio que demuestra el valor pronóstico negativo que tiene la activación del NF Kappa B dentro del primer mes tras un SCA. Este hecho puede

deberse a que la activación de NF Kappa B no es un simple marcador inflamatorio sino un también un indicador de actividad coronaria intensa en el momento del SCA, que ya de por sí ha demostrado implicar peor pronóstico durante la evolución intrahospitalaria (300). Además, el NF Kappa B activado implica una modulación al alza de la respuesta inflamatoria asociada a la isquemia (161-164), por lo que la actividad coronaria se vera incrementada los días posteriores, facilitando la aparición de nuevos eventos coronarios. Así pues, el pronóstico a corto plazo de un SCA parece estar relacionado con la actividad de la enfermedad coronaria subyacente, medida a través de la cantidad de NF Kappa B activado en células mononucleares de sangre periférica.

#### **6.4.2. Valor pronóstico del NF Kappa B a medio plazo**

En el análisis univariante de nuestros resultados, los pacientes con antecedentes de CI, IAM, EPOC, tratamiento con aspirina o nitratos y mayor activación de NF Kappa B presentaron mayor riesgo de complicación a medio plazo. En un modelo de regresión logística, durante un SCA, por cada incremento de una unidad de activación del NF Kappa B, aumentó el riesgo de complicación entre el primer mes y los dos años del SCA en 2.8 veces. Los pacientes que tenían valores de NF Kappa B por encima de 1.7 U, tenían un riesgo 6.3 veces superior de complicarse de forma precoz.

Más de 3000 pacientes incluidos en el estudio ECAT con seguimiento a dos años, han permitido demostrar el valor pronóstico negativo de las concentraciones de PCR y fibrinógeno. Liuzzo y cols. (67) demostraron también el valor pronóstico negativo de la PCR medida durante un SCA. Por su parte, Toss y cols. (312) dentro del estudio FRISC, determinaron que una elevación de la PCR superior a 10 mg/dl, estaba asociada a un incremento de la mortalidad y de infarto no fatal durante los 150 días posteriores a un SCA frente los pacientes con una concentración de PCR

menor de 2 mg/dl, en los que la incidencia de estas complicaciones fue sólo del 2%. El ulterior seguimiento de estos pacientes hasta los dos años confirmó dichos resultados. Igualmente, Ferreiros y cols. (106) realizaron un seguimiento de pacientes con AI e IAMSEST, confirmando que una elevación de la PCR por encima de 15 mg/dl se asociaba con un riesgo significativamente elevado de eventos coronarios durante los 90 días de seguimiento. Finalmente, Biasucci y cols. (203) observaron que valores de PCR superiores a 3 mg/dl en el momento del alta tras un SCA implicaban una probabilidad 8.7 veces mayor de eventos isquémicos al año de seguimiento.

El nuestro, es el primer estudio que demuestra el valor pronóstico negativo a medio plazo de la activación del NF Kappa B en células mononucleares de sangre periférica en pacientes con un SCA. El valor medio de NF Kappa B en los pacientes con complicaciones tardías ( $2.20 \text{ U} \pm 1.22 \text{ U}$ ) resultó ligeramente inferior al de los pacientes con complicaciones precoces ( $2.54 \text{ U} \pm 1.37 \text{ U}$ ), sin significación estadística.

Tan sólo 3 de nuestros pacientes presentaron complicaciones precoces y tardías. Este hecho relevante posiblemente sugiere que la activación del NF Kappa B durante un SCA proviene de distintos estímulos. Por una parte, de aquellos factores de riesgo vascular que mantienen un estado inflamatorio crónico e implican peor pronóstico a largo plazo. Por otra parte, del efecto activador selectivo que proviene de las placas coronarias inestables. Y finalmente la activación proveniente de la propia isquemia. El presente estudio no fue diseñado para evaluar cada uno de estos componentes, que hubiera requerido la realización de determinaciones seriadas, al alta y tras la estabilidad clínica meses después del SCA. No obstante podemos deducir que la implicación clínica es similar. Por tanto, los pacientes con mayor activación del NF Kappa B deben ser tratados de forma enérgica tanto a corto como a medio plazo.



### 6.5. Consecuencias y aplicación clínica de los resultados obtenidos

El presente estudio parece demostrar el valor pronóstico negativo que tiene la activación del NF Kappa B medido en células mononucleares de sangre periférica durante un SCA, a corto y medio plazo. También ha quedado patente su relación con una mayor actividad de la enfermedad aterotrombótica coronaria.

La activación del NF Kappa B representa un nexo entre distintos estímulos que alteran el estado de oxidación-reducción intracelular y la expresión de genes relacionados con amplificación y perpetuación de la cascada inflamatoria. Distintos factores de riesgo vascular actúan alterando el balance oxidativo intracelular y, por tanto, estimulando la activación del NF Kappa B. Este trabajo, al demostrar clínicamente un efecto deletéreo a corto y medio plazo de la activación del NF Kappa B, confirmando que esta mediado por una mayor actividad aterotrombótica coronaria, abre la puerta a una orientación terapéutica novedosa en los pacientes con SCA. *Inhibir la activación del NF Kappa B supondría bloquear la señal que facilita la expresión de genes proinflamatorios, independientemente del estímulo que actúe sobre la célula (infecciones, antígenos, factores de riesgo vascular, citoquinas proinflamatorias, oxidación por isquemia etc...).* Algunos conocidos fármacos inhibidores de la activación del NF Kappa B son la aspirina a altas dosis (141), las sales de oro (142), y los glucocorticoides. Existe una gliotoxina derivada del *aspergillus* con potente efecto anti NF Kappa B (313). también lo son la citoquina proinflamatoria IL-10 (314) y antioxidantes como la vitamina C, la vitamina E y la acetilcisteína. Pero dada la escasa potencia inhibitoria de estos últimos se está intentando obtener fármacos antioxidantes más potentes. Un potente bloqueo selectivo del NF Kappa B con prolineditiocarbamato parece técnicamente fácil, según ha demostrado Morgan y cols. (168), aunque aún no ha sido ensayado en humanos. Por otra parte los efectos de un bloqueo duradero del NF Kappa B son desconocidos e incluso podrían resultar potencialmente peligrosos teniendo en cuenta el sinergismo fisiológico que existe entre los distintos factores de



transcripción y su importante papel en los fenómenos inmunológicos. En consecuencia una vía de actuación ideal sería intentar encontrar el modo de inhibir la actividad de NF Kappa B sólo en las células que interesa, como las de la placa aterosclerótica.

Como ya se ha mencionado, existen varios marcadores inflamatorios con significado pronóstico en los SCA, de los que la PCR ha sido el más estudiado. Una de sus ventajas es la estabilidad en el tiempo, lo que le confiere valor en condiciones tanto basales como durante los síndromes clínicos. Se comporta por ello como un marcador de riesgo coronario. Sin embargo la activación de NF Kappa B aporta un valor añadido. Ritchie y cols. (71) observaron que la activación del NF Kappa B estaba marcadamente incrementada en los SCA frente a la angina estable. A pesar de que no se dispone de información sobre la activación del NF kappa B en pacientes ambulatorios estables con CI, los datos apuntan a que la activación de dicho factor durante los SCA es puntual, y desciende posteriormente hasta niveles similares a los obtenidos en pacientes con angor estable. De ello se deduce que la activación de NF Kappa B no es un simple marcador de riesgo coronario sino un marcador de actividad en la CI en un momento concreto. La correlación angiográfica obtenida en nuestro estudio avala esta afirmación. Consecuentemente, en los pacientes con mayor activación de NF Kappa B probablemente se deban intensificar los esfuerzos terapéuticos a través de medidas farmacológicas, dado que representa una mayor actividad aterotrombótica en todo el árbol coronario.

La angiografía es una técnica limitada para evaluar la actividad de la enfermedad coronaria. La definición de las lesiones no es completa y está demostrado que lesiones angiográficamente invisibles pueden ser capaces de provocar un SCA a corto plazo. Por consiguiente, se está evaluando el papel de nuevas técnicas de imagen tales como la Resonancia Nuclear Magnética o la Ecografía Intravascular, para evaluar lesiones con poco componente estenótico. En este sentido, la existencia de un buen marcador biológico de actividad coronaria

puede suplir las limitaciones técnicas de la angiografía y el coste de estas nuevas técnicas en desarrollo.

La aplicación clínica del NF Kappa B como marcador de actividad podría no limitarse sólo a los pacientes inestables. Aunque las lesiones complejas son más comunes en los pacientes con SCA, no son exclusivas de los mismos pues también se han descrito en pacientes con angina estable observándose que tienden a progresar más (50) y a predisponer al desarrollo de un SCA (51, 180). Esto implica que el concepto de actividad de la enfermedad coronaria no se limita a pacientes con SCA. Es un fenómeno que puede estar presente tanto en pacientes clínicamente estables como inestables implicando en ambos casos peor pronóstico y que puede medirse mediante la realización de un estudio angiográfico. Por ejemplo, dos pacientes del estudio de Ritchie y cols. (71), considerados estables, presentaron activación de NF Kappa B y desarrollaron en menos de veinticuatro horas un SCA.

No existen otros estudios sobre el significado de la activación del NF Kappa B en pacientes estables, aunque datos no publicados sugieren que podría no ser tan uniformemente baja como en el estudio de Ritchie. Por tanto se precisan estudios específicos en pacientes coronarios estables para poder determinar el grado de la activación que puedan presentar, así como el significado pronóstico de las posibles diferencias que se apreciaron entre los pacientes estables similares a los incluidos en el estudio de Ritchie y cols. (71). En dicho estudio los pacientes presentaban una activación del NF Kappa B que oscilaba en torno a 1-2 unidades, que resulta marcadamente inferior a la de los pacientes con SCA, pero no por ello carente necesariamente de significado clínico-pronóstico, dado que no se realizó un seguimiento tan prolongado como en nuestro estudio.

La técnica de EMSA para la determinación de la activación del NF Kappa B supone un factor limitante para la aplicación clínica de los resultados de nuestro estudio. La utilización en un futuro próximo de la técnica de ELISA para medir la

activación del NF Kappa B, podría facilitar, su introducción en la práctica clínica hospitalaria.

La técnica utilizada para medir la activación del NF Kappa B, el EMSA, supone actualmente un factor limitante a la aplicabilidad clínica de este trabajo. Se está utilizando ya la determinación de actividad de NF kappa B mediante ELISA (315), lo que podría facilitar su uso rutinario.

En resumen podemos afirmar que existe en los enfermos coronarios un estado de inflamación crónica asociado a múltiples factores de riesgo vascular (HTA, insulino resistencia y diabetes tipo 2, obesidad, dislipemia, tabaquismo y otros como las infecciones) que parece justificar el valor pronóstico de las determinaciones de moléculas inflamatorias basales, principalmente la PCR. Además existe otro componente inflamatorio de carácter oscilante que se relaciona con la actividad de la enfermedad coronaria estimada por el número de lesiones angiográficas complejas. La activación de NF Kappa B permite medir esta actividad de forma incruenta y es capaz de aportar información pronóstica a corto y medio plazo.

## **7. CONCLUSIONES**



- 1) Los pacientes diagnosticados de SCA que presentan en las veinticuatro horas siguientes al último episodio de isquemia una mayor activación del NF Kappa B en células mononucleares de sangre periférica, tienen mayor actividad de la enfermedad coronaria medida a través del número de lesiones angiográficas complejas.
- 2) La mayor actividad de la enfermedad coronaria medida a través de la activación del NF Kappa B, condiciona un peor pronóstico a corto y medio plazo independientemente de otros factores pronósticos conocidos.
- 3) La activación del NF Kappa B no se correlaciona con la extensión de la enfermedad aterosclerótica en el árbol coronario determinada mediante angiografía utilizando el Score de Sullivan.
- 4) La activación de NF Kappa B no es sólo un marcador pronóstico sino un indicador biológico de actividad implicado en la patogenia de la enfermedad aterotrombótica coronaria. Por ello, intentar disminuir la actividad de NF Kappa B puede ser un objetivo terapéutico.

## **8. RESUMEN**

La morbi-mortalidad de la CI constituye un importante problema de salud en países occidentales. Considerando la mortalidad por todas las causas, el 11.86% de los hombres y el 10.08% de las mujeres mueren por cardiopatía isquémica. Aunque la mortalidad por CI esta decreciendo, la incidencia de las complicaciones relacionadas como la ICC están aumentando. A pesar de los progresos realizados en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad coronaria, y del mejor control de los factores de riesgo vascular clásicos, aún no es posible identificar a priori que pacientes tienen mayor riesgo de sufrir un nuevo SCA.

La inflamación juega un papel fundamental en la progresión de la aterosclerosis y en la inestabilidad de la placa de ateroma que subyace a los SCA. Se han evaluado distintos marcadores inflamatorios, con objeto de complementar la estratificación de riesgo tras un SCA, incorporando los últimos conocimientos sobre la participación de la inflamación en la patogenia de los SCA. El más estudiado es la PCR.

El NF Kappa B es un factor de transcripción nuclear que reside inactivo en el citoplasma, activándose en respuesta a diversos estímulos a través de el incremento del estrés oxidativo intracelular. Su traslocación al núcleo implica la activación de numerosos genes relacionados con la síntesis de moléculas proinflamatorias. El NF Kappa B activado esta presente en la placa aterosclerótica y se ha demostrado su activación puntual en células mononucleares de sangre periférica durante los SCA. Además este factor se activa en los fenómenos de isquemia-reperfusión, modulando la respuesta inflamatoria deletérea secundaria a la isquemia. Su papel clave en la cascada inflamatoria y su activación durante los SCA sugieren que podría tener relación con una mayor actividad de la enfermedad coronaria y asociar un peor pronóstico a corto y medio plazo.

El propósito de esta investigación fue evaluar el valor pronóstico de la activación del NF Kappa B en celular mononucleares de sangre periférica y su

relación con la actividad de la enfermedad coronaria subyacente, medida a través del número de lesiones angiográficas complejas.

Para ello entre el 1 de Abril de 2001 y 31 de Diciembre de 2001 se analizaron las características clínicas, analíticas y angiográficas de 113 pacientes ingresados en la Unidad Coronaria del Hospital La Paz con el diagnóstico de SCA, determinando también la activación del NF kappa B mediante Ensayo de Cambio de Movilidad Electroforética (EMSA), dentro de las primeras 24 horas desde el último episodio de dolor isquémico. Los paciente fueron seguidos durante dos años. Se definió la variable de desenlace como la combinación de muerte cardiaca, IAM no fatal, nuevo episodio de AI clase IIIB de Braunwald, trasplante cardiaco o necesidad de revascularización mediante ACTP o cirugía. Cuando ésta se produce dentro del primer mes se considera complicación precoz, si ocurre entre el primer mes y los dos años se considera complicación tardía.

Se realizó angiografía a 66 pacientes a criterio de los médicos responsables de la Unidad, evaluándose la extensión de la enfermedad coronaria mediante el Score de Sullivan y analizando la morfología de todas las lesiones mayores del 30%, principalmente las que presentan características de lesión compleja.

De los 113 pacientes, se obtuvieron datos completos de seguimiento en 99 durante el primer mes y de 87 a lo largo de los dos años. Dieciséis pacientes de complicaron durante el primer mes (16.16%) y 28 (32.18%) lo hicieron entre el primer mes y los dos años de seguimiento. No se encontraron diferencias entre los pacientes complicados de forma precoz y los que no lo se complicaron. Los pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica crónica, IAM o EPOC presentan un mayor riesgo de presentar complicaciones tardías. Existe una tendencia no significativa a presentar complicaciones tardías en los pacientes con disfunción ventricular izquierda. Una mayor activación de NF Kappa B se detectó en pacientes fumadores (2.10 U , DE 0.97 U) frente a no fumadores (1.67 U , DE 0.95 U ;



$p=0.0204$ ). No se encontraron otras relaciones entre las características de los pacientes y la activación del NF Kappa B. Se detectó una diferencia estadísticamente significativa entre la media de NF Kappa B de los pacientes con complicaciones precoces (2.54 U , DE 1.37 U) y la de los que no las presentaron (1.69 U , DE 0.87 U ;  $p=0.0018$ ), así como entre la media de NF Kappa B de los pacientes con complicaciones tardías (2.20 U , DE 1.22 U) y la de los que no las presentaron (1.58 U , DE 0.62 U ;  $p=0.0038$ ). El análisis de regresión logística incluyendo todas las variables relacionadas con las complicaciones muestra una odds ratio para el NF Kappa B y las complicaciones precoces de 2.21 (95% intervalo de confianza 1.19-4.12) y una odds ratio para el NF Kappa B y las complicaciones tardías de 2.83 (95% intervalo de confianza 1.2-6.8). Si realizamos la curva ROC encontramos que pacientes con valores de NF Kappa B por encima de 2.9 U, presentan 15.6 veces mas probabilidad de presentar complicaciones de forma precoz y con valores por encima de 1.96 U la probabilidad de complicación precoz es 4.35 veces mayor. En el caso de las complicaciones tardías, pacientes con NF Kappa B por encima de 1.7 U presentan una probabilidad 6.3 veces mayor de complicarse de forma tardía.

El análisis angiográfico mostró una correlación entre la activación de NF Kappa B y la presencia de lesiones complejas ( $r=0.44$  ;  $p=0.0003$ ) así como entre la activación de dicho factor y el grado de trombo angiográfico ( $r=0.54$  ;  $p<0.0001$ ). Sin embargo, no se encontró correlación entre la activación del NF Kappa B y la extensión de la enfermedad coronaria medida con el Score de Sullivan.

A la vista de los resultados obtenidos podemos concluir que la activación del NF Kappa B en células mononucleares de sangre periférica durante un SCA tiene un valor pronóstico negativo a corto y medio plazo, estando relacionado con la mayor actividad de la enfermedad coronaria subyacente determinada por la presencia de lesiones angiográficas complejas.



## **9. BIBLIOGRAFÍA**

1. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2000;36(3):970-1062.
2. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee on the management of patients with unstable angina). *Circulation* 2000;102(10):1193-209.
3. Braunwald E. Management of unstable angina based on considerations of aetiology. *Heart* 1999;82 Suppl 1:15-7.
4. Braunwald E. Unstable angina: an etiologic approach to management. *Circulation* 1998;98(21):2219-22.
5. 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(16):1139-47.
6. Ross G, Bever FN, Uddin Z, Hockman EM. Troponin I sensitivity and specificity for the diagnosis of acute myocardial infarction. *J Am Osteopath Assoc* 2000;100(1):29-32.
7. Newby LK, Goldmann BU, Ohman EM. Troponin: an important prognostic marker and risk-stratification tool in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(4 Suppl S):31S-36S.

8. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jorgensen P, Peheim E, Ljungdahl L, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992;327(3):146-50.
9. Antman EM. Decision making with cardiac troponin tests. *N Engl J Med* 2002;346(26):2079-82.
10. Marrugat J, Elosua R, Marti H. [Epidemiology of ischaemic heart disease in Spain: estimation of the number of cases and trends from 1997 to 2005]. *Rev Esp Cardiol* 2002;55(4):337-46.
11. Boix Martinez R, Aragonés Sanz N, Medrano Alberó MJ. [Trends in mortality from ischemic heart disease in 50 Spanish provinces]. *Rev Esp Cardiol* 2003;56(9):850-6.
12. Marrugat J, Ferrieres J, Masia R, Ruidavets J, Sala J. Differences in use of coronary angiography and outcome of myocardial infarction in Toulouse (France) and Gerona (Spain). The MONICA-Toulouse and REGICOR investigators. *Eur Heart J* 2000;21(9):740-6.
13. Fiol M, Cabades A, Sala J, Marrugat J, Elosua R, Vega G, et al. [Variability in the in-hospital management of acute myocardial infarction in Spain. IBERICA Study (Investigación, Búsqueda Específica y Registro de Isquemia Coronaria Aguda)]. *Rev Esp Cardiol* 2001;54(4):443-52.
14. Marrugat J, Sanz G, Masia R, Valle V, Molina L, Cardona M, et al. Six-month outcome in patients with myocardial infarction initially admitted to tertiary and nontertiary hospitals. RESCATE Investigators. Recursos Empleados en el Síndrome Coronario Agudo y Tiempos de Espera. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(5):1187-92.
15. Steg PG, Goldberg RJ, Gore JM, Fox KA, Eagle KA, Flather MD, et al. 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(4):358-63.



16. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* 2003;108(14):1664-72.
17. Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring--the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *Br Heart J* 1985;53(4):363-73.
18. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340(2):115-26.
19. Sambola A, Fuster V, Badimon JJ. [Role of coronary risk factors in blood thrombogenicity and acute coronary syndromes]. *Rev Esp Cardiol* 2003;56(10):1001-9.
20. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation* 2003;108(15):1772-8.
21. Niemela MJ, Airaksinen KE, Ikaheimo MJ, Groundstroem K, Linnaluoto MK, Takkunen JT. Impaired parasympathetic control of heart rate after myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1989;24(3):305-9.
22. Huikuri HV, Koistinen MJ, Airaksinen KE, Ikaheimo MJ. Significance of perfusion of the infarct related coronary artery for susceptibility to ventricular tachyarrhythmias in patients with previous myocardial infarction. *Heart* 1996;75(1):17-22.
23. Makikallio TH, Seppanen T, Niemela M, Airaksinen KE, Tulppo M, Huikuri HV. Abnormalities in beat to beat complexity of heart rate dynamics in patients with a previous myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996;28(4):1005-11.
24. Makikallio TH, Seppanen T, Airaksinen KE, Koistinen J, Tulppo MP, Peng CK, et al. Dynamic analysis of heart rate may predict subsequent ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1997;80(6):779-83.
25. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *Jama* 2000;284(7):835-42.

26. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107(3):499-511.
27. Brusckhe AV, Proudfit WL, Sones FM, Jr. Clinical course of patients with normal, and slightly or moderately abnormal coronary arteriograms. A follow-up study on 500 patients. *Circulation* 1973;47(5):936-45.
28. Burggraf GW, Parker JO. Prognosis in coronary artery disease. Angiographic, hemodynamic, and clinical factors. *Circulation* 1975;51(1):146-56.
29. Conti CR. Coronary arteriography. *Circulation* 1977;55(2):227-37.
30. Guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Coronary Angiography). *Circulation* 1987;76(4):963A-977A.
31. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987;316(22):1371-5.
32. Stiel GM, Stiel LS, Schofer J, Donath K, Mathey DG. Impact of compensatory enlargement of atherosclerotic coronary arteries on angiographic assessment of coronary artery disease. *Circulation* 1989;80(6):1603-9.
33. Nissen SE, Gurley JC, Grines CL, Booth DC, McClure R, Berk M, et al. Intravascular ultrasound assessment of lumen size and wall morphology in normal subjects and patients with coronary artery disease. *Circulation* 1991;84(3):1087-99.
34. Porter TR, D'Sa A, Turner C, Jones LA, Minisi AJ, Mohanty PK, et al. Myocardial contrast echocardiography for the assessment of coronary blood flow reserve: validation in humans. *J Am Coll Cardiol* 1993;21(2):349-55.

35. Waller BF, Pinkerton CA, Slack JD. Intravascular ultrasound: a histological study of vessels during life. The new 'gold standard' for vascular imaging. *Circulation* 1992;85(6):2305-10.
36. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjemdahl-Monsen CE, Leavy J, Weiss M, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988;12(1):56-62.
37. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows MT, Kahl FR, et al. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation* 1988;78(5 Pt 1):1157-66.
38. Nobuyoshi M, Tanaka M, Nosaka H, Kimura T, Yokoi H, Hamasaki N, et al. Progression of coronary atherosclerosis: is coronary spasm related to progression? *J Am Coll Cardiol* 1991;18(4):904-10.
39. Giroud D, Li JM, Urban P, Meier B, Rutishauer W. Relation of the site of acute myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography. *Am J Cardiol* 1992;69(8):729-32.
40. Hackett D, Verwilghen J, Davies G, Maseri A. Coronary stenoses before and after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989;63(20):1517-8.
41. Hangartner JR, Charleston AJ, Davies MJ, Thomas AC. Morphological characteristics of clinically significant coronary artery stenosis in stable angina. *Br Heart J* 1986;56(6):501-8.
42. Sullivan DR, Marwick TH, Freedman SB. A new method of scoring coronary angiograms to reflect extent of coronary atherosclerosis and improve correlation with major risk factors. *Am Heart J* 1990;119(6):1262-7.
43. Ambrose JA, Winters SL, Stern A, Eng A, Teichholz LE, Gorlin R, et al. Angiographic morphology and the pathogenesis of unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1985;5(3):609-16.

44. Bresnahan DR, Davis JL, Holmes DR, Jr., Smith HC. Angiographic occurrence and clinical correlates of intraluminal coronary artery thrombus: role of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1985;6(2):285-9.
45. Brown BG, Gallery CA, Badger RS, Kennedy JW, Mathey D, Bolson EL, et al. Incomplete lysis of thrombus in the moderate underlying atherosclerotic lesion during intracoronary infusion of streptokinase for acute myocardial infarction: quantitative angiographic observations. *Circulation* 1986;73(4):653-61.
46. de Feyter PJ, Ozaki Y, Baptista J, Escaned J, Di Mario C, de Jaegere PP, et al. Ischemia-related lesion characteristics in patients with stable or unstable angina. A study with intracoronary angioscopy and ultrasound. *Circulation* 1995;92(6):1408-13.
47. Dangas G, Mehran R, Wallenstein S, Courcoutsakis NA, Kakarala V, Hollywood J, et al. Correlation of angiographic morphology and clinical presentation in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1997;29(3):519-25.
48. Rupprecht HJ, Sohn HY, Kearney P, Bickel C, Nafe B, Meyer J. Clinical predictors of unstable coronary lesion morphology. *Eur Heart J* 1995;16(11):1526-34.
49. Haft JJ, Christou CP, Goldstein JE, Carnes RE. Correlation of atherectomy specimen histology with coronary arteriographic lesion morphologic appearance in patients with stable and unstable angina. *Am Heart J* 1995;130(3 Pt 1):420-4.
50. Kaski JC, Chester MR, Chen L, Katritsis D. Rapid angiographic progression of coronary artery disease in patients with angina pectoris. The role of complex stenosis morphology. *Circulation* 1995;92(8):2058-65.
51. Chester MR, Chen L, Tousoulis D, Poloniecki J, Kaski JC. Differential progression of complex and smooth stenoses within the same coronary tree in men with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1995;25(4):837-42.
52. DeWood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980;303(16):897-902.



53. Cohen M, Rentrop KP. Limitation of myocardial ischemia by collateral circulation during sudden controlled coronary artery occlusion in human subjects: a prospective study. *Circulation* 1986;74(3):469-76.
54. Gorlin R, Fuster V, Ambrose JA. Anatomic-physiologic links between acute coronary syndromes. *Circulation* 1986;74(1):6-9.
55. Gibson RS, Beller GA, Gheorghiade M, Nygaard TW, Watson DD, Huey BL, et al. The prevalence and clinical significance of residual myocardial ischemia 2 weeks after uncomplicated non-Q wave infarction: a prospective natural history study. *Circulation* 1986;73(6):1186-98.
56. Huey BL, Gheorghiade M, Crampton RS, Beller GA, Kaiser DL, Watson DD, et al. Acute non-Q wave myocardial infarction associated with early ST segment elevation: evidence for spontaneous coronary reperfusion and implications for thrombolytic trials. *J Am Coll Cardiol* 1987;9(1):18-25.
57. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004;350(14):1387-97.
58. Biasucci LM, Liuzzo G, Angiolillo DJ, Sperti G, Maseri A. Inflammation and acute coronary syndromes. *Herz* 2000;25(2):108-12.
59. Biasucci LM, Liuzzo G, Buffon A, Maseri A. The variable role of inflammation in acute coronary syndromes and in restenosis. *Semin Interv Cardiol* 1999;4(3):105-10.
60. Chierchia SL. [Inflammation and acute coronary syndromes]. *Rev Esp Cardiol* 2001;54(10):1135-40.
61. Corti R, Fuster V, Badimon JJ. Pathogenetic concepts of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(4 Suppl S):7S-14S.
62. Kaski JC, Cruz Fernandez JM, Fernandez-Berges D. [The SIESTA study]. *Rev Esp Cardiol* 2003;56(9):929.

63. Kaski JC, Cruz-Fernandez JM, Fernandez-Berges D, Garcia-Moll X, Martin Jadraque L, Mostaza J, et al. [Inflammation markers and risk stratification in patients with acute coronary syndromes: design of the SIESTA Study (Systemic Inflammation Evaluation in Patients with non-ST segment elevation Acute coronary syndromes)]. *Rev Esp Cardiol* 2003;56(4):389-95.
64. Kinlay S, Selwyn AP, Libby P, Ganz P. Inflammation, the endothelium, and the acute coronary syndromes. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;32 Suppl 3:S62-6.
65. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104(3):365-72.
66. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105(9):1135-43.
67. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;331(7):417-24.
68. Maseri A. Inflammation in acute coronary syndromes. *Haematologica* 2001;86(11 Suppl 2):1-2.
69. Maseri A. Acute coronary syndromes--precipitating factors: the search for novel therapeutic targets. *Z Kardiol* 2000;89 Suppl 9:IX/75-7.
70. Mulvihill NT, Foley JB. Inflammation in acute coronary syndromes. *Heart* 2002;87(3):201-4.
71. Ritchie ME. Nuclear factor-kappaB is selectively and markedly activated in humans with unstable angina pectoris. *Circulation* 1998;98(17):1707-13.
72. Falk E. Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis. Characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi. *Br Heart J* 1983;50(2):127-34.

73. Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med* 1984;310(18):1137-40.
74. Qiao JH, Fishbein MC. The severity of coronary atherosclerosis at sites of plaque rupture with occlusive thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 1991;17(5):1138-42.
75. Chapman I. Morphogenesis of Occluding Coronary Artery Thrombosis. *Arch Pathol* 1965;80:256-61.
76. Roberts WC, Buja LM. The frequency and significance of coronary arterial thrombi and other observations in fatal acute myocardial infarction: a study of 107 necropsy patients. *Am J Med* 1972;52(4):425-43.
77. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation* 1985;71(4):699-708.
78. Frink RJ. Chronic ulcerated plaques: new insights into the pathogenesis of acute coronary disease. *J Invasive Cardiol* 1994;6(5):173-85.
79. Zebrack JS, Muhlestein JB, Horne BD, Anderson JL. C-reactive protein and angiographic coronary artery disease: independent and additive predictors of risk in subjects with angina. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(4):632-7.
80. Tataru MC, Heinrich J, Junker R, Schulte H, von Eckardstein A, Assmann G, et al. C-reactive protein and the severity of atherosclerosis in myocardial infarction patients with stable angina pectoris. *Eur Heart J* 2000;21(12):1000-8.
81. Azar RR, Aoun G, Fram DB, Waters DD, Wu AH, Kiernan FJ. Relation of C-reactive protein to extent and severity of coronary narrowing in patients with stable angina pectoris or abnormal exercise tests. *Am J Cardiol* 2000;86(2):205-7.

82. Arroyo-Espliguero R, Avanzas P, Cosin-Sales J, Aldama G, Pizzi C, Kaski JC. C-reactive protein elevation and disease activity in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2004;25(5):401-8.
83. Garcia-Moll X, Coccolo F, Cole D, Kaski JC. Serum neopterin and complex stenosis morphology in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(4):956-62.
84. Cosin-Sales J, Christiansen M, Kaminski P, Oxvig C, Overgaard MT, Cole D, et al. Pregnancy-associated plasma protein A and its endogenous inhibitor, the proform of eosinophil major basic protein (proMBP), are related to complex stenosis morphology in patients with stable angina pectoris. *Circulation* 2004;109(14):1724-8.
85. Aceti A, Mazzacurati G, Amendolea M, Pennica A, Zechini B, Trappolini M, et al. Relation of C reactive protein to cardiovascular risk factors. H pylori and C pneumoniae infections may account for most acute coronary syndromes. *Bmj* 1996;313(7054):428-9.
86. Choussat R, Montalescot G, Collet J, Jardel C, Ankri A, Fillet A, et al. Effect of prior exposure to Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, or cytomegalovirus on the degree of inflammation and one-year prognosis of patients with unstable angina pectoris or non-Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000;86(4):379-84.
87. Stone AF, Mendall MA, Kaski JC, Edger TM, Risley P, Poloniecki J, et al. Effect of treatment for Chlamydia pneumoniae and Helicobacter pylori on markers of inflammation and cardiac events in patients with acute coronary syndromes: South Thames Trial of Antibiotics in Myocardial Infarction and Unstable Angina (STAMINA). *Circulation* 2002;106(10):1219-23.
88. Witherell HL, Smith KL, Friedman GD, Ley C, Thom DH, Orentreich N, et al. C-reactive protein, Helicobacter pylori, Chlamydia pneumoniae, cytomegalovirus and risk for myocardial infarction. *Ann Epidemiol* 2003;13(3):170-7.
89. Neri Serneri GG, Prisco D, Martini F, Gori AM, Brunelli T, Poggesi L, et al. Acute T-cell activation is detectable in unstable angina. *Circulation* 1997;95(7):1806-12.



90. Aukrust P, Muller F, Ueland T, Berget T, Aaser E, Brunsvig A, et al. Enhanced levels of soluble and membrane-bound CD40 ligand in patients with unstable angina. Possible reflection of T lymphocyte and platelet involvement in the pathogenesis of acute coronary syndromes. *Circulation* 1999;100(6):614-20.
91. Liuzzo G, Kopecky SL, Frye RL, O'Fallon WM, Maseri A, Goronzy JJ, et al. Perturbation of the T-cell repertoire in patients with unstable angina. *Circulation* 1999;100(21):2135-9.
92. Liuzzo G, Goronzy JJ, Yang H, Kopecky SL, Holmes DR, Frye RL, et al. Monoclonal T-cell proliferation and plaque instability in acute coronary syndromes. *Circulation* 2000;101(25):2883-8.
93. Gurfinkel EP, Scirica BM, Bozovich G, Macchia A, Manos E, Mautner B. Serum neopterin levels and the angiographic extent of coronary arterial narrowing in unstable angina pectoris and in non-Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999;83(4):515-8.
94. Auer J, Berent R, Labetanig E, Eber B. Serum neopterin and activity of coronary artery disease. *Heart Dis* 2001;3(5):297-301.
95. Gupta S, Fredericks S, Schwartzman RA, Holt DW, Kaski JC. Serum neopterin in acute coronary syndromes. *Lancet* 1997;349(9060):1252-3.
96. Hamerlinck FF. Neopterin: a review. *Exp Dermatol* 1999;8(3):167-76.
97. Garcia-Moll X, Cole D, Zouridakis E, Kaski JC. Increased serum neopterin: a marker of coronary artery disease activity in women. *Heart* 2000;83(3):346-50.
98. Yeh ET, Anderson HV, Pasceri V, Willerson JT. C-reactive protein: linking inflammation to cardiovascular complications. *Circulation* 2001;104(9):974-5.
99. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102(18):2165-8.
100. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001;103(9):1194-7.

101. Verma S, Li SH, Badiwala MV, Weisel RD, Fedak PW, Li RK, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation* 2002;105(16):1890-6.
102. Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, Yeh ET, Chang J. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation* 2001;103(21):2531-4.
103. Ikeda U, Maeda Y, Yamamoto K, Shimada K. C-Reactive protein augments inducible nitric oxide synthase expression in cytokine-stimulated cardiac myocytes. *Cardiovasc Res* 2002;56(1):86-92.
104. Ballou SP, Lozanski G. Induction of inflammatory cytokine release from cultured human monocytes by C-reactive protein. *Cytokine* 1992;4(5):361-8.
105. Cermak J, Key NS, Bach RR, Balla J, Jacob HS, Vercellotti GM. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* 1993;82(2):513-20.
106. Ferreiros ER, Boissonnet CP, Pizarro R, Merletti PF, Corrado G, Cagide A, et al. Independent prognostic value of elevated C-reactive protein in unstable angina. *Circulation* 1999;100(19):1958-63.
107. de Winter RJ, Bholasingh R, Lijmer JG, Koster RW, Gorgels JP, Schouten Y, et al. Independent prognostic value of C-reactive protein and troponin I in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 1999;42(1):240-5.
108. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336(14):973-9.
109. Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G, Caligiuri G, Rebuzzi AG, Ginnetti F, et al. 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(16):2079-84.

110. Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G, Altamura S, Caligiuri G, Monaco C, et al. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation* 1996;94(5):874-7.
111. Francis SE, Camp NJ, Dewberry RM, Gunn J, Syrris P, Carter ND, et al. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and coronary artery disease. *Circulation* 1999;99(7):861-6.
112. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, Fichtlscherer S, Boersma E, Simoons ML, et al. Serum level of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 is an important prognostic determinant in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;107(16):2109-14.
113. Kato A, Gabay C, Okaya T, Lentsch AB. Specific role of interleukin-1 in hepatic neutrophil recruitment after ischemia/reperfusion. *Am J Pathol* 2002;161(5):1797-803.
114. Koukkunen H, Penttila K, Kemppainen A, Halinen M, Penttila I, Rantanen T, et al. C-reactive protein, fibrinogen, interleukin-6 and tumour necrosis factor-alpha in the prognostic classification of unstable angina pectoris. *Ann Med* 2001;33(1):37-47.
115. Nussler NC, Muller AR, Weidenbach H, Vergopoulos A, Platz KP, Volk HD, et al. IL-10 increases tissue injury after selective intestinal ischemia/reperfusion. *Ann Surg* 2003;238(1):49-58.
116. Ostadal P, Alan D, Hajek P, Horak D, Vejvoda J, Trefanec J, et al. The effect of early treatment by cerivastatin on the serum level of C-reactive protein, interleukin-6, and interleukin-8 in the patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Mol Cell Biochem* 2003;246(1-2):45-50.
117. Patti G, D'Ambrosio A, Dobrina A, Dicuonzo G, Giansante C, Fiotti N, et al. Interleukin-1 receptor antagonist: a sensitive marker of instability in patients with coronary artery disease. *J Thromb Thrombolysis* 2002;14(2):139-43.
118. Perez Fernandez R, Kaski JC. [Interleukin-10 and coronary disease]. *Rev Esp Cardiol* 2002;55(7):738-50.

119. Simiti A, Vida-Simiti L, Cristea A, Olinic N. Increased plasma levels of interleukin-8 in patients with unstable angina pectoris. *Rom J Intern Med* 1998;36(1-2):47-56.
120. Simon AD, Yazdani S, Wang W, Schwartz A, Rabbani LE. Elevated plasma levels of interleukin-2 and soluble IL-2 receptor in ischemic heart disease. *Clin Cardiol* 2001;24(3):253-6.
121. Valen G, Paulsson G, Vaage J. Induction of inflammatory mediators during reperfusion of the human heart. *Ann Thorac Surg* 2001;71(1):226-32.
122. Van Lente F, Kazmierczak SC. Interleukin-6 as a first-look indicator of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1995;41(8 Pt 1):1189-90.
123. 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(2):133-6.
124. Zee RY, Lunze K, Lindpaintner K, Ridker PM. A prospective evaluation of the interleukin-1 receptor antagonist intron 2 gene polymorphism and the risk of myocardial infarction. *Thromb Haemost* 2001;86(5):1141-3.
125. Andreotti F, Porto I, Crea F, Maseri A. Inflammatory gene polymorphisms and ischaemic heart disease: review of population association studies. *Heart* 2002;87(2):107-12.
126. Dollery CM, McEwan JR, Henney AM. Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. *Circ Res* 1995;77(5):863-8.
127. Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1994;94(6):2493-503.
128. Mohammed FF, Smookler DS, Khokha R. Metalloproteinases, inflammation, and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62 Suppl 2:ii43-7.



129. Moreno PR, Bernardi VH, Lopez-Cuellar J, Newell JB, McMellon C, Gold HK, et al. Macrophage infiltration predicts restenosis after coronary intervention in patients with unstable angina. *Circulation* 1996;94(12):3098-102.
130. Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, Bailey KR, Christiansen M, Holmes DR, Jr., et al. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345(14):1022-9.
131. Ridker PM. Are statins anti-inflammatory? Issues in the design and conduct of the *pravastatin inflammation C-reactive protein evaluation*. *Curr Cardiol Rep* 2000;2(4):269-73.
132. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999;100(3):230-5.
133. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1998;98(9):839-44.
134. Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, Rifai N, Leslie SJ, Sasiela WJ, et al. High-dose atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study. *Circulation* 2003;108(13):1560-6.
135. Brasier AR, Recinos A, 3rd, Eledrisi MS. Vascular inflammation and the renin-angiotensin system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22(8):1257-66.
136. Altman R, Scazziotto A. [Role of anti-inflammatory drugs in the treatment of acute coronary syndromes. From athero-inflammation to athero-thrombosis]. *Rev Esp Cardiol* 2003;56(1):9-15.
137. Duval C, Chinetti G, Trottein F, Fruchart JC, Staels B. The role of PPARs in atherosclerosis. *Trends Mol Med* 2002;8(9):422-30.

- 
138. Varo N, Vicent D, Libby P, Nuzzo R, Calle-Pascual AL, Bernal MR, et al. Elevated plasma levels of the atherogenic mediator soluble CD40 ligand in diabetic patients: a novel target of thiazolidinediones. *Circulation* 2003;107(21):2664-9.
139. Marx N, Imhof A, Froehlich J, Siam L, Ittner J, Wierse G, et al. Effect of rosiglitazone treatment on soluble CD40L in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Circulation* 2003;107(15):1954-7.
140. Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, Chen H, Williams K, Freed MI. Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2002;106(6):679-84.
141. Kopp E, Ghosh S. Inhibition of NF-kappa B by sodium salicylate and aspirin. *Science* 1994;265(5174):956-9.
142. Yang JP, Merin JP, Nakano T, Kato T, Kitade Y, Okamoto T. Inhibition of the DNA-binding activity of NF-kappa B by gold compounds in vitro. *FEBS Lett* 1995;361(1):89-96.
143. Brand K, Page S, Rogler G, Bartsch A, Brandl R, Knuechel R, et al. Activated transcription factor nuclear factor-kappa B is present in the atherosclerotic lesion. *J Clin Invest* 1996;97(7):1715-22.
144. Calara F, Dimayuga P, Niemann A, Thyberg J, Diczfalusy U, Witztum JL, et al. An animal model to study local oxidation of LDL and its biological effects in the arterial wall. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18(6):884-93.
145. Vuillaume M. Reduced oxygen species, mutation, induction and cancer initiation. *Mutat Res* 1987;186(1):43-72.
146. Berlett BS, Stadtman ER. Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. *J Biol Chem* 1997;272(33):20313-6.
147. Sen CK, Packer L. Antioxidant and redox regulation of gene transcription. *Faseb J* 1996;10(7):709-20.

148. Schreck R, Rieber P, Baeuerle PA. Reactive oxygen intermediates as apparently widely used messengers in the activation of the NF-kappa B transcription factor and HIV-1. *Embo J* 1991;10(8):2247-58.
149. Manna SK, Zhang HJ, Yan T, Oberley LW, Aggarwal BB. Overexpression of manganese superoxide dismutase suppresses tumor necrosis factor-induced apoptosis and activation of nuclear transcription factor-kappaB and activated protein-1. *J Biol Chem* 1998;273(21):13245-54.
150. Meister A, Anderson ME. Glutathione. *Annu Rev Biochem* 1983;52:711-60.
151. Kretz-Remy C, Bates EE, Arrigo AP. Amino acid analogs activate NF-kappaB through redox-dependent IkappaB-alpha degradation by the proteasome without apparent IkappaB-alpha phosphorylation. Consequence on HIV-1 long terminal repeat activation. *J Biol Chem* 1998;273(6):3180-91.
152. Traenckner EB, Wilk S, Baeuerle PA. A proteasome inhibitor prevents activation of NF-kappa B and stabilizes a newly phosphorylated form of I kappa B-alpha that is still bound to NF-kappa B. *Embo J* 1994;13(22):5433-41.
153. Kretz-Remy C, Mehlen P, Mirault ME, Arrigo AP. Inhibition of I kappa B-alpha phosphorylation and degradation and subsequent NF-kappa B activation by glutathione peroxidase overexpression. *J Cell Biol* 1996;133(5):1083-93.
154. Pueyo ME, Gonzalez W, Nicoletti A, Savoie F, Arnal JF, Michel JB. Angiotensin II stimulates endothelial vascular cell adhesion molecule-1 via nuclear factor-kappaB activation induced by intracellular oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(3):645-51.
155. Han Y, Runge MS, Brasier AR. Angiotensin II induces interleukin-6 transcription in vascular smooth muscle cells through pleiotropic activation of nuclear factor-kappa B transcription factors. *Circ Res* 1999;84(6):695-703.

156. Knight DA, Waldman WJ, Sedmak DD. Cytomegalovirus-mediated modulation of adhesion molecule expression by human arterial and microvascular endothelial cells. *Transplantation* 1999;68(11):1814-8.
157. Nicholson AC, Hajjar DP. Herpesvirus in atherosclerosis and thrombosis: etiologic agents or ubiquitous bystanders? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18(3):339-48.
158. Kol A, Sukhova GK, Lichtman AH, Libby P. Chlamydial heat shock protein 60 localizes in human atheroma and regulates macrophage tumor necrosis factor-alpha and matrix metalloproteinase expression. *Circulation* 1998;98(4):300-7.
159. Li C, Browder W, Kao RL. Early activation of transcription factor NF-kappaB during ischemia in perfused rat heart. *Am J Physiol* 1999;276(2 Pt 2):H543-52.
160. Chandrasekar B, Freeman GL. Induction of nuclear factor kappaB and activation protein 1 in postischemic myocardium. *FEBS Lett* 1997;401(1):30-4.
161. Shimizu N, Yoshiyama M, Omura T, Hanatani A, Kim S, Takeuchi K, et al. Activation of *mitogen-activated protein kinases and activator protein-1 in myocardial infarction in rats*. *Cardiovasc Res* 1998;38(1):116-24.
162. Gumina RJ, Newman PJ, Kenny D, Wartier DC, Gross GJ. The leukocyte cell adhesion cascade and its role in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Basic Res Cardiol* 1997;92(4):201-13.
163. Cain BS, Harken AH, Meldrum DR. Therapeutic strategies to reduce TNF-alpha mediated cardiac contractile depression following ischemia and reperfusion. *J Mol Cell Cardiol* 1999;31(5):931-47.
164. Ono K, Matsumori A, Furukawa Y, Igata H, Shioi T, Matsushima K, et al. Prevention of myocardial reperfusion injury in rats by an antibody against monocyte chemoattractant and activating factor/monocyte chemoattractant protein-1. *Lab Invest* 1999;79(2):195-203.



165. Morishita R, Sugimoto T, Aoki M, Kida I, Tomita N, Moriguchi A, et al. In vivo transfection of cis element "decoy" against nuclear factor-kappaB binding site prevents myocardial infarction. *Nat Med* 1997;3(8):894-9.
166. Xuan YT, Tang XL, Banerjee S, Takano H, Li RC, Han H, et al. Nuclear factor-kappaB plays an essential role in the late phase of ischemic preconditioning in conscious rabbits. *Circ Res* 1999;84(9):1095-109.
167. Maulik N, Sato M, Price BD, Das DK. An essential role of NFkappaB in tyrosine kinase signaling of p38 MAP kinase regulation of myocardial adaptation to ischemia. *FEBS Lett* 1998;429(3):365-9.
168. Morgan EN, Boyle EM, Jr., Yun W, Griscavage-Ennis JM, Farr AL, Canty TG, Jr., et al. An essential role for NF-kappaB in the cardioadaptive response to ischemia. *Ann Thorac Surg* 1999;68(2):377-82.
169. Buttery LD, Springall DR, Chester AH, Evans TJ, Standfield EN, Parums DV, et al. Inducible nitric oxide synthase is present within human atherosclerotic lesions and promotes the formation and activity of peroxynitrite. *Lab Invest* 1996;75(1):77-85.
170. Bourcier T, Sukhova G, Libby P. The nuclear factor kappa-B signaling pathway participates in dysregulation of vascular smooth muscle cells in vitro and in human atherosclerosis. *J Biol Chem* 1997;272(25):15817-24.
171. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91(11):2844-50.
172. Mehta JL, Saldeen TG, Rand K. Interactive role of infection, inflammation and traditional risk factors in atherosclerosis and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(6):1217-25.
173. Hansson GK, Holm J, Jonasson L. Detection of activated T lymphocytes in the human atherosclerotic plaque. *Am J Pathol* 1989;135(1):169-75.

- 
174. Ikeda U, Ikeda M, Seino Y, Takahashi M, Kano S, Shimada K. Interleukin 6 gene transcripts are expressed in atherosclerotic lesions of genetically hyperlipidemic rabbits. *Atherosclerosis* 1992;92(2-3):213-8.
175. Wilcox JN, Nelken NA, Coughlin SR, Gordon D, Schall TJ. Local expression of inflammatory cytokines in human atherosclerotic plaques. *J Atheroscler Thromb* 1994;1 Suppl 1:S10-3.
176. Wilcox JN, Smith KM, Schwartz SM, Gordon D. Localization of tissue factor in the normal vessel wall and in the atherosclerotic plaque. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;86(8):2839-43.
177. Dyer RB, Herzog NK. Immunodepletion EMSA: a novel method to identify proteins in a protein-DNA complex. *Nucleic Acids Res* 1995;23(16):3345-6.
178. 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(18):1502-13.
179. Kaski JC, Chen L, Chester M. Rapid angiographic progression of "target" and "nontarget" stenoses in patients awaiting coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1995;26(2):416-21.
180. Chen L, Chester MR, Redwood S, Huang J, Leatham E, Kaski JC. Angiographic stenosis progression and coronary events in patients with 'stabilized' unstable angina. *Circulation* 1995;91(9):2319-24.
181. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989;80(2):410-4.
182. Albert MA, Ridker PM. The role of C-reactive protein in cardiovascular disease risk. *Curr Cardiol Rep* 1999;1(2):99-104.
183. Auer J, Berent R, Lassnig E, Eber B. C-reactive protein and coronary artery disease. *Jpn Heart J* 2002;43(6):607-19.

- 
184. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, et al. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 1995;91(9):2488-96.
185. Bermudez EA, Ridker PM. C-reactive protein, statins, and the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. *Prev Cardiol* 2002;5(1):42-6.
186. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory mechanisms in atherosclerosis: from laboratory evidence to clinical application. *Ital Heart J* 2001;2(11):796-800.
187. Cullen P, Lorkowski S, Schulte H, Seedorf U, Assmann G. Inflammation in atherosclerosis, not yet time for a paradigm shift? *Curr Opin Lipidol* 2003;14(3):325-8.
188. Hegele RA. The pathogenesis of atherosclerosis. *Clin Chim Acta* 1996;246(1-2):21-38.
189. Kaski JC. [Inflammation, infection and coronary artery disease: myths and realities. Special XXXV Conference of the National Congress of the Spanish Society of Cardiology]. *Rev Esp Cardiol* 2000;53(10):1311-7.
190. Libby P. Atherosclerosis: the new view. *Sci Am* 2002;286(5):46-55.
191. Maseri A. Inflammation, atherosclerosis, and ischemic events -- exploring the hidden side of the moon. *N Engl J Med* 1997;336(14):1014-6.
192. Plutzky J. Inflammatory pathways in atherosclerosis and acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2001;88(8A):10K-15K.
193. Ridker PM. Inflammation, atherosclerosis, and cardiovascular risk: an epidemiologic view. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999;10 Suppl 1:S9-12.
194. Ridker PM, Morrow DA. C-reactive protein, inflammation, and coronary risk. *Cardiol Clin* 2003;21(3):315-25.
195. Rifai N, Ridker PM. Inflammatory markers and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 2002;13(4):383-9.

- 
196. Sato T, Takebayashi S, Kohchi K. Increased subendothelial infiltration of the coronary arteries with monocytes/macrophages in patients with unstable angina. Histological data on 14 autopsied patients. *Atherosclerosis* 1987;68(3):191-7.
197. Whicher J, Biasucci L, Rifai N. Inflammation, the acute phase response and atherosclerosis. *Clin Chem Lab Med* 1999;37(5):495-503.
198. 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(5):310-8.
199. 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(4):242-50.
200. Fuster V, Badimon L, Cohen M, Ambrose JA, Badimon JJ, Chesebro J. Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes. *Circulation* 1988;77(6):1213-20.
201. Moreno PR, Bernardi VH, Lopez-Cuellar J, Murcia AM, Palacios IF, Gold HK, et al. Macrophages, smooth muscle cells, and tissue factor in unstable angina. Implications for cell-mediated thrombogenicity in acute coronary syndromes. *Circulation* 1996;94(12):3090-7.
202. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation* 1994;90(2):775-8.
203. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, Caligiuri G, Rebuffi AG, Buffon A, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999;99(7):855-60.
204. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Crea F, Maseri A. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med* 2002;347(1):5-12.
205. Crea F, Biasucci LM, Buffon A, Liuzzo G, Monaco C, Caligiuri G, et al. Role of inflammation in the pathogenesis of unstable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997;80(5A):10E-16E.



206. Benamer H, Steg PG, Benessiano J, Vicaud E, Gaultier CJ, Boccara A, et al. Comparison of the prognostic value of C-reactive protein and troponin I in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1998;82(7):845-50.
207. Bennermo M, Held C, Hamsten A, Strandberg LE, Ericsson CG, Hansson LO, et al. Prognostic value of plasma C-reactive protein and fibrinogen determinations in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *J Intern Med* 2003;254(3):244-50.
208. Bhagat S, Gaiha M, Sharma VK, Anuradha S. A comparative evaluation of C-reactive protein as a short-term prognostic marker in severe unstable angina--a preliminary study. *J Assoc Physicians India* 2003;51:349-54.
209. de Winter RJ, Heyde GS, Koch KT, Fischer J, van Straalen JP, Bax M, et al. The prognostic value of pre-procedural plasma C-reactive protein in patients undergoing elective coronary angioplasty. *Eur Heart J* 2002;23(12):960-6.
210. de Winter RJ, Koch KT, van Straalen JP, Heyde G, Bax M, Schotborgh CE, et al. C-reactive protein and coronary events following percutaneous coronary angioplasty. *Am J Med* 2003;115(2):85-90.
211. Gheno G, Libardoni M, Zeppellini R, Cucchini F. C-reactive protein on admission as a predictor of in-hospital death in the elderly with acute myocardial infarction. *Cardiologia* 1999;44(12):1023-8.
212. Lanza GA, De Filippis M, Sestito A, Infusino F, Maseri A, Crea F. Prognostic value of pre-discharge exercise testing and serum C-reactive protein in patients with unstable angina. *Ital Heart J* 2002;3(11):643-9.
213. Levy G, Djiane P, Levy PY, Jamet M, Gautier JP. [Prognostic value of C-reactive protein in the acute phase of myocardial infarction]. *Presse Med* 1986;15(37):1878.
214. Li JJ, Jiang H, Huang CX, Fang CH, Tang QZ, Xia H, et al. Elevated level of plasma C-reactive protein in patients with unstable angina: its relations with coronary stenosis and lipid profile. *Angiology* 2002;53(3):265-72.

- 
215. Retterstol L, Eikvar L, Bohn M, Bakken A, Erikssen J, Berg K. C-reactive protein predicts death in patients with previous premature myocardial infarction--a 10 year follow-up study. *Atherosclerosis* 2002;160(2):433-40.
216. Sanchez PL, Morinigo JL, Pabon P, Martin F, Piedra I, Palacios IF, et al. Prognostic relations between inflammatory markers and mortality in diabetic patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Heart* 2004;90(3):264-9.
217. Tommasi S, Carluccio E, Bentivoglio M, Buccolieri M, Mariotti M, Politano M, et al. C-reactive protein as a marker for cardiac ischemic events in the year after a first, uncomplicated myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999;83(12):1595-9.
218. van Haelst PL, Liem A, van Boven AJ, Veeger NJ, van Veldhuisen DJ, Tervaert JW, et al. Usefulness of elevated neopterin and C-reactive protein levels in predicting cardiovascular events in patients with non-Q-wave myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;92(10):1201-3.
219. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002;23(23):1809-40.
220. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor-kappaB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med* 1997;336(15):1066-71.
221. Brand K, Page S, Walli AK, Neumeier D, Baeuerle PA. Role of nuclear factor-kappa B in atherogenesis. *Exp Physiol* 1997;82(2):297-304.
222. Chandrasekar B, Colston JT, Geimer J, Cortez D, Freeman GL. Induction of nuclear factor kappaB but not kappaB-responsive cytokine expression during myocardial reperfusion injury after neutropenia. *Free Radic Biol Med* 2000;28(11):1579-88.
223. Chandrasekar B, Smith JB, Freeman GL. Ischemia-reperfusion of rat myocardium activates nuclear factor-KappaB and induces neutrophil infiltration via lipopolysaccharide-induced CXC chemokine. *Circulation* 2001;103(18):2296-302.

- 
224. Chandrasekar B, Streitman JE, Colston JT, Freeman GL. Inhibition of nuclear factor kappa B attenuates proinflammatory cytokine and inducible nitric-oxide synthase expression in postischemic myocardium. *Biochim Biophys Acta* 1998;1406(1):91-106.
225. Chen F, Castranova V, Shi X, Demers LM. New insights into the role of nuclear factor-kappaB, a ubiquitous transcription factor in the initiation of diseases. *Clin Chem* 1999;45(1):7-17.
226. Hiasa G, Hamada M, Ikeda S, Hiwada K. Ischemic preconditioning and lipopolysaccharide attenuate nuclear factor-kappaB activation and gene expression of inflammatory cytokines in the ischemia-reperfused rat heart. *Jpn Circ J* 2001;65(11):984-90.
227. Hierholzer C, Kalff JC, Audolfsson G, Billiar TR, Tweardy DJ, Bauer AJ. Molecular and functional contractile sequelae of rat intestinal ischemia/reperfusion injury. *Transplantation* 1999;68(9):1244-54.
228. Li C, Kao RL, Ha T, Kelley J, Browder IW, Williams DL. Early activation of IKKbeta during in vivo myocardial ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280(3):H1264-71.
229. Sasaki H, Galang N, Maulik N. Redox regulation of NF-kappaB and AP-1 in ischemic reperfused heart. *Antioxid Redox Signal* 1999;1(3):317-24.
230. Sun B, Fan H, Honda T, Fujimaki R, Lafond-Walker A, Masui Y, et al. Activation of NF kappa B and expression of ICAM-1 in ischemic-reperfused canine myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 2001;33(1):109-19.
231. Tacchini L, Radice L, Pogliaghi G, Bernelli-Zazzera A. Differential activation of heat shock and nuclear factor kappaB transcription factors in postischemic reperfused rat liver. *Hepatology* 1997;26(1):186-91.
232. Tsoulfas G, Geller DA. NF-kappaB in transplantation: friend or foe? *Transpl Infect Dis* 2001;3(4):212-9.

- 
233. Valen G, Yan ZQ, Hansson GK. Nuclear factor kappa-B and the heart. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(2):307-14.
234. Zhang S, Tobaru T, Zivin JA, Shackelford DA. Activation of nuclear factor-kappaB in the rabbit spinal cord following ischemia and reperfusion. *Brain Res Mol Brain Res* 1998;63(1):121-32.
235. Wilson SH, Best PJ, Edwards WD, Holmes DR, Jr., Carlson PJ, Celermajer DS, et al. Nuclear factor-kappaB immunoreactivity is present in human coronary plaque and enhanced in patients with unstable angina pectoris. *Atherosclerosis* 2002;160(1):147-53.
236. Barnes PJ. Nuclear factor-kappa B. *Int J Biochem Cell Biol* 1997;29(6):867-70.
237. Christman JW, Lancaster LH, Blackwell TS. Nuclear factor kappa B: a pivotal role in the systemic inflammatory response syndrome and new target for therapy. *Intensive Care Med* 1998;24(11):1131-8.
238. Aros F, Loma-Osorio A, Bosch X, Gonzalez Aracil J, Lopez Bescos L, Marrugat J, et al. [Management of myocardial infarction in Spain (1995-99). Data from the registry of the Ischaemic Heart Disease Working Group (RISCI) of the Spanish Society of Cardiology]. *Rev Esp Cardiol* 2001;54(9):1033-40.
239. Arnalich F, Hernanz A, Lopez-Maderuelo D, De la Fuente M, Arnalich FM, Andres-Mateos E, et al. Intracellular glutathione deficiency is associated with enhanced nuclear factor-kappaB activation in older non-insulin dependent diabetic patients. *Free Radic Res* 2001;35(6):873-84.
240. de Waart FG, Moser U, Kok FJ. Vitamin E supplementation in elderly lowers the oxidation rate of linoleic acid in LDL. *Atherosclerosis* 1997;133(2):255-63.
241. Gambardella A, Paolisso G, D'Amore A, Granato M, Verza M, Varricchio M. Different contribution of substrates oxidation to insulin resistance in malnourished elderly patients with cancer. *Cancer* 1993;72(10):3106-13.



- 
242. Krishnan RK, Evans WJ, Kirwan JP. Impaired substrate oxidation in healthy elderly men after eccentric exercise. *J Appl Physiol* 2003;94(2):716-23.
243. Woo J, Arumanayagam M, MacDonald D, Woo KS. A comparison of the acute-phase response in middle aged and elderly patients. *Postgrad Med J* 1989;65(759):7-9.
244. Melgarejo-Moreno A, Galcera-Tomas J, Garcia-Alberola A, Rodriguez-Garcia P, Gonzalez-Sanchez A. Clinical and prognostic characteristics associated with age and gender in acute myocardial infarction: a multihospital perspective in the Murcia region of Spain. *Eur J Epidemiol* 1999;15(7):621-9.
245. Capewell S, MacIntyre K, Stewart S, Chalmers JW, Boyd J, Finlayson A, et al. Age, sex, and social trends in out-of-hospital cardiac deaths in Scotland 1986-95: a retrospective cohort study. *Lancet* 2001;358(9289):1213-7.
246. Dittrich H, Gilpin E, Nicod P, Cali G, Henning H, Ross J, Jr. Acute myocardial infarction in women: influence of gender on mortality and prognostic variables. *Am J Cardiol* 1988;62(1):1-7.
247. Gilpin E, Ricou F, Dittrich H, Nicod P, Henning H, Ross J, Jr. Factors associated with recurrent myocardial infarction within one year after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1991;121(2 Pt 1):457-65.
248. Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, et al. Differential expression of cardiac biomarkers by gender in patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a TACTICS-TIMI 18 (Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 18) substudy. *Circulation* 2004;109(5):580-6.
249. Death AK, McGrath KC, Sader MA, Nakhla S, Jessup W, Handelsman DJ, et al. Dihydrotestosterone promotes vascular cell adhesion molecule-1 expression in male human endothelial cells via a nuclear factor-kappaB-dependent pathway. *Endocrinology* 2004;145(4):1889-97.

- 
250. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999;100(10):1134-46.
251. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16(2):434-44.
252. 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(4):229-34.
253. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *Jama* 1998;279(18):1477-82.
254. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998;97(20):2007-11.
255. Saito I, Folsom AR, Brancati FL, Duncan BB, Chambless LE, McGovern PG. Nontraditional risk factors for coronary heart disease incidence among persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Intern Med* 2000;133(2):81-91.
256. Sanchez-Recalde A, Carlos Kaski J. [Diabetes mellitus, inflammation and coronary atherosclerosis: current and future perspectives]. *Rev Esp Cardiol* 2001;54(6):751-63.
257. Festa A, D'Agostino R, Jr., Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;102(1):42-7.
258. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppel SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for

- cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19(4):972-8.
259. Moreno PR, Murcia AM, Palacios IF, Leon MN, Bernardi VH, Fuster V, et al. Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus. *Circulation* 2000;102(18):2180-4.
260. Bodi V, Sanchis J, Llacer A, Facila L, Nunez J, Pellicer M, et al. [Prognostic markers of non-ST elevation acute coronary syndromes]. *Rev Esp Cardiol* 2003;56(9):857-64.
261. Libby P, Aikawa M, Schonbeck U. Cholesterol and atherosclerosis. *Biochim Biophys Acta* 2000;1529(1-3):299-309.
262. Wilson SH, Caplice NM, Simari RD, Holmes DR, Jr., Carlson PJ, Lerman A. Activated nuclear factor-kappaB is present in the coronary vasculature in experimental hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2000;148(1):23-30.
263. Joukhadar C, Klein N, Prinz M, Schrolnberger C, Vukovich T, Wolzt M, et al. Similar effects of atorvastatin, simvastatin and pravastatin on thrombogenic and inflammatory parameters in patients with hypercholesterolemia. *Thromb Haemost* 2001;85(1):47-51.
264. Li JJ, Chen MZ, Chen X, Fang CH. Rapid effects of simvastatin on lipid profile and C-reactive protein in patients with hypercholesterolemia. *Clin Cardiol* 2003;26(10):472-6.
265. Libby P, Aikawa M. Effects of statins in reducing thrombotic risk and modulating plaque vulnerability. *Clin Cardiol* 2003;26(1 Suppl 1):111-4.
266. Nawawi H, Osman NS, Yusoff K, Khalid BA. Reduction in serum levels of adhesion molecules, interleukin-6 and C-reactive protein following short-term low-dose atorvastatin treatment in patients with non-familial hypercholesterolemia. *Horm Metab Res* 2003;35(8):479-85.
267. Rajamannan NM, Subramaniam M, Springett M, Sebo TC, Niekrasz M, McConnell JP, et al. Atorvastatin inhibits hypercholesterolemia-induced cellular proliferation and bone matrix production in the rabbit aortic valve. *Circulation* 2002;105(22):2660-5.



268. Ridker PM, Rifai N, Lowenthal SP. Rapid reduction in C-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation* 2001;103(9):1191-3.
269. Anto RJ, Mukhopadhyay A, Shishodia S, Gairola CG, Aggarwal BB. Cigarette smoke condensate activates nuclear transcription factor-kappaB through phosphorylation and degradation of IkappaB(alpha): correlation with induction of cyclooxygenase-2. *Carcinogenesis* 2002;23(9):1511-8.
270. Di Stefano A, Caramori G, Oates T, Capelli A, Lusuardi M, Gnemmi I, et al. Increased expression of nuclear factor-kappaB in bronchial biopsies from smokers and patients with COPD. *Eur Respir J* 2002;20(3):556-63.
271. MacNee W, Donaldson K. Exacerbations of COPD: environmental mechanisms. *Chest* 2000;117(5 Suppl 2):390S-7S.
272. Nishikawa M, Kakemizu N, Ito T, Kudo M, Kaneko T, Suzuki M, et al. Superoxide mediates cigarette smoke-induced infiltration of neutrophils into the airways through nuclear factor-kappaB activation and IL-8 mRNA expression in guinea pigs in vivo. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;20(2):189-98.
273. Shen Y, Rattan V, Sultana C, Kalra VK. Cigarette smoke condensate-induced adhesion molecule expression and transendothelial migration of monocytes. *Am J Physiol* 1996;270(5 Pt 2):H1624-33.
274. Vayssier M, Favatier F, Pinot F, Bachelet M, Polla BS. Tobacco smoke induces coordinate activation of HSF and inhibition of NFkappaB in human monocytes: effects on TNFalpha release. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;252(1):249-56.
275. Barnes PJ, Adcock IM. Transcription factors and asthma. *Eur Respir J* 1998;12(1):221-34.
276. Barnes PJ, Adcock IM. NF-kappa B: a pivotal role in asthma and a new target for therapy. *Trends Pharmacol Sci* 1997;18(2):46-50.
277. Christman JW, Sadikot RT, Blackwell TS. The role of nuclear factor-kappa B in pulmonary diseases. *Chest* 2000;117(5):1482-7.



- 
278. Fan J, Ye RD, Malik AB. Transcriptional mechanisms of acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001;281(5):L1037-50.
279. Inoue K, Suzuki S, Kubo H, Ishida I, Ueda S, Kondo T. Effects of rewarming on nuclear factor-kappaB and interleukin 8 expression in cold-preserved alveolar epithelial cells. *Transplantation* 2003;76(2):409-15.
280. Naidu BV, Krishnadasan B, Farivar AS, Woolley SM, Thomas R, Van Rooijen N, et al. Early activation of the alveolar macrophage is critical to the development of lung ischemia-reperfusion injury. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126(1):200-7.
281. Teramoto S, Kume H. The role of nuclear factor-kappa B activation in airway inflammation following adenovirus infection and COPD. *Chest* 2001;119(4):1294-5.
282. Wright JG, Christman JW. The role of nuclear factor kappa B in the pathogenesis of pulmonary diseases: implications for therapy. *Am J Respir Med* 2003;2(3):211-9.
283. Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983;309(6):331-6.
284. Ambrose JA. Coronary morphology in unstable angina. *Am J Cardiol* 1989;64(3):256.
285. Ambrose JA, Fuster V. Coronary collateral vessels and myocardial protection. *Int J Cardiol* 1983;3(4):417-20.
286. Ambrose JA, Hjemdahl-Monsen CE, Borricco S, Gorlin R, Fuster V. Angiographic demonstration of a common link between unstable angina pectoris and non-Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988;61(4):244-7.
287. Ambrose JA, Israel DH. Angiography in unstable angina. *Am J Cardiol* 1991;68(7):78B-84B.
288. Ambrose JA, Winters SL, Arora RR, Eng A, Riccio A, Gorlin R, et al. Angiographic evolution of coronary artery morphology in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1986;7(3):472-8.

289. Ambrose JA, Winters SL, Arora RR, Haft JI, Goldstein J, Rentrop KP, et al. Coronary angiographic morphology in myocardial infarction: a link between the pathogenesis of unstable angina and myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1985;6(6):1233-8.
290. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. The FRISC study group. *Circulation* 1996;93(9):1651-7.
291. Ravkilde J, Nissen H, Horder M, Thygesen K. Independent prognostic value of serum creatine kinase isoenzyme MB mass, cardiac troponin T and myosin light chain levels in suspected acute myocardial infarction. Analysis of 28 months of follow-up in 196 patients. *J Am Coll Cardiol* 1995;25(3):574-81.
292. Stubbs P, Collinson P, Moseley D, Greenwood T, Noble M. Prospective study of the role of cardiac troponin T in patients admitted with unstable angina. *Bmj* 1996;313(7052):262-4.
293. Rehr R, Disciascio G, Vetrovec G, Cowley M. Angiographic morphology of coronary artery stenoses in prolonged rest angina: evidence of intracoronary thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 1989;14(6):1429-37.
294. Guazzi MD, Bussotti M, Grancini L, De Cesare N, Guazzi M, Pera IL, et al. Evidence of multifocal activity of coronary disease in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1997;96(4):1145-51.
295. Ambrose JA. Prognostic implications of lesion irregularity on coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1991;18(3):675-6.
296. Theroux P. Angiographic and clinical progression in unstable angina. From clinical observations to clinical trials. *Circulation* 1995;91(9):2295-8.
297. Moise A, Theroux P, Taeymans Y, Descoings B, Lesperance J, Waters DD, et al. Unstable angina and progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 1983;309(12):685-9.
298. Chester MR, Chen L, Kaski JC. The natural history of unheralded complex coronary plaques. *J Am Coll Cardiol* 1996;28(3):604-8.

- 
299. Chen L, Chester MR, Crook R, Kaski JC. Differential progression of complex culprit stenoses in patients with stable and unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1996;28(3):597-603.
300. Freeman MR, Williams AE, Chisholm RJ, Armstrong PW. Intracoronary thrombus and complex morphology in unstable angina. Relation to timing of angiography and in-hospital cardiac events. *Circulation* 1989;80(1):17-23.
301. Davies SW, Marchant B, Lyons JP, Timmis AD, Rothman MT, Layton CA, et al. Irregular coronary lesion morphology after thrombolysis predicts early clinical instability. *J Am Coll Cardiol* 1991;18(3):669-74.
302. Levin DC, Fallon JT. Significance of the angiographic morphology of localized coronary stenoses: histopathologic correlations. *Circulation* 1982;66(2):316-20.
303. van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994;89(1):36-44.
304. Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, Pica M, Shoukfeh M, O'Neill WW. Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000;343(13):915-22.
305. Abrams J. *C-reactive protein, inflammation, and coronary risk: an update. Cardiol Clin* 2003;21(3):327-31.
306. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular risk: rationale for screening and primary prevention. *Am J Cardiol* 2003;92(4B):17K-22K.
307. Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem* 2001;47(3):403-11.
308. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342(12):836-43.

- 
309. Rebuzzi AG, Quaranta G, Liuzzo G, Caligiuri G, Lanza GA, Gallimore JR, et al. Incremental prognostic value of serum levels of troponin T and C-reactive protein on admission in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1998;82(6):715-9.
310. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, et al. 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(7):1460-5.
311. Chew DP, Bhatt DL, Robbins MA, Penn MS, Schneider JP, Lauer MS, et al. Incremental prognostic value of elevated baseline C-reactive protein among established markers of risk in percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2001;104(9):992-7.
312. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. *FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease*. *Circulation* 1997;96(12):4204-10.
313. Pahl HL, Krauss B, Schulze-Osthoff K, Decker T, Traenckner EB, Vogt M, et al. The immunosuppressive fungal metabolite gliotoxin specifically inhibits transcription factor NF-kappaB. *J Exp Med* 1996;183(4):1829-40.
314. 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(16):9558-63.
315. Ovesen T, Barrett TQ. Nuclear factor-kappaB in middle ear epithelial cells: a methodological study using an ELISA. *Acta Otolaryngol* 2003;123(2):306-9.



## **10. ANEXOS**

## 10.1. ANEXO 1: ABREVIATURAS

**ACTP:** angioplastia transluminal percutánea.

**AI :** angina inestable.

**CI:** cardiopatía isquémica.

**CK:** creatinfosfoquinasa.

**CK-MB:** isoenzima MB de la creatinfosfoquinasa.

**ECG:** electrocardiograma.

**EMSA:** Electro Mobility Shift Assay.

**EPOC:** enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

**FEVI:** fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

**HTA:** hipertensión.

**IAM:** infarto agudo de miocardio.

**IAMCEST:** infarto agudo de miocardio con elevación del ST.

**IAMSEST:** infarto agudo de miocardio sin elevación del ST.

**NF Kappa B :** factor de transcripción nuclear kappa B.

**PCR :** proteína C reactiva.

**SCA:** síndrome coronario agudo.

**SCACEST :** síndrome coronario agudo con elevación del ST.

**SCASEST:** síndrome coronario agudo con elevación del ST.

**VCAM-1:** molécula-1 de adhesión de células vasculares.

## 10.2. ANEXO 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estudio clínico: **“Valor pronóstico de la activación del factor nuclear kappa B en los síndromes coronarios agudos y su correlación angiográfica”**

Yo, Don/Doña:

Declaro que:

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He sido informado por el Dr. \_\_\_\_\_

Quien ha contestado a las preguntas surgidas tras la lectura de la hoja de información.

Comprendo que mi participación es voluntaria y altruista.

Comprendo que tengo derecho a retirarme del estudio:

- 1) Cuando quiera
- 2) Sin tener que dar explicaciones
- 3) Sin que esto repercuta en mi atención médica o sanitaria posterior.

Poe ello, presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del paciente y fecha

Firma de investigador y fecha

