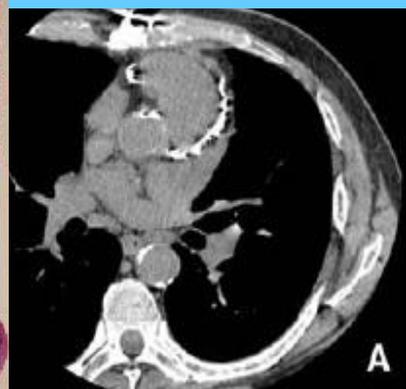
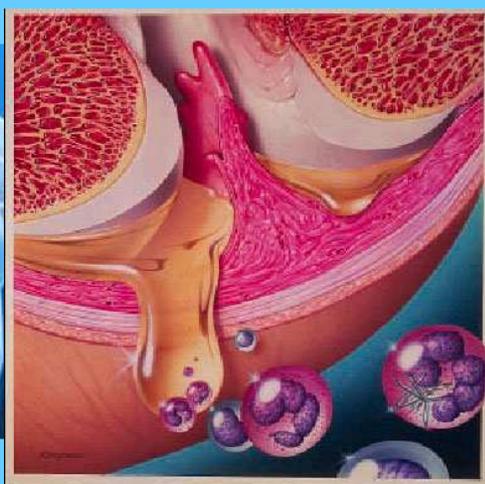


Efecto del tratamiento con atorvastatina sobre los marcadores de inflamación en la cirugía de revascularización coronaria con arteria mamaria



Naiara Parraza Diez



FACULTAD DE MEDICINA

Universidad de Alcalá
2012

TESIS DOCTORAL

Efecto del tratamiento con atorvastatina sobre los
marcadores de inflamación en la cirugía de
revascularización coronaria con arteria mamaria

Por Naiara Parraza Diez

Director/a: Jose Luis Moya Mür
Co-Director/a: Jose Manuel del Rey



**FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

**Alcalá de Henares, Madrid
2012**

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

Campus Universitario
Ctra. Madrid-Barcelona, Km. 33,600
28871 Alcalá de Henares (Madrid)
Tel. 918855138
Fax 918854686

DPTO. DE MEDICINA

Los abajo firmantes, **Dr. Jose Luis Moya Mur** y **Dr. Jose Manuel del Rey**, médicos adjuntos del Hospital Ramón y Cajal

CERTIFICAN: Que la memoria presentada por **Dña. Nairra Parraza Díez**, con el título: **"Efecto del tratamiento con atorvastatina sobre los marcadores de inflamación en la cirugía de revascularización coronaria con arteria mamaria"**, ha sido realizada bajo su dirección en el departamento de Medicina de la Universidad de Alcalá, y autoriza su presentación para optar al grado de Doctor en Farmacia.
Y para que así conste, firman el presente certificado.

Alcalá de Henares, marzo 2012



Fdo. Dr. Jose Luis Moya Mur



Fdo. Dr. Jose Manuel del Rey Sánchez



Agustín Albillos Martínez, Catedrático de Medicina y Director del Departamento de Medicina

INFORMA QUE:

En su opinión, el trabajo de investigación presentado por D^a. **Naiara Parraza Díez** titulado "**Efecto del tratamiento con atorvastatina sobre los marcadores de inflamación en la cirugía de revascularización coronaria con arteria mamaria**", realizado bajo la dirección de los Dres. D. José Luis Moya Mur y D. José Manuel del Rey Sánchez, reúne los requisitos científicos, metodológicos, formales y de originalidad suficientes para ser defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal que legalmente proceda.

Y para que conste donde proceda, a los efectos oportunos, se firma la presente en Alcalá de Henares a siete de mayo de dos mil doce.



A Iban

A mis padres Luis M^a y M^a Visitación

El tiempo es algo precioso: un recurso no renovable ni recuperable.

Por ese tiempo tan preciado que les he robado con ello. Porque son lo más importante de mi vida y porque sin su apoyo y comprensión no habría sido posible.

AGRADECIMIENTOS

A mis compañeros de residencia y las generaciones posteriores, por su colaboración en las tareas de recogida y procesamiento de las muestras y por todas las cosas que hemos compartido dentro y fuera del hospital.

A todo el grupo de profesionales (cirujanos vasculares, cardiólogos, neurólogos y psiquiatras) que formó parte de este gran estudio. Ha resultado muy gratificante formar parte de este equipo de investigación y he aprendido mucho de todos vosotros.

A mis entonces adjuntos del Hospital Ramón y Cajal, a los técnicos, enfermeras y todo el personal del laboratorio de bioquímica porque además de convertirme en una gran profesional, habéis sido mi familia durante 4 maravillosos años.

Al personal del servicio de bioestadística del Hospital Ramón y Cajal, a mis compañeros de trabajo actuales de la unidad de investigación del Hospital Universitario Araba, Felipe Aizpuru y Amaia Bilbao por el asesoramiento recibido.

A mis directores de tesis Jose Luis Moya y Jose Manuel del Rey por ser mis guías en el mundo de la investigación, por vuestros consejos y ánimos para hacer frente a las adversidades de este difícil camino.

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

ABREVIATURAS

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

1

1. Cardiopatía isquémica..... 1
 - 1.1. Definición
 - 1.2. Epidemiología
 - 1.3. Factores de riesgo
 - 1.4. Fisiopatología
 - a. Aterosclerosis
 - b. Fisiología de la circulación coronaria
 - c. Insuficiencia coronaria
 - 1.5. Diagnóstico
 - 1.6. Prevención
 - a. Prevención primaria
 - b. Prevención secundaria
 - 1.7. Tratamiento
 - a. Tratamiento quirúrgico: revascularización coronaria
 - b. Tratamiento médico: intervención coronaria percutánea (ICP)
 - c. Indicaciones: cirugía frente a ICP

2.	Inflamación y enfermedad cardiovascular.....	18
2.1.	Inflamación y enfermedad cardiovascular	
2.2.	Marcadores de inflamación y riesgo cardiovascular	
	a. Adhesinas o moléculas de adhesión	
	b. Citocinas	
	c. Marcadores de actividad plaquetaria y estado protrombótico	
	d. Reactantes de fase aguda	
	e. Adiponectina	
	f. Péptido natriurético tipo B	
2.3.	Mediadores de inflamación en la cirugía cardíaca	
3.	Determinación analítica de marcadores de inflamación.....	51
3.1.	Tecnología LUMINEX	
3.2.	Inmunoanálisis	
4.	Estatinas.....	55
4.1.	Descripción y mecanismo de acción	
4.2.	Hipercolesterolemia y enfermedad coronaria	
4.3.	Efecto beneficioso precoz de las estatinas sobre la vasculatura	
4.4.	Cómo evaluar el efecto beneficioso de las estatinas sobre la vasculatura	
4.5.	Estudios clínicos en pacientes revascularizados	

JUSTIFICACIÓN	61
----------------------	-----------

HIPÓTESIS y OBJETIVOS	64
------------------------------	-----------

MATERIAL Y MÉTODOS

65

1.	Consideraciones éticas.....	65
2.	Diseño del estudio.....	66
2.1.	Sujetos.....	66
2.2.	Intervención	67
2.3.	Desarrollo del estudio	67
2.4.	Variables e instrumentos de medida	71
2.5.	Recogida de datos	82
2.6.	Análisis estadístico	83

RESULTADOS

85

OBJETIVO 1: Determinar la utilidad de los distintos marcadores de inflamación como marcadores clínicos a partir de la cinética de sus concentraciones a lo largo del estudio y establecer qué tipo de muestra es la más eficiente para analizarlos.

1.	Tipo de muestra para el análisis de los marcadores de inflamación....	85
2.	Cinética de los marcadores de inflamación	93

OBJETIVO 2: Comparar las concentraciones de diferentes marcadores séricos (de inflamación, disfunción endotelial y trombosis) a lo largo del estudio en sujetos de revascularización coronaria que hayan recibido altas o bajas dosis de estatinas

3.	Características principales de los sujetos del estudio.....	99
4.	Marcadores de inflamación y estatinas	102

OBJETIVO 3: Identificar qué marcador o marcadores séricos se asocian a una mejoría de la función microvascular determinada mediante el cálculo de la reserva coronaria o a una mejoría de otras variables cardiológicas y determinar si el tratamiento con altas dosis está asociado con menores complicaciones e ingresos postoperatorios

5.	Marcadores de inflamación e indicadores cardiológicos	111
6.	Indicadores clínicos y estatinas	114

DISCUSIÓN **115**

- 1. Estudio preliminar115
- 2. Marcadores de inflamación.....117
- 3. Indicadores clínicos y cardiológicos125

CONCLUSIONES **133**

BIBLIOGRAFÍA **134**

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Figura 1: Injerto coronario.

Figura 2: Angioplastia coronaria transluminal percutánea.

Tabla 1: Indicaciones clínicas y contraindicaciones para la angioplastia coronaria.

Figura 3: Prótesis coronaria (stent).

Figura 4: Inflamación en el inicio de la placa aterosclerótica.

Figura 5: Inflamación y desarrollo de la placa aterosclerótica.

Figura 6: Producción de los principales Marcadores y Moléculas involucradas en la Fisiopatología del Proceso Inflamatorio Vascular.

Figuras 7 y 8: Inflamación y desestabilización de la placa aterosclerótica.

Figura 9: Inflamación y trombosis.

Figura 10: Mecanismo de acción de la adiponectina.

Figura 11: Efectos biológicos de la adiponectina.

Figura 12: Tecnología arrays para determinación marcadores inflamación.

Figura 13: Tecnología inmunoanálisis.

Figura 14: Efectos de las estatinas.

Figura 15: Mecanismo de acción de las estatinas.

Tabla 2: Marcadores inflamatorios.

Tabla 3: Recogida de datos.

Figura 16: Correlación y concordancia según el método de Bland Altman, de PCR entre suero y plasma-EDTA.

Figura 17: Correlación y concordancia según el método de Bland Altman, de complemento entre plasma-EDTA y plasma-Heparina litio.

Figura 18: Correlación y concordancia según el método de Bland Altman, de dimero D entre plasma-heparina de litio, plasma citrato y plasma-EDTA.

Figura 19: Correlación y concordancia según el método de Bland Altman, entre plasma y suero de marcadores analizados mediante arrays.

Figura 20: Concentraciones plasmáticas de los distintos marcadores en el momento basal, preoperatorio, postoperatorio, al alta hospitalaria, al mes y a los 4 meses de la operación.

Figura 21: Concentración plasmática media de los distintos marcadores en los pacientes estudiados.

Tabla 4: Correlación entre las muestras de suero y plasma de los marcadores analizados mediante arrays.

Figura 22: Diagrama de flujo del estudio.

Tabla 5: Análisis descriptivo de las características principales de los sujetos en ambos grupos de tratamiento.

Figura 23: Variaciones de las concentraciones de los distintos marcadores a lo largo del estudio.

Tabla 6: Comparación de las concentraciones medias respecto a la muestra anterior en cada grupo de tratamiento.

Tabla 7: Comparación de las concentraciones medias de los distintos marcadores plasmáticos entre el grupo con atorvastatina 10mg y 80mg.

Tabla 8: Diferencia de concentración de cada marcador entre ambos grupos de tratamiento, tomando el grupo de dosis estándar de estatinas como referencia. Modelo lineal mixto.

Tabla 9: Comparación de las variables cardiológicas entre el grupo de atorvastatina 10mg y 80mg.

Tabla 10. Relación entre los marcadores de inflamación y varios indicadores cardiológicos al mes y a los 4 meses.

TABLA 11: Comparación de las variables clínicas entre el grupo de atorvastatina 10mg y 80mg.

ABREVIATURAS

AAS: ácido acetilsalicílico

ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea

ADA: arteria descendente anterior

AMI: arteria mamaria interna

AVC: accidente cerebrovascular

BNP: péptido natriurético tipo B

CD: coronaria derecha

CD40L: CD40 ligando

CEC: circulación extracorpórea

CI: cardiopatía isquémica

CID: coagulación intravascular diseminada

CRD: cuaderno de recogida de datos

CX: circunfleja

DA: descendente anterior

DAC: derivación aortocoronaria

EC: enfermedad cardiovascular o coronaria

FC: frecuencia cardíaca

FE: fracción de eyección

GIM: grosor íntimo medio

HDL: lipoproteínas de alta densidad

HTA: hipertensión arterial

ICAM: molécula de adhesión intercelular

ICP: intervención coronaria percutánea

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina

IFN: interferon

IFN-g o IFN-gamma: interferon gamma

IL: interleucina

IM ó IAM: infarto de miocardio

IMC: índice de masa corporal

LDL: lipoproteínas de baja densidad

Lp(a): lipoproteína (a)

MCP ó MCP-1: proteína 1 quimiotáctica de monocitos

MMP: metaloproteinasas

MPO: mieloperoxidasa

MV.O2: consumo miocárdico de oxígeno

PAI: péptido inhibidor del activador del plasminógeno 1

PCR: proteína C reactiva

PCR-us: proteína C reactiva ultrasensible

RC: reserva coronaria

SCA: síndrome coronario agudo

TNF: factor de necrosis tumoral

TNF α o TNF-alfa: factor de necrosis tumoral alfa

TVE: tromboembolismo venoso

TVP: tromboembolismo pulmonar

VS: vena safena

VTD: volumen telediastólico

VTS: volumen telesistólico

SUMMARY

INTRODUCTION

Cardiovascular diseases are one of the leading causes of morbidity and mortality in Western. One of the most important within these is ischemic heart disease, with a prevalence of 30%. In the pathogenesis underlying both the presence of atheromatous plaque in the coronary arteries which reduces its size gradually, and the development of local pro-inflammatory mechanisms. Situations such as diabetes, hypertension and hypercholesterolemia reduce endothelial vasodilator capacity, even in the absence of significant coronary stenosis. LDL accumulates in the arterial wall, where they undergo oxidative modification. These oxidized LDL disturb endothelial function and thus all properties antiatherogenic, antithrombotic and antiinflammatory endothelium. Macrophages and smooth muscle cells capture the LDL and become foam cells whose accumulation in the intima contributes to the development of atherosclerotic lesions. Unstable plaques have a lipid core and a thin and weak fibrous cap infiltrated by macrophages and other inflammatory cells that are vulnerable to rupture. Therefore, for the appearance and development of atherosclerotic lesions endothelial cells are activated as a consequence of endothelial dysfunction - blood cells such as monocytes and macrophages and smooth muscle cells. As a result of the injury of the coronary vessel in the area near the atheroma, the coagulation cascade and thrombogenesis are activated, promoting acute coronary syndrome, including unstable angina and myocardial infarction.

Although the death rate from ischemic heart disease in Spain is low compared with that of the northern countries of Europe or the United States, remains the leading cause of death, with 35% of all deaths in our country.

Myocardial revascularization with coronary graft (CABG) or angioplasty are standard treatments for ischemic heart disease. The number of patients undergoing cardiac surgery has increased. In Europe, with a population of about 490 million, it is estimated that there are about 7 million major surgical procedures annually. After surgery, it is estimated that the incidence of cardiac death is from 0.5 to 1.5%.

The progressive refinement of both techniques (eg., the use of arterial grafts and drug-"stents") has improved clinical outcomes, but is not yet clear which of these treatments is more effective, so randomized clinical trials are underway.

The surgery itself is a major stressor, inducing the production of catecholamines associated with hemodynamic stress, vasospasm, reduction of fibrinolytic activity, platelet activation and consequent hypercoagulability, leading to an increased risk of plaque rupture that lies in 50% of patients with postoperative myocardial infarction. The inflammatory process in general, and monocyte-derived macrophages in particular, plays an important role in the progression and destabilization of coronary plaque.

During coronary artery bypass graft surgery, there is a local and generalized proinflammatory situation, with microvascular damage associated with prothrombotic mechanisms and endothelial dysfunction. This inflammatory response is clinically important because it contributes to the production of the usual post-operative complications and can even produce biological effects on vascular native vessels or grafts. This state would be responsible for worse early clinical outcome at coronary microvascular level, that will result in cerebral ischemic conditions, myocardial and cerebral micronecrosis, manifested as mild cardiac enzyme elevations and brain cognitive impairment. Our group has shown how the coronary reserve is decreased after CABG and increases at 3 months of treatment (from 2.7 to 3.3, $p = 0.03$) in a sample of 21 hypercholesterolemic patients treated with atorvastatin (20 mg / day). However, there are still some issues and possible implications of this phenomenon that are in dispute or have not been addressed so far.

Recent studies show that the inflammatory response is far from being durable, finding an increase of up to 20 times the concentration of markers of inflammation and this increase is detectable in some of them up to 24 hours after surgery. So after surgery, serial measurements of the different markers of inflammation involved, appear to be useful to quantify the degree of tissue damage, the invasiveness of the procedure and early detection of surgical complications, especially infectious. However, there is little information on the magnitude and evolution of increased concentrations of inflammatory factors in the vessel wall during coronary bypass. Nor it is established whether the increase of these factors produces a systemic effect or is confined to the cardiac tissues exposed during the trauma of the operation.

Although advances in surgical techniques and postoperative care have reduced morbidity and mortality of these procedures, complications still occur. The risk of perioperative complications depends on the patient's condition before surgery, the prevalence of comorbidities and the magnitude and duration of surgery. The incidence of postoperative cardiac events reported varies because most happens asymptotically. Just in recent years pharmacological treatment with statins has generated an interest in relation to the prevention of cardiovascular events. Numerous studies including patients with and without surgery have demonstrated the benefit of statin therapy on the outcome of major cardiac indicators related to the reduction of LDL cholesterol and inflammation. Reducing inflammation may, regardless of the concentration of cholesterol, prevent destabilization of coronary plaques produced during the stress of surgery, favorably modifying long-term morbidity and mortality after cardiac surgery. However, there are conflicting results about the drugs and doses of these commonly used to attenuate the inflammatory response and its consequences. Moreover, these studies that have shown improvement in the prognosis of patients treated with statins, only have failed to show lack of progression of the plates and / or minimal decreases in the same. Therefore the improvement in the prognosis should be fundamentally due to the overall effect of statins on the entire length of the vessels and not only over plaque stabilization.

At long-term, in patients treated with statins, a marked decrease of variables associated with inflammation such as CRP, cytokines and adhesion molecules also has been reported. But little is known about the effect of statins on proinflammatory cytokine concentrations that occurs during systemic inflammatory response that accompanies cardiac surgery. Among the many effects that are attributed, there are the changes in both cellular and extracellular processes independently of cholesterol reduction, such as modifying the increase in biologically active molecules before and after myocardial ischemia. In addition, recent evidence shows that some of the actions of statins occur rapidly (within weeks).

This study part of another whose aim was determining the effectiveness of perioperative high-dose statins as a protective factor against coronary microvascular level aggression of coronary revascularization in patients with ischemic heart disease undergoing cardiac revascularization. And where effectiveness is defined as an increase in coronary flow reserve to 4 months equal or more than 0.4. It is a multidisciplinary study with several hypothesis and objectives, each in a different area of knowledge that is addressed by each of the researchers within the group:

1. - To demonstrate that atorvastatin causes a "microvascular" protection in the brain, improving cognitive test results respect to the control group. Studied by psychiatry and neurology.
2. - To demonstrate the different changes that CABG produces in markers of endothelial function, inflammation and thrombosis in patients with / without perioperative atorvastatin protection. Identify which marker or markers are associated with improvement of coronary microvascular function and cognitive function with atorvastatin. Studied by biochemistry.

3. - To evaluate whether treatment with perioperative atorvastatin improve clinical markers: intensive care unit (ICU) and hospital stay, reoperations, troponin level, impaired contractility. Studied by cardiology and biochemistry.
4. - To evaluate the safety of the product: complication rate, laboratory (GOT, GPT, CPK) or clinical parameters (depression, suicidal thoughts). Studied by cardiology.

OBJECTIVES

GOAL

To determine the effect of perioperative atorvastatin at high and low doses on markers of inflammation after coronary bypass surgery.

SPECIFIC OBJECTIVES

1. To determine the usefulness of different markers of inflammation as clinical markers from the kinetics of their concentrations throughout the study and determine what type of sample is the most efficient for analysis.
2. To determine the effect of treatment with high doses of atorvastatin in the inflammatory response that occurs during and after bypass surgery, by comparing the concentrations of different markers of inflammation, endothelial dysfunction and thrombosis during the study with low doses of statins.
3. Identify which marker or serum markers are associated with a improvement of microvascular function assessed by determination of coronary flow reserve or improvement of other cardiological variables and determine whether treatment with high doses is associated with fewer postoperative complications and hospital admissions.

MATERIALS AND METHODS

INTERHEART study results reveal that the presence of traditional cardiovascular risk factors explain only 80% of cases of coronary disease. There is a significant percentage of cases without explain, where the new markers of risk became important. The set of new risk factors for atherosclerotic vascular disease and especially coronary, are numerous and are within all lines affecting our study, including: as indicators of the initial stage of the inflammatory reaction (endothelial dysfunction) we analyze sICAM -1 and IL6; as indicators of atherosclerotic plaque formation we select us-CRP, complement, MCP-1, IFN- γ , TNFalpha, adiponectin; and in more advanced stages including plaque destabilization and thrombosis, MMP9, MPO, sCD40L, tPAI1 and Dimer D. We also study IL10 as an anti-inflammatory marker and BNP as a functional marker.

To assess their utility as clinical markers after bypass surgery, we performed a randomized, double-blind study in patients with ischemic heart disease and coronary revascularization with internal mammary artery. The selected subjects were randomly assigned to each of the following study groups using a randomized block design of size 4:

- Experimental group: patients with perioperative treatment with atorvastatin 40 mg tablets. A dose of 80 mg / day was administered from 3-7 days before surgery until 4 months after the same, when completed the study.
- Control group: patients with conventional treatment with atorvastatin 10 mg tablets. A dose of 10 mg / day was administered from 3-7 days before surgery until 4 months after the same, when the study ended.

The randomization sequence at all times remained hidden from investigators. And the treatment was masked by the hospital pharmacy service.

In all cases there was a followed up of 4 months after surgery and the following markers were analyzed on admission, before surgery, after surgery, at discharge, at 21 days or 1 month and 120 days: endothelial markers (MCP1, IL6), inflammation (IL6, IL10, TNFalpha, IFNgamma, hs-CRP, C3, C4, adiponectin), thrombosis (MMP9 , MPO, sCD40L, tPAI1) and functional (BNP). We also performed an echocardiogram; and after surgery and 4 months after, a stress echo with coronary reserve determination. We also collected all clinical events that occurred during and after surgery.

1. Preliminary Study: kinetics and sample type of inflammatory markers

The preliminary study was performed with samples from 11 patients from a previous study of the cardiology department with the same characteristics.

With the different types of sample collected we determined if they could be used interchangeably (serum and plasma) for analyzing each marker of inflammation if necessary, by comparing:

- Hs-CRP in serum and EDTA plasma
- C3 and C4 in EDTA plasma and lithium heparin
- D Dimer in plasma EDTA, lithium heparin and sodium citrate
- Rest of inflammatory markers in serum and EDTA plasma

Markers hsCRP, C3, C4 and D dimer were analyzed in the Architect ci8200 autoanalyzer (Abbott diagnostics) by immunoassay. And the remaining markers were analyzed by microarrays (sICAM-1, MMP-9, MPO, tPAI-1, IL-6, IL-10, sCD40L, IFNg, MCP-1, TNFalpha, adiponectin.).

The correlation between different types of samples were studied using the Spearman correlation coefficient, the Bland Altman method and intraclass correlation coefficient. A correlation was considered good when the values of Spearman and intraclass coefficients were higher than 0.9; lower values were analytically unacceptable. We also studied the correlation graphically by the method of Bland and Altman.

In another 11 patients we analyzed the evolution of the plasma concentrations of the markers throughout the study (at baseline, before surgery, postoperative month and 4 months of operation). For PCR analysis, C3, C4, BNP and D dimer EDTA plasma were used, and for markers analyzed using microarrays serum samples.

This assessed the need to analyze each of the markers initially indicated, allowing us to adapt to the availability of material resources given the high cost of each. It also was useful to familiarize ourselves with the management of technical analysis. The results of this study was performed using both the graphical representation for each patient individually and as average values of all.

For various reasons related to the analysis procedure, not all markers were analyzed in 11 patients in all cases. And in the case of ICAM and adiponectin, to question their future employment, more patients were studied.

2. Markers of inflammation and statins

The sample of selected patients was described using absolute and relative frequencies for categorical variables (sex, diabetes, hypertension, dyslipidemia, obesity, smoking, renal

failure, myocardial infarction, surgery, and previous treatments) and the mean and standard deviation or median and interquartile range for continuous variables (age, euroSCORE, number of lesions,% obstruction of the trunk, anterior descending and circumflex), as appropriate.

We assessed baseline comparability of treatment groups, based on their clinical relevance and without tests of hypothesis application.

The different changes that CABG caused in concentrations of these markers in patients treated with atorvastatin at high and low dose, were analyzed graphically.

Subsequently, we compared the mean concentration of different markers between either treatment group using the Mann-Whitney test. And the average concentrations of the markers at different times within the same group using the Wilcoxon test.

Finally, we conducted a repeated measures analysis using mixed models to study the effect of atorvastatin treatment had on each of the markers of inflammation throughout the study.

3. Inflammation markers and clinical and cardiac indicators

We studied the relationship between statin treatment at different doses and cardiac indicators. We used ANCOVA to compare the change in the determination at 4 months after surgical removal of regional wall motion score index, coronary reserve, diastolic and systolic volume, ejection fraction and intima-media thickness between both treatment groups. Furthermore, in each treatment group we studied the relationship between markers of inflammation and each of these cardiac indicators at month and 4 months by Spearman correlation.

Finally, we evaluated the relationship between different doses of statin treatment and clinical variables. By Mann-Whitney we compared the number of days of hospitalization and ICU. And the association of statin therapy at high doses and complications, perioperative myocardial infarction, death and reoperation were determined by Chi-square test or Fisher exact test as appropriate according to the performance of the application criteria.

All contrasts used were made bilaterally with the program SPSS for Windows v.19, and the required level of significance was $p < 0.05$.

RESULTS

1. Preliminary Study: kinetics and sample type of inflammatory markers

The following table presents the main characteristics of the group of patients in the pilot study and the final study:

	Pilot (n=22)	Final Study (n=52)
Sex (man)	111 (84,7%)	47 (90,4%)
Age	65,0±10,0	64,1±9,2
Diabetes	35 (27,8%)	19 (36,5%)
Hypertension	73 (57,9%)	30 (57,7 %)
Dyslipemia	75 (59,5%)	17 (32,7%)

	Pilot (n=22)	Final Study (n=52)
Myocardial Infarction	51 (41,5%)	12 (54,5%)
Previous surgery	4 (3,2%)	--
3 or 4 NYHA functional class	14 (17,9%)	6 (11,5%)
EUROSCORE	3,7±2,5	3,0±3,1
AD obstruction >75%	98 (79,0%)	37 (71,2%)
% AD median obstruction	85,2±23,4	78,1±31,2
Ejection Fraction	63,2±15,5	65,2±11,1
Inner half thickness GIM (mm)	0,11±0,11	0,10±0,02

Eligible patients met the same inclusion and exclusion criteria and had identical baseline characteristics.

The agreement and correlation studies between different types of samples carried out in our preliminary study indicate a correlation between serum and plasma from good (0.7-0.9) and moderate (0.5-0.7), with values of the intraclass correlation coefficient greater than 0.6 in all cases except MMP9, MPO and tPAI.

- Correlation coefficients closer to 1 (Spearman correlation coefficient and intraclass correlation coefficient above 0.9), which are usually used in laboratory, correspond to hs-CRP, C4, D dimer, IL6, IL10 and TNFalpha.
- C3 has a ICC value close to 1 but with a very wide CI95% (from 0.548 to 0.959) and a Spearman correlation coefficient of 0.612.

With the Bland Altman method we observed that serum levels were generally higher than those in plasma although with large individual differences.

Moreover, regardless of treatment we observed that;

- IL6, IL10 and D dimer were markers that most early rose, making it immediately after surgery.
- While MCP1, CRP, C3, adiponectin, MPO, MMP9, tPAI, CD40L and BNP did later, particularly at the time of discharge.
- TNFalpha and IFNgamma, also rise in the time of discharge although in a more modest way.
- Furthermore, CD40L, ICAM, tPAI and C3 concentration reached a minimum after surgery.

ICAM however did not present a clear pattern of variation in concentration throughout the study. As the determination of its concentration is not reproducible and stable, does not meet two of the criteria for a marker can be used in clinical practice and therefore we decided to study another marker in its place.

The selected marker is adiponectin, because it is available in the microarray panel offered by the manufacturer and because it provides information on the inflammatory reaction in a different level. This is a late marker that rises at the time of discharge and reaches a minimum after surgery.

2. Markers of inflammation and statins

We selected 62 subjects between 35 and 75, who were randomly assigned to a group with perioperative high-dose atorvastatin (80mg), and another group with standard dose (10mg).

6 samples of subjects in each group could not be analyzed due to problems related to storage of the samples. So were 52 patients who completed the study.

Patients on intensive treatment with atorvastatin in general had more cardiovascular risk factors, although according to Parsonet and euroSCORE scales the risk was lower in this group.

In our study we found an increase up to 10 and 100 times the concentration of inflammatory markers (IL6 and IL10, respectively) and this increase in some of them is detectable up to 24 hours after surgery. As we have seen in our study, the inflammatory response after surgery is large in magnitude and is far from short.

The dramatic increase of these markers with respect to increased MCP1, reflects a preferential activation of the circulation (leucitos, platelets and macrophages) that the cellular elements of the vascular wall (endothelium). Moreover, the response is not limited to heart and has a systemic character because it also causes an elevation in the concentration of acute phase reactants (CRP, C3, C4 at discharge) and decreased adiponectin (after surgery). Markers of plaque destabilization (MPO and MMP9) and thrombosis (tPAI) also rise to discharge.

Other noteworthy results of our clinical trial are:

- Following surgery, in the patient group treated with atorvastatin 80 mg we observed a lower increase of inflammatory markers IL6 and MCP1 (median IL6 concentration of 148pg/ml versus 196pg/ml, $p = 0.907$; for MCP1 median 790pg/mL versus 1405pg/mL, $p = 0.030$), and higher concentration of IL-10 anti-inflammatory marker (median 631pg/mL versus 484pg/mL, $p = 0.865$) (fig a)
- While the inflammatory markers CRP (fig e), C3, C4 (fig d), MPO, MMP9 and tPAI (fig f) rise later (at discharge) and make it similar to treatment with lower doses of atorvastatin.
- The earliest markers to rise, are also the fastest to reduce its concentration (IL6, IL10, MCP1, TNFalpha), (fig b) making it 24-72 hours after surgery (at discharge). The concentration of other markers decreases especially a month, staying the same or slightly less than 4 months.
- Adiponectin (fig c) shows the opposite behavior, with decreased concentration after surgery and elevated concentration at month and 4 months. In addition, at 4 months adiponectin concentration is higher from the clinical point of view in the group of patients treated with high doses of statins (median 16257ng/mL versus 14983, $p = 0.570$) and CRP and MCP1 is lower (median MCP1 965pg/mL versus 664pg/mL, $p = 0.089$) (fig e and a).
- In the case of PCR the concentration at 4 months was less and the value reached is indicative of moderate cardiovascular risk (median concentration 2.4 mg / mL). Whereas in patients with low doses of statins cardiovascular risk is high (4.3 mg / mL, $p = 0.739$).

The D dimer could not be analyzed and the BNP was only in 12 patients.

Perioperative high-dose atorvastatin causes a decrease in the concentration of inflammatory markers after surgery, at short (1 month) and medium term (4 month) similar to that produced with atorvastatin at lower doses. There were no statistically significant differences between treatments in any of the moments studied for any of the markers of inflammation, except for CRP, C3 and adiponectin. CRP levels at month and C3 levels at discharge is lower in patients treated with low doses of atorvastatin. While adiponectin concentration at baseline, after surgery and a month is greater. At 4 months, although not in a significantly way, all markers showed higher concentrations with atorvastatin 10mg, except MMP9 and MPO.

Figura a

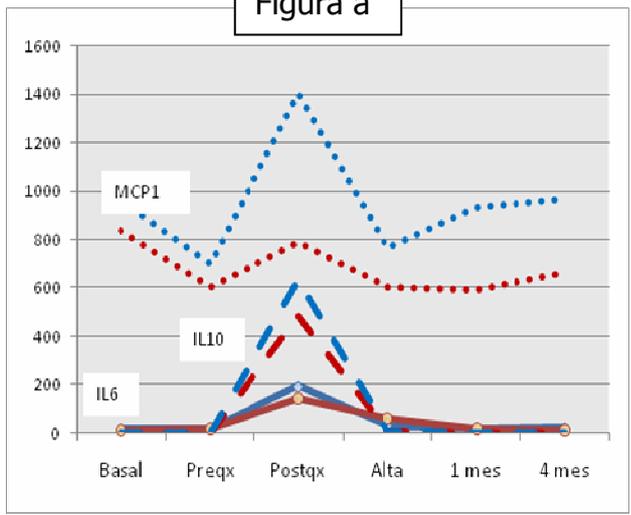


Figura b

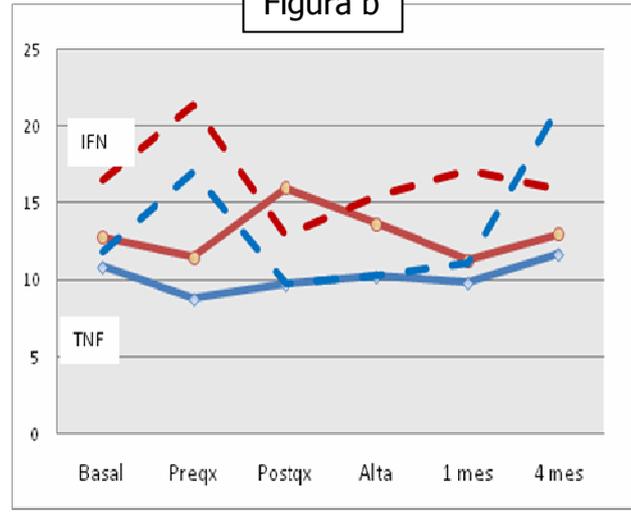


Figura c

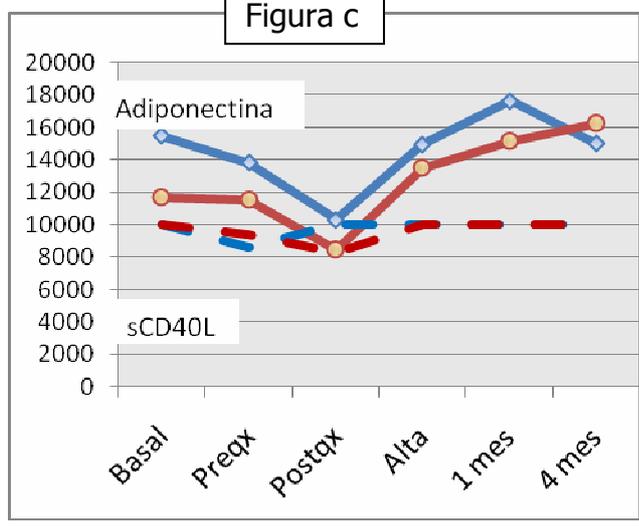


Figura d

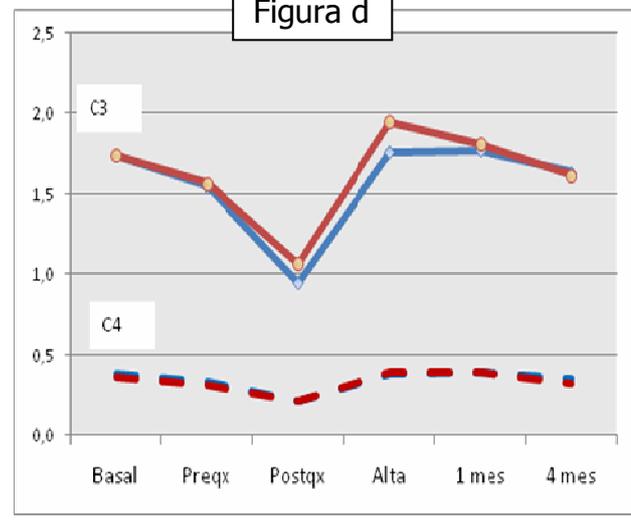


Figura e

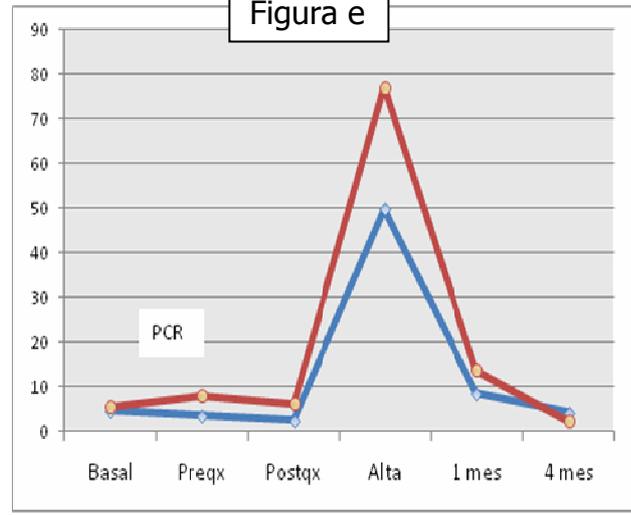
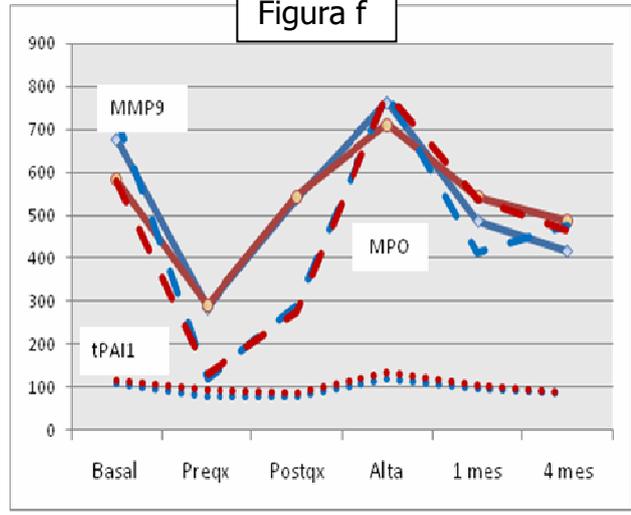


Figura f



3. Inflammation markers and cardioac and clinical indicators

Of the 52 patients included in the study, 12 (23.1%) improved their coronary reserve at 4 months, 27 (51.9%) remained in the same situation and only one (1.9%) did not improve. The average coronary reserve at 4 months in patients with intensive treatment was 1.98 compared to 2.25 of the standard dose group ($p = 0.129$). In the latter group 5.3% of patients did not improve its coronary reserve from the moment after surgery compared to 0% of patients with atorvastatin 80mg ($p = 0.226$).

The following table (Table 9) shows the comparison of change in cardiac variables of atorvastatin 10 mg group compared to atorvastatin 80, taking into account its value at the time after surgery and adjusting for diabetes and percentage of trunk obstruction.

	Cambio a los 4M	IC (95%)	p
Coronary reserve	0,045	-0,308 a 0,399	0,797
Ejection Fraction (%)	-3,094	-7,990 a 1,801	0,207
Inner half thickness GIM (mm)	0,001	-0,006 a 0,008	0,697
Regional wall motion score index	0,013	-0,14 a 0,041	0,327
Telediastolic volume (mL)	5,801	-9,374 a 20,975	0,442
Telesystolic volume (mL)	8,188	1,855 a 14,521	0,013

At 4 months, adjusting or controlling by diabetes and percentage of trunk bstruction, telesystolic volume in patients treated with standard doses of statins is 8.2 mL significantly greater than in patients with higher doses.

Overall in both treatment groups after surgery, cardiac parameters improved with lower concentrations of a larger number of markers at 4 months.

In the group of patients with high doses of statins, lower concentrations of C4 were associated with improvement in the cardiac parameters of coronary reserve, ejection fraction, regional wall motion score index and left ventricular volumes after surgery.

Furthermore perioperative high-dose statins is associated with less postoperative stay (8.5 days vs. 12.6: $p = 0.041$) and pulmonary complications (0% vs 16%, $P = 0.051$). Mortality and other complications (including cardiovascular) are also lower in this group of patients, but not statistically significant.

DISCUSSION

The type of anticoagulant used in the samples plays an important role in the determination of different analytes. In the case of markers of inflammation, in addition, storage of the samples without prior separation of serum or plasma increase their concentration, depending on the temperature and time until separation of serum or plasma. Therefore we performed a preliminary study to determine the effect of sample type in the concentrations of the different markers analyzed, comparing the different types of sample with the usual sample.

The usual sample type for CRP is serum, although the manufacturer recommendations for testing considers acceptable both serum samples such as plasma (EDTA, lithium heparin or

sodium citrate as anticoagulants). Similarly happens with arrays analyzed markers. And the usual type of sample for analysis of D dimer is heparinized or sodium citrate. After analyzing the concentrations of all samples in serum and EDTA plasma, we find an underestimation of plasma analyzed by immunoassay markers (CRP, C3, C4 and D dimer), except D dimer; and an overestimation of serum markers analyzed using microarrays, except for IL6, IL10 and TNF have similar concentrations (differences from zero).

Regardless of treatment we observe that IL6, IL10 and D dimer were the markers most early rose, making it immediately after surgery. While MCP1, CRP, C3, adiponectin, MPO, MMP9, tPAI, CD40L and BNP did later, particularly at the time of discharge. TNFalpha and IFNgamma, also rise in the time of discharge although more modestly. ICAM however is not present a clear pattern of variation in concentration throughout the study, does not meet the criteria for a marker can be used in clinical practice and therefore we decided to study adiponectin in place, because it is available within microarray panel offered by the manufacturer and because it provides information on the inflammatory reaction to a different level. This turns out to be a late marker that rises at the time of discharge and reaches a minimum after surgery.

However, little can be said about its clinical usefulness as markers of cardiovascular risk because with the low number of cardiovascular events that have taken place in the short follow-up period (4 months), we could not perform the multivariate analysis for assessing the probability of apparition of the disease (logistic regression and Cox survival analysis) associated with these markers.

Only a few studies have evaluated the usefulness of CRP preoperative coronary bypass surgery and still less any of the other inflammatory markers mentioned.

In our study, 52 patients between 35 and 75 years diagnosed with ischemic heart disease and indication of surgical revascularization of the left anterior descending artery found that, overall, in the time prior to induction of anesthesia there is a decrease in the concentration of inflammatory markers and especially prothrombotic state markers MMP9, MPO and tPAI, which could be due to the effect of hemodilution during cardiopulmonary bypass.

During surgery, inflammatory damage occurs locally in the coronary vessels, which shows the elevation of the concentration of MCP1, IL6 and IL10 and TNFalpha after surgery. At the systemic level is manifested by a decreased concentration of adiponectin produced by TNFalpha. De Mendonca-Filho et al observed maximum concentration of MCP1 and IL6 3h after surgery, showing marked changes related to surgery. However, the concentration of IL10 did not change significantly during the study.

At a later stage of the inflammatory process, the molecules released locally access the systemic circulation stimulating in the liver the release of CRP and complement, whose concentration is elevated in the discharge. At the same time as the inflammatory reaction progresses, the initially formed plaque it is shown vulnerable and liable to be destroyed which in turn favors the formation of thrombi and thus the occurrence of thrombotic events. This explains why we find high concentrations of MPO, MMP9 and tPAI at the time of discharge.

The reduction in the concentration of MCP1 and IL6 and the highest concentration of IL10 found after surgery in the atorvastatin 80mg group (median differences in concentration relative to lower doses of 615pg/mL, 147pg/mL and 48pg/mL respectively), may indicate that treatment with high doses of atorvastatin produces a damping of the inflammatory response even though these differences were not statistically significant (except MCP1). Other studies support these findings and also observed an attenuation of the increase in IL6 in the statin group at 4 and 10h, compared with placebo and a higher concentration of IL10

at the time of surgery. But unlike ours, found studies show a concentration of TNFalpha equal or less in the group of patients treated with high doses of statins.

The lowest concentration of adiponectin found in the intensive treatment group could be explained because statins are less effective in increasing adiponectin in patients with diabetes and metabolic syndrome. And in the group with intensive statin treatment had a higher proportion of diabetics. But at 4 months, the median adiponectin concentration is higher (16257ng/mL versus 14983ng/mL, $p = 0.570$), although there were no statistically significant differences between both groups.

CRP, C3 and C4 are acute phase reactants, tPAI is a marker of thrombosis and MMP9 a marker of plaque instability. Patients with intensive treatment with atorvastatin had a significantly higher concentration of C3, and not significantly higher CRP and tPAI levels and lower concentration of MMP9 in the time of discharge. However, some findings are clinically relevant. Thus, in patients treated with high doses of CRP concentration is 2.4 mg / L, indicating moderate cardiovascular risk, while those receiving the standard dose is 4.3 mg / L, indicating high cardiovascular risk according to the AHA / CDC criteria. Patti et al. did not found CRP levels significantly different between atorvastatin 40 mg and placebo at the time of surgery, and 8h, and 24h later. Most studies agree that from the third month there is a reduction of CRP concentration in the statin treatment group.

Moreover, during cardiopulmonary bypass, complement concentration is decreased and complement degradation products are generated (fractions C3a and C5a). This explains the decrease in the concentration of C3 and C4 during surgery found in our study.

Most studies found in the literature reveal that lipid-lowering therapy with statins can lower levels of CD40L, probably independently of its hypolipidemic action. However, there are both studies of statins at high dose and standard-dose statins, say that in both cases decrease the concentration of CD40L. These results do not coincide with ours, where we observed no difference in intragroup and intergroup comparison.

Few studies are published to date on the remaining markers.

The repeated measures analysis allowed us to evaluate the effect of treatment on concentrations of each marker along the study, revealing a significantly lower concentration of CRP at month and C3 at discharge in patients treated with low doses of atorvastatin. And a higher adiponectin concentration at baseline, after surgery and at month. We did not find statistically significant differences in other markers between the two treatment groups. Therefore, the effect of treatment with high doses and standard doses on concentrations of the markers studied throughout the study would be similar except for CRP, C3 and adiponectin at moments mentioned above. We have not found any study in the literature to analyze the results of similar way, only one of Parolari et al, which investigated whether the activation of coagulation and fibrinolysis for 5 different times during the first month after surgery was different between patients with cardiopulmonary bypass and coronary bypass.

It is clinically relevant, after surgery, at discharge and one month later, the concentrations of proinflammatory markers MCP1, TNF, IFN; prothrombotic markers CD40L and MMP9; and anti-inflammatory markers IL-10 and adiponectin were higher in the patients with standard doses of atorvastatin. And at 4 months, all markers showed higher concentrations in this patient group, except for MMP9 and MPO.

It is also important from a clinical standpoint to note that patients treated with high doses of atorvastatin had a higher number of markers with a minor concentration one month and 4 months after surgery, as compared to earlier time or compared to baseline.

As important limitations of the analysis of markers of inflammation, we must emphasize that:

- There are notable differences in the standardization of the different methods available for measuring each of the cytokines.
- The joint determination of various markers using microarrays has the drawback that the same analytical error affects differently to the determination of each of them. Although the technology can handle separately each marker making adjustments as deemed appropriate in each case a posteriori, in the case of CD40L has not been possible to solve the problem that existed in most of the samples to reach the detection limit technique. The only solution was the dilution of the sample, which also affect the analysis of other analytes, which was rejected. However it is not ignored as a clinical marker of inflammation because the change in their concentrations was sufficient to observe the possible effect it had on statin therapy.
- Finally, in the case of platelet activation markers of prothrombotic state and the results may be difficult to interpret their concentrations being affected by antiplatelet agents, anticoagulants, etc.. However, it would equally affect the results in both groups. Similarly happens with the other markers analyzed, as during cardiac surgery numerous markers of inflammation are involved in systemic inflammatory response that occurs during the first week after surgery and in the ischemia-reperfusion damage. The contact of blood components with the artificial surface of the circuit during bypass and surgical trauma per se, exerts a synergistic effect on this process which makes difficult an interpretation of the clinical meaning of the inflammation markers in this clinical setting. For this reason, we find controversial results in the literature.

The importance of inflammation markers behavior lies in the effects these have on the vasculature. Numerous studies including patients with and without surgery have demonstrated the benefit of statin therapy on cardiac outcomes related to the reduction of LDL cholesterol and inflammation.

The mechanism by which statins have beneficial effects is not fully known. The reduction of atherosclerosis occurs in a minority of patients after 6 months of treatment. However, in a time less than 6 months other factors contributing to the reduction or delay the onset of atherosclerosis could be observed. These factors include plaque stabilization, restoration of endothelial dysfunction and decreased thrombogenicity. Numerous studies have shown that statins are better than the diet to halt progression and induce regression of atherosclerotic lesions in both native vessels and in coronary bypass grafts.

In our study, coronary reserve at 4 months relative to time after the surgery, increases in both the standard-dose atorvastatin and in the high dose group (37% vs 25%). The lower proportion of patients that improves coronary reserve found in the group with high doses of atorvastatin may be due to the existence of a higher proportion of diabetic subjects in this group of patients. 5.3% of patients treated with standard doses of atorvastatin did not improve the coronary reserve at 4 months compared to 0% of the intensive treatment group ($p = 0.226$). And the rest remained with a reserve equal or normal (58% vs 75%).

The telesystolic volume increased significantly at 4 months in patients with standard doses of atorvastatin, when compared with higher doses and taking into account the telesystolic volume after surgery, the percentage of trunk blockage and diabetes. We also found unfavorable results with atorvastatin 10mg for other cardiac indicators, although they are not statistically significant.

We found few studies in the literature that used cardiac parameters to evaluate cardiac and vascular status of patients undergoing cardiac surgery. The short-term studies found no differences in cardiac indicators between the two groups whereas other studies found differences at 12 months. It is therefore possible that in our study 4 months is not long enough to observe an important significative change in the ventricular functionality.

In the group of patients with high doses of statins lower levels of C4 are significantly associated with improvement in cardiac parameters as coronary reserve, ejection fraction, regional wall motion score index and left ventricular volumes after surgery. Other markers that are associated with improvement in these parameters, although are not statistically significant, are proinflammatory, other acute phase reactants and markers of prothrombotic state. As we observed before, the concentration of proinflammatory markers (especially MCP1, IL6 and IL10) was lower in this treatment group.

Some studies have shown how several markers of inflammation included proinflammatory cytokines and chemokines may be associated with postoperative complications. In several studies, univariate analysis revealed that the incidence of 30-day mortality from all causes is 50% lower in the group of patients receiving preoperative statins compared with the group not receiving statins. The results of morbidity are more heterogeneous. The rate of patients with morbidity at 30 days, defined as myocardial infarction, stroke, hemodynamic collapse, perioperative reintervention or within 30 days of operation, is significantly lower in the group treated with statins (5.9% vs 8.3%). Furthermore, inflammatory markers CRP and IL6 were significantly lower in this group of patients. In our study we found lower postoperative stay (13 days vs 9, $p = 0.041$) and fewer pulmonary complications (16% vs. 0%, $p = 0.051$) in patients treated with high doses of statins.

An important limitation is the difficulty of comparing our results with other studies given the wide range of treatments and guidelines developed so far. Most of these studies also included patients with different clinical conditions, the postoperative period considered is different with different lengths and different outcomes, and they use different measurement methods, sample types and different cutoff points for assessing the outcome. Not to mention that many are using placebo as a control group, instead of comparing the difference between high and low doses.

CONCLUSIONS

1. Only IL6, IL10 and TNFalpha may be used in serum or plasma. Except ICAM, inflammation markers analyzed are useful in the management and clinical monitoring of patients with ischemic heart disease and coronary revascularization.
2. Intensive treatment with atorvastatin attenuated similarly to treatment with lower doses the increase of inflammation markers concentrations that occurs during surgery.
3. Treatment with high doses of atorvastatin improves coronary reserve and other indicators after cardiac surgery similar to lower doses. Also in this group of patients C4 concentrations are associated with cardiac improvement of these cardiac indicators. Patients treated perioperatively with high doses of statins have shorter hospital stay after surgery and lower frequency of respiratory complications than the patients with standard treatment.

Introducción

1. CARDIOPATÍA ISQUÉMICA^{1,2,3}

1.1. Definición

La cardiopatía isquémica es una condición que se produce cuando el corazón o una parte del mismo, por no llegar bien la sangre al mismo, no recibe suficiente oxígeno. Generalmente, se debe a una obstrucción de las arterias coronarias que son las que aportan la sangre a todo el músculo cardíaco. Esta obstrucción puede deberse a la arteriosclerosis (presencia de depósitos de grasas en las arterias en general y en las coronarias en particular -placas de ateroma-) o por lesiones del corazón en los pacientes que previamente han tenido un ataque cardíaco. En ambos casos, la cardiopatía isquémica se caracteriza porque el corazón funciona mal por falta de aporte sanguíneo, originando lo que los médicos denominan insuficiencia cardíaca. Los pacientes con cardiopatía isquémica tienen un riesgo elevado de padecer angina de pecho (ya sea estable o inestable), infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca congestiva.

Esta enfermedad se manifiesta por dolor en el pecho a la altura de esternón que irradia hacia el cuello, la espalda y el brazo y que empeora con el ejercicio, palpitaciones, jadeos, fatiga y debilidad, desmayos, disminución del volumen de orina eliminada, retención de líquidos con el subsiguiente edema o hinchazón y merma de la atención y concentración mental.

1.2. Epidemiología

Las enfermedades vasculares derivadas de las lesiones arteriosclerosas, en especial la cardiopatía isquémica y las enfermedades cerebrovasculares, son de gran trascendencia por su impacto en la salud de la población de los países occidentales, ya que constituyen la primera causa de mortalidad. Con una prevalencia del 30%⁴, las muertes por cardiopatía isquémica en Estados Unidos suponen 1 de cada 3 defunciones, unas 600.000 cada año^{5,6}.

Si bien la tasa de mortalidad por cardiopatía isquémica en España es baja si se compara con la de los países del norte de Europa o la de Estados Unidos, sigue siendo la primera causa de muerte, suponiendo más del 35% del total de muertes en nuestro país^{7,8}.

La mortalidad por cardiopatía isquémica ha ido aumentando progresivamente hasta mediados de los años setenta, y a partir de entonces se ha estabilizado e incluso ha descendido ligeramente. Al estancamiento ha contribuido, sin duda, la mejoría en el tratamiento de los síndromes clínicos con un aumento considerable del tratamiento trombolítico, la heparina, la aspirina y la angioplastia coronaria, pero también los esfuerzos realizados en la prevención, la detección y el tratamiento de los factores de riesgo asociados a la cardiopatía isquémica^{9,10}. La menor mortalidad actual por cardiopatía isquémica, y el aumento de su incidencia, demostrada en estudios epidemiológicos realizados en nuestro país, ha condicionado que la población enferma sea de mayor edad y que se demanden más servicios sanitarios por esta causa.

Es un hecho probado que existen diferencias en la forma de diagnosticar y tratar de la cardiopatía isquémica a los hombres y las mujeres. Aunque actualmente no está muy claro si eso es debido más a un sesgo que a un juicio clínico.

La prevalencia de enfermedad coronaria en la mujer es baja en la premenopausia, produciéndose posteriormente un incremento muy notable, hasta llegar a igualar a los varones. Las mujeres manifiestan síntomas de cardiopatía isquémica como promedio, diez

años más tarde que los hombres. La diabetes y la hipertensión son más frecuentes en mujeres que en hombres. El pronóstico de la enfermedad coronaria establecida es peor en las mujeres que en los hombres, sobre todo en el infarto de miocardio.

La terapia médica de la cardiopatía isquémica crónica es en apariencia tan efectiva en la mujer como en el hombre. Los resultados de la angioplastia coronaria son iguales para mujeres que para hombres.

Tras la cirugía de revascularización coronaria la mujer tiene mayor mortalidad debido a que se alcanza menores índices de revascularización completa, menor permeabilidad del injerto coronario y una respuesta clínica menos favorable en comparación con el hombre. Estos resultados desfavorables en la mujer se han atribuido al menor tamaño corporal y al menor calibre arterial coronario, en comparación con el hombre.

Los pacientes ancianos tienen mayor mortalidad por un síndrome coronario agudo que los pacientes más jóvenes. Esta circunstancia puede ser debida a varias razones, como los cambios fisiológicos del sistema cardiovascular, el mayor número de factores de riesgo asociados, mayor frecuencia de presentaciones atípicas de la enfermedad y tratamiento menos agresivo durante la hospitalización. El envejecimiento afecta al sistema cardiovascular, produciendo unos cambios fisiológicos que forman parte del proceso de envejecimiento normal. Las arterias, fundamentalmente la aorta, aumentan su rigidez debido a modificaciones en la estructura de las paredes arteriales. Como consecuencia se deteriora la función endotelial y aumenta la postcarga ventricular. En el ventrículo izquierdo se incrementa el colágeno y la fibrosis intramiocárdica lo que reduce la distensibilidad, y dificulta la relajación en la diástole. En cambio los parámetros de función sistólica cambian poco con la edad. También se producen alteraciones en las válvulas mitral y aórtica, con engrosamiento, calcificación, contribuyendo todo ello a una menor distensibilidad del ventrículo izquierdo. Las alteraciones degenerativas del sistema de conducción se traducen en una mayor incidencia de enfermedad del nodo sinusal, bloqueos auriculoventriculares y de fibrilación auricular.

Los pacientes ancianos tienen mayor incidencia de hipertensión y diabetes, que los pacientes más jóvenes, y con ello enfermedad coronaria más severa, mayor incidencia de insuficiencia cardíaca y una mayor mortalidad. Los pacientes ancianos con síndrome coronario agudo reciben tratamientos menos agresivos que los más jóvenes. Se realizan menor proporción de coronariografías, menos procedimientos de revascularización y se usan menos los betabloqueantes. Todo ello puede ser debido a la mayor incidencia de patología no cardiovascular asociada y más número de factores de comorbilidad. También hay que tener presente la alteración de la farmacocinética y de la diferente sensibilidad que tiene el anciano ante los fármacos más usados para el tratamiento de la cardiopatía isquémica.

Los resultados de la revascularización (tanto angioplastia como cirugía) no son tan favorables como en los pacientes más jóvenes, probablemente, debido a la mayor comorbilidad. Pero si se tienen en cuenta el mismo número de factores de riesgo pronósticos que intervienen en el grupo de edad más joven, la revascularización puede realizarse con unas garantías e incidencia de complicaciones similar a la de pacientes jóvenes. Los pacientes ancianos con mucha patología asociada y enfermedad coronaria grave representan un grupo de muy alto riesgo que exige una valoración individual de la revascularización. En estos pacientes es preferible la angioplastia coronaria a la cirugía de derivación coronaria, por sus menores tasas de mortalidad.

Además del impacto sobre la salud y la calidad de vida de los ciudadanos, la cardiopatía isquémica es responsable de importantes costes, tanto directos como indirectos, así como de pérdidas elevadas de productividad laboral. Según datos de 2003, todos estos costes se elevan a unos 2.000 millones de euros anuales en nuestro país⁸.

1.3. Factores de riesgo^{8,11}

Las investigaciones epidemiológicas sobre la aterosclerosis han sido muy numerosas durante los últimos 30 años y han demostrado que en los pacientes con enfermedad coronaria se presentan, con mayor frecuencia que en la población general, una serie de signos biológicos y hábitos adquiridos⁸. Estos rasgos se denominan factores de riesgo coronario y su presencia en un individuo determinado aumenta la probabilidad de que éste padezca la enfermedad.

Principales factores de riesgo cardiovascular

MODIFICABLES	NO MODIFICABLES
Tabaquismo	Edad
Hipertensión arterial	Sexo
Obesidad	Historia familiar
Dislipemia	
Sedentarismo	
Diabetes mellitus	
Resistencia a la insulina	

Los más importantes, además de la edad y el sexo, son el tabaco, la hipertensión arterial y la dislipemia.

La incidencia de cardiopatía isquémica aumenta con la edad, siendo máxima entre los 50 y los 65 años y excepcional antes de los 35. Afecta en mayor grado el sexo masculino, de manera que en el grupo de edad inferior a 45 años es 10 veces más frecuente en los varones que en las mujeres; entre los 45 y los 60 años, 2 veces más en los varones, y en edades superiores tiende a igualarse. La menopausia y el uso de anticonceptivos orales aumentan el riesgo de enfermedad coronaria; estos últimos, que tienden a elevar la presión arterial y las lipoproteínas séricas, han demostrado una fuerte interacción con otros factores de riesgo, en particular el tabaco.

Tabaco. Múltiples estudios epidemiológicos han demostrado claramente que el consumo de cigarrillos aumenta el riesgo de cáncer de pulmón, enfermedad vascular periférica, infarto de miocardio y muerte súbita^{12,13}. Dicho riesgo guarda relación con el número de cigarrillos, la precocidad del hábito y el tipo de tabaco, siendo inferior en los fumadores de pipa o cigarros. Cuando se abandona el hábito tabáquico, el riesgo de enfermedad coronaria decrece en un 50% durante el primer año y se aproxima al de los no fumadores al cabo de 2-10 años.

Los mecanismos a través de los cuales el tabaco favorece la aterogénesis son la lesión del endotelio por el monóxido de carbono circulante. Otros efectos del humo del tabaco son el aumento del fibrinógeno, una reducción de la fibrinólisis, el aumento de la concentración plasmática de lípidos y el incremento de la agregación plaquetaria, provocada probablemente por un aumento de los niveles de catecolaminas circulantes. La nicotina se ha asociado con un incremento de la agregabilidad plaquetaria. El tabaco es, además, una fuente importante de radicales libres, que probablemente facilitan la lesión tisular directa, pero además permite la oxidación de las lipoproteínas, lo que las convierte en partículas altamente aterogénicas. Otros fenómenos asociados al tabaco son la taquicardia y el incremento de la contracción miocárdica por el efecto de la nicotina y la hipooxigenación miocárdica derivada del monóxido de carbono.

Hipertensión arterial. Las cifras de presión arterial, tanto sistólicas como diastólicas, se correlacionan con la incidencia de enfermedad coronaria y de accidentes vasculares cerebrales. El riesgo aumenta de forma continua a lo largo del rango de presiones, de forma que los individuos con hipertensión arterial límite o fronteriza tienen un riesgo algo superior al de los normotensos. Algunos estudios han mostrado una reducción en la incidencia de accidentes coronarios, enfermedad cerebrovascular e insuficiencia cardíaca con el tratamiento antihipertensivo^{14,15}.

Este factor de riesgo al parecer actúa a través de una lesión de la pared arterial y favoreciendo su permeabilidad a los lípidos. Los mecanismos por los que el efecto mecánico de la hipertensión comporta un efecto biológico y mensajes vasculares no están perfectamente aclarados, pero parece crucial el endotelio, que actuaría de sensor vascular entre la fase sanguínea y la pared a través de receptores de membrana que ante alteraciones diversas inducirían la respuesta adecuada con la síntesis de productos de crecimiento o sustancias vasodilatadoras que transmitirían a modo de transductor a la zona subendotelial; el sistema renina-angiotensina de la pared vascular parece tener un claro protagonismo. Otros estímulos pueden actuar también como inductores de lesión y proliferación de las células de la pared vascular. Así por ejemplo el hiperinsulinismo secundario al estado de resistencia a la insulina, detectado con frecuencia en pacientes hipertensos, podría favorecer la proliferación vascular.

Hiperlipemia. La correlación entre el colesterol sérico y la incidencia de cardiopatía coronaria es evidente a partir de los estudios epidemiológicos y de ciertas investigaciones experimentales que demuestran la posibilidad de provocar aterosclerosis en algunas especies animales aumentando el contenido en grasa de la dieta. El valor predictivo del colesterol desaparece con la edad y es escaso con cifras inferiores a 220 mg/dL; no obstante, actualmente se recomienda la cifra de 200 mg/dL como límite superior de la normalidad. Por el contrario, existe una buena correlación entre el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y la incidencia de coronariopatía, así como una relación inversa entre ésta y las lipoproteínas de alta densidad (HDL), relación que se mantiene de forma independiente de la edad¹⁶.

Algunas enfermedades que cursan con una alteración de los lípidos se acompañan de una incidencia elevada de aterosclerosis, como sucede en la hipercolesterolemia familiar o, en menor grado, en el mixedema.

Los tres factores citados, tabaco, hipertensión y dislipemia, contribuyen de forma independiente al riesgo de presentar enfermedad coronaria; el aumento moderado de dos o tres de estos factores supone un riesgo similar al de una hipercolesterolemia o una hipertensión arterial graves. En la práctica diaria son más frecuentes los aumentos moderados, y debe actuarse sobre ellos si se desea reducir la incidencia de infarto de miocardio y en general de enfermedad coronaria.

Predisposición familiar. La enfermedad se presenta con mayor frecuencia en ciertas familias, cuyos miembros son afectados incluso durante la juventud. Los factores genéticos y familiares pueden actuar a través de otros factores de riesgo: hiperlipemia familiar, diabetes, incidencia familiar de hipertensión arterial. No obstante, es posible que exista una predisposición hereditaria independiente de estos factores.

Diabetes. La incidencia de enfermedad coronaria y de vasculopatía periférica se halla elevada en los diabéticos y en los pacientes con una curva de glucemia (prueba de tolerancia a la glucosa) anormal¹⁷. Así, en las mujeres la diabetes triplica la incidencia de cardiopatía coronaria e iguala el riesgo al de los varones diabéticos. Esta enfermedad determina una elevación de los lípidos sanguíneos y una mayor concentración de glucosaminoglicanos en la

íntima arterial. La hiperglucemia contribuye de forma independiente al riesgo y sus efectos se suman a los de los otros factores de riesgo, lo que obliga a corregirlos con energía en cualquier paciente diabético.

Obesidad. Aunque la asociación entre obesidad y enfermedad coronaria parece clara, especialmente antes de los 50 años de edad, se duda de que el exceso de peso constituya un factor de riesgo independiente^{18,19}. Probablemente, este aumento del riesgo se explique a través de otros factores, como la hipertensión y la dislipemia, que a menudo acompañan al exceso de peso. Todo ello no niega la importancia de corregir la obesidad en los pacientes coronarios.

Sedentarismo. Existen indicios de que el ejercicio físico moderado ejerce cierto efecto protector y se ha considerado que una vida sedentaria es un factor de riesgo coronario independiente²⁰.

El ejercicio eleva las HDL, cuyos niveles se correlacionan de forma inversa con la incidencia de enfermedad coronaria.

Los estudios son contradictorios, ya que el sedentarismo se asocia a la obesidad, la dislipemia y el tabaquismo, lo que impide conocer la contribución de cada uno de ellos al riesgo. De cualquier forma, el ejercicio moderado es una medida aconsejable en los pacientes coronarios y contribuye al mejor control de otros factores citados.

Otros factores de riesgo. Además de los ya mencionados, se han descrito otros muchos factores cuya asociación con la enfermedad coronaria no se ha confirmado o es todavía motivo de discusión. Así, se ha señalado que la hiperuricemia, el consumo de azúcar refinado, alcohol y café, el estrés y la escasa dureza del agua aumentarían la probabilidad de padecer cardiopatía isquémica; su importancia es, en todo caso, relativa e incomparablemente menor que la del tabaco, la hipertensión y la dislipemia.

1.4. Fisiopatología

Aterosclerosis^{21,22}

La aterosclerosis es una enfermedad generalizada que se caracteriza por la formación de ateromas en la pared de las arterias de tamaño grande o intermedio. En el desarrollo de las placas de ateroma contribuyen los siguientes procesos: acumulación de macrófagos y linfocitos, proliferación de las células musculares lisas, formación y acumulación de colágeno, fibras elásticas y en general tejido fibroso, y por último, depósito intracelular y extracelular de lípidos.

La formación de las placas ateromatosas se explica hoy por la denominada *teoría de la respuesta a la lesión*. Según ésta, la alteración en el patrón del flujo arterial en ciertos puntos del árbol arterial, como las bifurcaciones, puede provocar lesiones mínimas en el endotelio que, aunque no afectan su morfología, pueden alterar su permeabilidad o su capacidad para liberar sustancias antitrombóticas o vasoactivas.

Esta lesión puede potenciarse por la presencia de hipercolesterolemia, hipertensión o sustancias irritantes como las derivadas del tabaco. La lesión provoca un aumento de la permeabilidad frente a los lípidos y la adherencia al endotelio de monocitos que emigran al subendotelio donde se transforman en macrófagos que acumulan lípidos en su interior y adquieren aspecto de células espumosas. Esta constituye la lesión inicial de la aterosclerosis,

denominada estría grasa. La lesión contiene además fibras musculares lisas con lípidos en su interior y linfocitos T. La liberación de ciertas sustancias tóxicas por los macrófagos puede producir una lesión más grave del endotelio, lo que favorece la adhesión plaquetaria; macrófagos y plaquetas liberan además factores de crecimiento, que promueven la proliferación y migración de las células musculares lisas desde la media y la formación de una lesión más avanzada que se denomina placa fibrosa.

La remodelación arterial durante la formación de la placa de ateroma es un aspecto muy importante para explicar la evolución de dichas placas. En las fases iniciales de la formación del ateroma, éste suele crecer hacia fuera sin producir estrechamiento de la luz arterial y, por tanto, sin producir síntomas clínicos. Si bien, en ocasiones, se pueden producir fisuras microscópicas en el endotelio donde aparecen microtrombos ricos en plaquetas, que segregan numerosos factores que participan en la respuesta fibrótica. No obstante, la gran mayoría de estos microtrombos desaparecen sin dejar secuelas clínicas, con reabsorción y reparación del endotelio. Sin embargo, no podemos olvidar que los vasos ateroscleróticos presentan una expansión sistólica reducida y una propagación en ondas anormalmente rápidas, situación que puede originar futuros eventos cardiovasculares. Cuando estas placas van creciendo y ocupan la luz arterial, pueden generar estenosis significativas y dar lugar a angina de pecho estable. Pero en otras ocasiones puede producirse la rotura o erosión de una placa de ateroma (placa vulnerable), generando un trombo. Si este trombo no produce oclusión o sólo produce una obstrucción transitoria, puede no causar ningún síntoma o producir una angina de reposo. Si el trombo oclusivo es permanente suele provocar un infarto agudo de miocardio.

Fisiología de la circulación coronaria²³ .

El corazón es un órgano aerobio que depende totalmente del aporte continuo de oxígeno para su funcionamiento; el metabolismo cardíaco debe producir fosfatos de alta energía continuamente, ya que en cada latido se consume hasta el 5% del total de ATP y creatinina (CK) almacenados en el miocardio. Puesto que la producción de estas sustancias por la glucólisis anaerobia es muy limitada, la circulación coronaria ha de suministrar constantemente el oxígeno y los sustratos necesarios.

La energía producida, y por tanto el oxígeno consumido por el miocardio, se destina en una mínima parte al mantenimiento de las funciones vitales de las células; en segundo lugar, a mantener el gradiente iónico indispensable para la actividad eléctrica y, por último, en mucha mayor proporción, a la actividad mecánica del miocardio. En consecuencia, el consumo miocárdico de oxígeno (MV.O₂) varía de forma constante y es proporcional al número de contracciones (frecuencia cardíaca), a la contractilidad miocárdica y a la tensión generada en la pared del ventrículo; ésta, a su vez, se halla determinada principalmente por la presión aórtica y el radio de la cavidad ventricular (ley de Laplace). Es lógico, pues, que la hipertensión arterial, la dilatación de las cavidades cardíacas y la taquicardia aumenten el MV.O₂ .

El oxígeno llega al miocardio a través de las arterias coronarias en las cuales la sangre circula a favor del gradiente de presión que se establece entre la raíz de la aorta y el seno coronario (drenaje venoso coronario). El flujo coronario está limitado por dos tipos de factores: los factores mecánicos extrínsecos y las resistencias arteriales coronarias. La compresión que el miocardio circundante ejerce sobre las arterias intramiocárdicas durante la sístole reduce notablemente la circulación en aquéllas, sobre todo en el ventrículo izquierdo; en éste la circulación coronaria se produce casi exclusivamente en diástole y a

favor de la presión diastólica aórtica (las situaciones que la reduzcan, como el shock cardiogénico o la insuficiencia aórtica, pueden causar isquemia). En segundo lugar, la presión diastólica intraventricular comprime el subendocardio y dificulta la irrigación de esta zona, susceptible siempre de presentar isquemia.

En el individuo sano, las arterias coronarias epicárdicas apenas ofrecen resistencia al flujo y constituyen prácticamente vasos de conducción; las resistencias coronarias se hallan localizadas en las arteriolas intramiocárdicas, cuyo flujo se halla regulado, además de por los factores mecánicos antes mencionados, por el tono arterial, sobre el que influyen factores neurógenos, metabólicos y miógenos. Los primeros actúan a través del sistema nervioso vegetativo: los receptores betadrenérgicos y el parasimpático transmiten estímulos vasodilatadores, mientras que los receptores alfadrenérgicos provocan respuestas vasoconstrictoras. Sin embargo, la regulación del tono arterial es fundamentalmente metabólica a través de mediadores como la adenosina, que se libera en respuesta a un aumento del trabajo del miocardio o a la isquemia y determina una vasodilatación arterial y un aumento del flujo coronario. Así pues, los cambios en el tono simpático o parasimpático tienen menor importancia en la regulación de la circulación coronaria normal, que cuenta con la propiedad de equilibrar de manera constante las demandas y el aporte de oxígeno.

Recientemente se ha destacado el papel del endotelio vascular en la regulación del flujo coronario; el endotelio normal libera sustancias vasoactivas, como la PGI₂, el óxido nítrico y las endotelinas. El óxido nítrico, que es un potente vasodilatador y antiagregante plaquetario, se libera en respuesta a múltiples sustancias, como la acetilcolina o la serotonina; igualmente, cuando aumenta la velocidad del flujo sanguíneo en respuesta a un aumento del consumo de oxígeno, el endotelio libera óxido nítrico, lo que favorece la vasodilatación coronaria y el aumento normal del flujo.

Se ha demostrado disfunción endotelial coronaria en pacientes con aterosclerosis, incluso en las arterias que aparecen normales en la angiografía; esta disfunción parece guardar una relación directa con la presencia y la gravedad de los factores de riesgo coronario. Como consecuencia de la disfunción endotelial, estos pacientes muestran una respuesta vasoconstrictora durante el ejercicio o la administración de acetilcolina.

Insuficiencia Coronaria²³

La insuficiencia coronaria puede definirse como un desequilibrio entre la oferta coronaria y la demanda miocárdica de oxígeno. Las causas de insuficiencia coronaria son múltiples, pero todas ellas actúan a través de dos mecanismos, el aumento desproporcionado de las necesidades miocárdicas de oxígeno en presencia de un árbol coronario normal o una reducción del flujo sanguíneo por afectación de los vasos coronarios.

La estenosis aórtica, la hipertensión arterial y la miocardiopatía hipertrófica pueden determinar un aumento considerable de la masa miocárdica, y en consecuencia del consumo de oxígeno, provocando insuficiencia coronaria incluso cuando las arterias coronarias son normales.

La frecuencia de la estenosis aórtica degenerativa o senil ha crecido en los últimos años con el envejecimiento de la población y debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de la angina de pecho de los ancianos. De cualquier forma, el mecanismo más frecuente de isquemia es la reducción del flujo por una disminución u obstrucción de la luz arterial. Una estenosis puede reducir el área transversal del vaso hasta un 80% sin que disminuya el flujo sanguíneo a dicha zona, siempre que el paciente permanezca en reposo y las demandas de oxígeno por parte del miocardio no sean excesivas. Sin embargo, cuando los requerimientos

de oxígeno aumentan, el flujo no puede hacerlo proporcionalmente a través de la estenosis y se produce una situación de déficit e isquemia. Cuando la reducción de la luz es mayor y el área resultante es inferior al 20%, el flujo arterial coronario en esta zona será insuficiente incluso en condiciones de reposo.

La causa más frecuente de insuficiencia coronaria es la reducción del flujo sanguíneo por lesiones aterosclerosas de las grandes arterias epicárdicas coronarias. Con menor frecuencia, la disminución del flujo se debe al espasmo, que puede localizarse en una placa aterosclerosa o, incluso, en arterias angiográficamente normales. La trombosis coronaria es una causa común de oclusión total de la arteria, y aunque en ocasiones puede producirse en un vaso libre de lesiones, los trombos se injertan en general sobre placas aterosclerosas obstructivas. Otras causas menos frecuentes de isquemia coronaria son las embolias, la disección espontánea, la enfermedad de los pequeños vasos y la arteritis.

1.5. Diagnóstico

El examen físico del paciente puede ser normal, pero usualmente muestra síntomas de retención de líquidos (hinchazón de los miembros, aumento del tamaño del hígado, presión elevada en la yugular) y otros signos característicos de la insuficiencia cardíaca.

El electrocardiograma puede mostrar algunas anomalías, en particular si con anterioridad ha habido un ataque cardíaco.

Sin embargo, el diagnóstico definitivo sólo se consigue al hacer unas pruebas que permiten determinar la fracción de eyección, un parámetro que representa la eficacia del bombeo del corazón. En los sujetos normales, la fracción de eyección es del 55 al 65%, siendo este valor mucho menor en la cardiopatía isquémica y en el fallo cardíaco congestivo.

La fracción de eyección se obtiene a partir de los resultados de varias pruebas:

- Ecocardiografía: uso de ultrasonidos para determinar el volumen de sangre bombeado
- Ventriculogramas que se obtienen después de practicar un cateterismo cardíaco
- Resonancia magnética del tórax para visualizar el corazón
- SPECT (tomografía computarizada de emisión de fotón): una técnica que permite determinar como se distribuye un producto marcado radioactivamente en el corazón

Se suelen realizar también análisis de sangre y otras pruebas que descartar otras posibles enfermedades.

1.6. Prevención de la cardiopatía isquémica

Prevención primaria²⁴

El objetivo principal de la intervención en la población sin cardiopatía isquémica conocida pero con un riesgo elevado de padecerla es reducir el riesgo. La prevención primaria debe estar fundamentalmente enfocada a los grupos de mayor riesgo, por lo que deberemos empezar por la evaluación del riesgo individual. Inicialmente evaluaremos los factores de riesgo coronario y fundamentalmente la coincidencia de varios de estos factores. No es lo mismo la hipercolesterolemia en un fumador que en un no fumador, en un diabético que en un no diabético, en un hipertenso que en un normotenso. También influirá la edad del

paciente y el sexo. La prevalencia de enfermedad coronaria en mujeres jóvenes es muy baja a pesar de que coincidan varios factores de riesgo. En la estrategia de la prevención primaria influye mucho el área geográfica, donde juegan un papel muy importante los factores genéticos y los hábitos dietéticos de una determinada población.

Las recomendaciones generales que debemos aplicar a la población general son las siguientes: a) abandonar completamente el hábito de fumar; b) realizar ejercicio físico de manera regular adecuado a la edad y la situación física del individuo; c) en caso de que se consuma alcohol, reducir su ingesta hasta un máximo de 30-40 g de alcohol/día en varones y de 20-30 g en mujeres; d) reducir el sobrepeso, utilizando los índices de masa corporal (peso/talla), considerando sobrepeso si está entre 25 y 29.9, y obesidad si es > 30 ; e) recomendar una dieta variada y adecuada, donde quizás la dieta mediterránea es el modelo a seguir.

Prevención secundaria²⁵

La prevención secundaria de la enfermedad coronaria comprende la modificación de los factores de riesgo cardiovascular en un paciente con cardiopatía isquémica establecida. El objetivo es reducir el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y mejorar la supervivencia. La prevención secundaria es más rentable y tiene un mayor efecto en la reducción del riesgo que la prevención primaria. En primer lugar se incluyen las medidas de control de los factores mayores de riesgo cardiovascular.

El abandono de tabaquismo es la medida más eficiente. Está bien establecido que si se continúa fumando después de un evento coronario, empeora el pronóstico aumentando la mortalidad con respecto con aquéllos que dejan de fumar.

Cada vez existen más pruebas en favor de un tratamiento muy agresivo de la dislipemia en pacientes con enfermedad coronaria establecida. El tratamiento agresivo de la hipercolesterolemia hasta reducir las cifras de LDL-colesterol por debajo de 100 mg/dl, han conseguido aumentar la supervivencia. En la década de los noventa se demostró que el tratamiento hipolipemiante con estatinas (inhibidores de la HMGCoA Reductasa) reduce la mortalidad en los pacientes con cardiopatía isquémica. Por tanto, si con una dieta durante 3 meses no se consigue reducir las cifras de LDL colesterol hasta 100 mg/dl, se iniciará tratamiento con estatinas con dosis crecientes hasta conseguir dicho objetivo. Dada la gran eficacia y la buena tolerabilidad, las estatinas se han impuesto como la medicación de elección en el tratamiento de la hipercolesterolemia.

Tratando la hipertensión arterial, se consigue reducir el riesgo de eventos coronarios pero en una frecuencia inferior a la esperada. Ya se ha comentado la cada vez mayor importancia que adquiere el control estricto de la glucemia en diabéticos. Con esto se consigue reducir la incidencia de eventos isquémicos en pacientes diabéticos con enfermedad coronaria, sobre todo aquellos que han sufrido un infarto agudo de miocardio.

Si no hay contraindicaciones se prescribirá de forma indefinida la aspirina, pues reduce la mortalidad cardiovascular y el riesgo de infarto. Como alternativa a la aspirina en caso de contraindicación para su uso, disponemos de la ticlopidina, el clopidogrel o en menor medida el trifusal. Todos los pacientes con infarto de miocardio, sobre todo los de riesgo elevado (infarto anterior, arritmias, fracción de eyección reducida), deberán recibir un betabloqueante si no existen contraindicaciones claras de su uso. Los pacientes con infartos

anteriores, insuficiencia cardíaca durante la fase aguda o fracción de eyección < 40 por ciento, se benefician a largo plazo del tratamiento con los inhibidores de la enzima de convertidora de angiotensina (IECAs). Estos fármacos también se recomiendan en todos los pacientes diabéticos con cardiopatía isquémica.

1.7. Tratamiento²⁶

La cardiopatía isquémica es una condición muy grave y, los pacientes que la padecen no pueden llevar una vida normal ni tienen una esperanza de vida como las demás personas. Además de depender de por vida de la medicación, deben modificar drásticamente sus hábitos de vida, dejando de fumar y beber si lo hacen, y siendo conscientes de que muchas situaciones de la vida diaria (ejercicio, estrés, alimentación, etc) pueden empeorar su situación.

El tratamiento se establece para aliviar los síntomas y reducir las causas que originan la cardiopatía. Muchas veces, el enfermo tiene que ser hospitalizado.

Existe una amplia variedad de fármacos, que actuando de diversa manera, ayudan al paciente con cardiopatía isquémica. Por ejemplo, los inhibidores de la enzima de convertidora de angiotensina como el captopril o el lisinopril reducen la resistencia contra la cual el corazón debe bombear, consiguiendo que trabaje menos. Otros, como los beta-bloqueantes (carvedilol, metoprolol, etc) reducen la presión arterial y poseen otros efectos beneficiosos. Los diuréticos reducen la hinchazón producida por la retención de líquidos y la digoxina tonifica el corazón.

En ocasiones, si el insuficiente aporte de sangre se debe a una obstrucción, el paciente es sometido a una operación de angioplastia o se le inserta un "by-pass", después de realizar un cateterismo para examinar el estado de sus arterias. La revascularización miocárdica con injertos coronarios o la angioplastia constituyen los tratamientos convencionales de la enfermedad coronaria isquémica. El refinamiento progresivo de ambas técnicas (p. ej., el uso de injertos arteriales y "stents" farmacológicos) ha mejorado los resultados clínicos, pero aún no está claro cuál de estos tratamientos es más eficaz y, para ello, es necesario realizar estudios aleatorizados y adecuadamente diseñados. Mientras la utilidad de la revascularización quirúrgica sin circulación extracorpórea no está definida, hay evidencia a favor del uso exclusivo de injertos arteriales (p. ej., arteria mamaria interna, arteria radial).

Los pacientes con enfermedad difusa coronaria y angina refractaria que no pueden recibir injertos coronarios o angioplastia pueden ser tratados con una serie de tratamientos alternativos²⁷, incluidos el láser transmucocárdico y la denervación cardíaca. Sin embargo, algunos de estos tratamientos no son efectivos o no eliminan por completo la angina como lo puede hacer la terapia convencional y, a veces, el modesto beneficio obtenido no es permanente o duradero. La terapia angiogénica con células madre y genes es un nuevo tratamiento cuyo potencial es actualmente desconocido, aunque las investigaciones en animales y los estudios clínicos iniciales son prometedores.

No cabe duda de que la introducción de técnicas quirúrgicas menos invasivas y los avances en la cirugía robótica podrían contribuir a la aplicación de la terapia convencional de revascularización miocárdica y a la difusión de nuevos tratamientos.

El objetivo de todos estos tratamientos es conseguir que llegue más sangre al corazón debilitado. Si todos estos tratamientos fracasan, el paciente puede ser candidato a un trasplante cardíaco, una técnica que hoy tiene un elevado porcentaje de éxito. Es de esperar que en un futuro no muy lejano se desarrollen corazones artificiales que puedan ser implantados en sustitución del corazón dañado.

A. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO: REVASCULARIZACIÓN CORONARIA

En España, la cirugía de revascularización coronaria es el tipo de intervención cardíaca más frecuente (supone el 49% de las operaciones con circulación extracorpórea) y la segunda técnica de revascularización miocárdica, en número de procedimientos. En 1996 se efectuaron un total de 15.009 angioplastias coronarias y fueron sometidos a cirugía coronaria 7.728 pacientes según los datos del Registro de Intervenciones de la Sociedad Española de Cirugía Cardiovascular²⁸.

La cirugía en la cardiopatía isquémica es una opción terapéutica que ha demostrado su capacidad para mejorar la sintomatología, la calidad de vida o el pronóstico de determinados grupos de pacientes^{29,30}. Comprende dos tipos: *a*) la destinada a mejorar el flujo coronario de territorios irrigados por arterias con estenosis significativas funcionalmente (cirugía de revascularización miocárdica), y *b*) la que tiene como objetivo la reparación de estructuras cardíacas dañadas por los episodios isquémicos (cirugía de las complicaciones agudas del infarto de miocardio y de la miocardiopatía isquémica).

El resultado de la cirugía está estrechamente relacionado con múltiples factores bien conocidos hoy día, como la pericia del cirujano, su actividad y la organización de la unidad^{31,32}. Pero también depende de la idoneidad de la indicación, y con ello nos referimos a que la elección del tratamiento quirúrgico en cada paciente se debe asociar a un mayor beneficio que con las otras dos alternativas terapéuticas (angioplastia coronaria o tratamiento médico) a corto o a medio y largo plazo³³. Además, en la cirugía se han introducido avances importantes (revascularización transmiodiárdica, nuevos conductos arteriales, etc.) y se han abierto nuevos campos como la cirugía de revascularización mínimamente invasiva.

La cirugía coronaria es probablemente la técnica quirúrgica con resultados mejor documentados a corto, medio y largo plazo. La mortalidad hospitalaria en Estados Unidos y Europa es inferior al 2,5%^{34,35,36}. Aproximadamente el 98% de los pacientes están vivos al mes y el 97, el 92, el 81 y el 66% están vivos 1, 5, 10 y 15 años, respectivamente, después de la intervención³⁷. La evolución de esta curva, con un descenso inicial pequeño durante los primeros meses, casi aplanamiento posterior hasta el quinto año y un descenso progresivo desde entonces y más evidente a partir del octavo año, está relacionada con la oclusión de los injertos, la progresión de la enfermedad y el desarrollo de comorbilidades. La revascularización con injertos arteriales mejora esta curva de supervivencia^{38,39}.

A pesar del entusiasmo puesto en la cirugía sin circulación extracorpórea (CEC), los resultados obtenidos hasta el momento no han mostrado una ventaja clara sobre la cirugía con CEC. Al contrario, la posibilidad de una reducción en la permeabilidad de los injertos y la mayor ocurrencia de revascularización incompleta en la cirugía sin CEC representan una limitación importante de esta técnica. Posiblemente, la indicación más clara de la cirugía sin CEC es la situación de aterosclerosis y calcificación de la aorta ascendente, en que no manipular la aorta es fundamental para evitar complicaciones embólicas.

A.1. Indicaciones generales

La cirugía coronaria participa en cualquiera de los dos objetivos fundamentales de la estrategia terapéutica de los pacientes con enfermedad coronaria: *a)* mejorar los síntomas y la calidad de vida, y *b)* mejorar el pronóstico a corto y largo plazo⁴⁰.

Se han realizado múltiples estudios (estudios de cohortes, casos-control, ensayos clínicos) que describen y comparan la eficacia y la efectividad del tratamiento quirúrgico en diversas situaciones clínicas y anatómicas, y en relación con el tratamiento médico o la angioplastia coronaria. Este conocimiento permite realizar unas recomendaciones sobre la indicación de la cirugía coronaria en cada una de las situaciones anatomoclínicas que puede presentar un paciente con cardiopatía isquémica con diverso grado de evidencia científica. No obstante, no se debe olvidar que la indicación, en un paciente en concreto, de una intervención es una decisión individualizada. Ésta debe basarse en una recomendación, pero adecuadamente matizada y adaptada a la particular situación de cada paciente en cada momento.

A.2. Tipo de injerto coronario: ¿arterial o venoso?

Los conductos arteriales son, hoy día, elementos fundamentales de la cirugía coronaria⁴¹. Durante más de 4 décadas, la revascularización quirúrgica del miocardio ha demostrado ser una de las terapias más eficaces y duraderas en el tratamiento de la cardiopatía isquémica (CI), en especial en las formas anatómicas más complejas. Este procedimiento, que inicialmente se basó en la derivación aortocoronaria (DAC) con injertos de vena safena (VS), mejoró de manera espectacular los resultados clínicos cuando se comenzó a utilizar la arteria mamaria interna (AMI), o torácica interna, para revascularizar la arteria descendente anterior (ADA). Este beneficio se sustenta en la excelente permeabilidad a largo plazo de la AMI como consecuencia de su resistencia a los cambios histológicos que comprometen la permeabilidad de los injertos venosos a corto y medio plazo: la hiperplasia fibrosa de la íntima y la aterosclerosis.

Estos resultados animaron a los cirujanos a utilizar esta arteria en territorios distintos de la ADA, a recurrir también a la AMI derecha y a emplear otros conductos arteriales. A pesar de la experiencia acumulada durante más de 3 décadas, sólo la utilización de la AMI izquierda para revascularizar la ADA sigue siendo un elemento indiscutible en cualquier intervención de DAC.

La práctica más extendida es utilizar la arteria mamaria interna (AMI) para revascularizar la arteria coronaria descendente anterior y la vena safena interna para revascularizar el resto de las arterias coronarias²⁷, (FIGURA 1). A pesar de la falta de estudios aleatorizados, está claro que la utilización de la AMI para revascularizar la arteria descendente anterior mejora la supervivencia y reduce la frecuencia de nuevos infartos de miocardio, la recurrencia de angina y la necesidad de nuevas intervenciones cardíacas^{42,43,38}

El 90-95% de los injertos de AMI izquierda permanece permeable 10 años después de la cirugía, mientras que el 70% de las venas está ocluido o presenta enfermedad severa⁴⁴. Es posible argumentar que los mejores resultados con la AMI se deben a que ésta es anastomosada a la arteria descendente anterior, que es la arteria con mayor flujo coronario; sin embargo, esta hipótesis no es válida al haberse demostrado que la permeabilidad de la AMI utilizada para revascularizar otras arterias coronarias distintas de la descendente anterior es igualmente elevada (> 95%) y superior a la observada con injertos venosos^{45,46}. Recientemente, el grupo de la Cleveland Clinic ha confirmado una permeabilidad más elevada de la AMI con respecto a los injertos venosos en todos los territorios coronarios excepto en las lesiones de la arteria coronaria derecha (< 70%)⁴⁷.

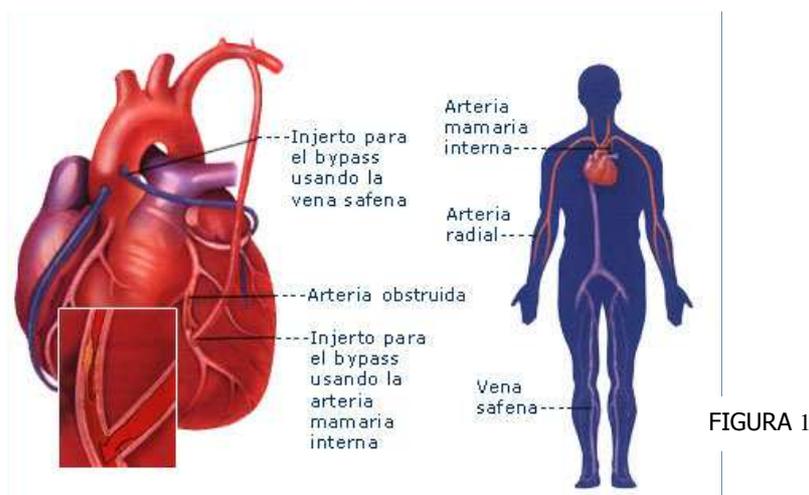


FIGURA 1

A.3. Prevención secundaria tras la cirugía coronaria^{48,40}

Los resultados obtenidos con revascularización miocárdica quirúrgica son excelentes a corto y medio plazo, pero estos beneficios se reducen a largo plazo debido al fallo progresivo de los injertos venosos.

Aunque casi resulte una obviedad, debe recordarse que después de la cirugía de revascularización miocárdica las medidas de prevención secundaria (modificación de los factores de riesgo) son tanto o más necesarias que antes de la misma, no sólo para la prevención de nuevas lesiones sino también, y de manera muy importante, para la profilaxis de la enfermedad aterosclerosa en los injertos. En primer lugar, se ha demostrado hace ya tiempo el beneficio del tratamiento antiagregante plaquetar (aspirina a dosis diaria, aún no definitivamente establecida, entre 100 y 325 mg/día), inicialmente para prevenir la trombosis del injerto y posteriormente como una medida más de prevención secundaria⁴⁹. Por lo que respecta a la profilaxis de la aterosclerosis de los injertos venosos, un ensayo clínico reciente⁵⁰ ha demostrado que la reducción de colesterol-LDL hasta valores muy bajos (93-97 mg/dl) se asociaba a una aparición significativamente menor de lesiones aterosclerosas en dichos injertos que cuando los valores alcanzados (132-136 mg/dl) eran próximos a los convencionalmente recomendados en la enfermedad aterosclerosa. El tratamiento anticoagulante oral fue ineficaz. Aunque el tamaño de la muestra del estudio no permitió demostrar si también se mejoraba la evolución clínica, sí pudo observarse una discreta pero significativa reducción de la tasa de nueva revascularización (el 9,2 frente al 6,5%). A pesar de que estos datos no permiten sentar normas precisas sobre cuáles deben ser los valores de lípidos ideales a alcanzar en esta situación, lo que parece indudable es que debe recomendarse una vigilancia cuidadosa y un tratamiento enérgico de la hiperlipidemia en todos los casos, posiblemente por debajo de los valores convencionales. Los otros factores de riesgo deben ser también modificados.

B. TRATAMIENTO MÉDICO ⁵¹

Hasta hace unos años el tratamiento de la enfermedad coronaria quedaba confinado a la administración de fármacos antianginosos y a la cirugía de derivación (*bypass*) aortocoronaria. En 1977, ANDREAS GRUENTZIG introdujo la angioplastia coronaria, un nuevo método no quirúrgico de revascularización miocárdica que actúa directamente sobre la placa de ateroma.

La angioplastia coronaria consiste en la dilatación de las estenosis coronarias mediante un catéter-balón. Este método es menos agresivo que la cirugía y se practica por vía percutánea femoral, previa anestesia local, al igual que el cateterismo diagnóstico.

Aunque la angioplastia coronaria permite tratar con éxito un amplio espectro de lesiones coronarias, la experiencia acumulada en estos años ha delimitado sus inconvenientes: una tasa de restenosis del 30% y una incidencia de complicaciones agudas del 5%. Además, cierto tipo de lesiones coronarias no resultan adecuadas para esta técnica.

Con la intención de reducir o tratar las complicaciones de la angioplastia coronaria, disminuir la incidencia de restenosis y ampliar el espectro de lesiones abordables por vía percutánea, han aparecido a lo largo de los últimos 10 años distintas técnicas de revascularización percutánea, de las que describiremos las más importantes.

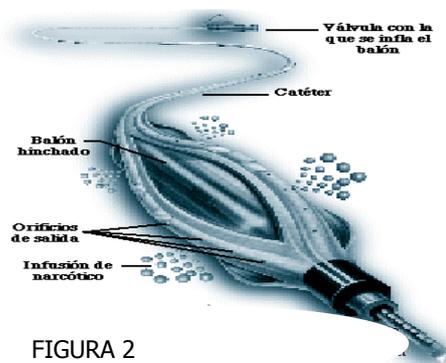
Angioplastia coronaria transluminal percutánea

La angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) está indicada en la revascularización de las arterias coronarias estrechadas por un ateroma. La ACTP inmediata puede ser superior y más rentable que el tratamiento trombolítico como tratamiento inicial del infarto de miocardio (IM). Sin embargo, muchos centros limitan su uso a los enfermos en los que el tratamiento trombolítico está contraindicado, reservándolo para los enfermos con isquemia en curso o con compromiso vascular. Finalmente, la ACTP electiva puede realizarse en enfermos post-IM que tienen angina recurrente o provocable después del alta hospitalaria.

Para realizar la angioplastia se requiere introducir de forma selectiva un catéter de coronariografía de luz interna amplia en la arteria coronaria que se va a tratar. Por el interior de este catéter se avanza una guía metálica fina (0,3 mm de diámetro) y radiopaca. Al alcanzar el extremo distal del catéter, se hace avanzar la guía en el interior de la arteria coronaria y se pasa a través de la estenosis, situando su punta lo más distal posible. El catéter tiene en su extremidad un balón con un marcador radiopaco en su centro que permite monitorizar su avance y posición mediante control radiológico. Una vez que el balón se sitúa al nivel de la estenosis coronaria, se expande con una solución de contraste yodado diluido, controlando la presión de insuflado mediante un manómetro.

Se realizan insuflados sucesivos del balón con un aumento progresivo de la presión de distensión hasta que se consigue la dilatación eficaz de la estenosis coronaria (FIGURA 2). El resultado se considera satisfactorio (éxito) cuando el grado de estenosis residual que queda tras la angioplastia es inferior al 50% de reducción del diámetro del vaso.

El mecanismo de acción de la angioplastia coronaria es multifactorial. Además de producir la compresión de la placa de ateroma y la dilatación de las paredes de la arteria, la expansión del balón provoca roturas y fracturas de la placa de ateroma que crean canales adicionales para el paso de la sangre, incrementando la luz interna de la arteria. El proceso posterior de cicatrización que se pone en marcha tras el barotrauma producido por el balón acaba remodelando estos cambios patológicos agudos.



Las indicaciones y contraindicaciones de la angioplastia coronaria se resumen en la TABLA 1. La angioplastia se emplea para tratar lesiones situadas en una o varias arterias coronarias, siempre que las características morfológicas de estas lesiones resulten adecuadas para esta técnica. Las lesiones se consideran ideales cuando son concéntricas, cortas (menos de 10 mm de longitud), están situadas en un segmento recto de la arteria, no están calcificadas y no hay evidencia de trombo complicando la placa. A medida que la morfología de las lesiones tratadas mediante angioplastia se hace más compleja, disminuye la probabilidad de éxito y aumenta el riesgo de complicaciones. Cuando los casos se seleccionan de forma adecuada, la angioplastia coronaria proporciona un resultado satisfactorio en el 85-95% de los casos.

TABLA 1. Indicaciones clínicas y contraindicaciones para la angioplastia coronaria:

Indicaciones. Pacientes con lesiones significativas (más del 70% estenosis) en una o varias arterias coronarias epicárdicas y que:

1. Tienen crisis de angina que no responden adecuadamente al tratamiento médico
2. Se hallan bajo tratamiento médico y presentan evidencia de isquemia miocárdica en las distintas pruebas no invasivas (prueba de esfuerzo, u otras)
3. Presentan episodios recurrentes de angina tras un infarto agudo de miocardio
4. Han sido reanimados de un episodio de paro cardíaco o taquicardia ventricular sostenida, en ausencia de infarto agudo de miocardio
5. Se les debe efectuar cirugía no cardíaca de alto riesgo y presentan angina o signos de isquemia

Contraindicaciones

Absolutas

Relativas

- Lesión del tronco común de la coronaria izquierda
- Enfermedad grave y difusa
- Ateromatosis avanzada
- No disponibilidad de cirugía cardíaca
- Estenosis coronarias inferiores al 50%
- Angina vasospástica
- Ausencia de signos de isquemia miocar.

Las complicaciones de la angioplastia son inherentes a su mecanismo de acción. La expansión del balón provoca en ocasiones una rotura excesiva de los componentes de la placa y de la pared arterial (disección) que puede obstruir el flujo coronario y abocar en la oclusión aguda de la arteria.

Las consecuencias clínicas del cierre agudo de la arteria coronaria caracterizan las complicaciones mayores de la angioplastia, que son el infarto agudo de miocardio, la necesidad de cirugía de derivación aortocoronaria urgente y la muerte.

La mortalidad de la angioplastia coronaria es inferior al 1%; la tasa de infarto agudo de miocardio no mortal se sitúa en el 2% y la necesidad de cirugía coronaria urgente en el 2-3%.

Aunque los resultados inmediatos de la angioplastia coronaria son excelentes, su efecto no se mantiene a largo plazo en todos los pacientes y, en algunos, vuelve a reproducirse una estenosis superior al 50% en el lugar de la angioplastia. Este fenómeno, que se ha denominado restenosis, es actualmente el principal inconveniente o "talón de Aquiles" de la angioplastia coronaria para el que todavía no se ha encontrado una solución definitiva. La restenosis es un fenómeno dependiente del tiempo que fundamentalmente se produce en los primeros 3 meses tras la angioplastia, aunque puede extenderse con una incidencia menor hasta los 6 meses (35%). La recidiva de los síntomas después de 6 meses desde la

angioplastia no suele deberse a la restenosis sino a la progresión de la enfermedad coronaria en una localización distinta a la lesión tratada.

En la mayoría de los enfermos con reestenosis es necesario repetir la angioplastia, siendo menos los que precisan una revascularización quirúrgica.

Prótesis coronaria (stent)

Es una estructura metálica fenestrada de forma cilíndrica que, una vez expandida, no puede volver a colapsarse. La prótesis coronaria de la que se dispone de una mayor experiencia en la actualidad es la de *Palmaz-Schatz* (FIGURA 3). Esta prótesis está fabricada en acero inoxidable, tiene 15 mm de longitud y un diámetro de 1,5 mm que puede expandirse hasta un máximo de 5 mm. La prótesis se monta sobre un balón de angioplastia y se hace avanzar en el interior de la arteria coronaria hasta situarlo al nivel de la lesión que se desea tratar, como se efectúa en la técnica de la angioplastia coronaria. La expansión del balón de angioplastia despliega la prótesis en el interior de la coronaria. Una vez que la prótesis metálica es estirada más allá de su límite elástico por el balón, no puede retroceder y permanece contra la pared de la arteria. Una vez desplegada la prótesis se desincha y se retira el balón de angioplastia, dejándola expandida en el interior de la arteria.

A las 4-8 semanas de su implantación, la superficie de la prótesis se recubre de un neoendotelio y queda incluida en el espesor de la pared arterial.

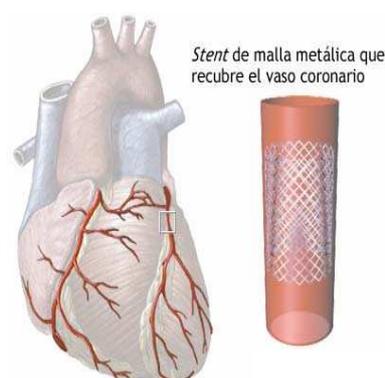


FIGURA 3

El resultado angiográfico que se obtiene con la prótesis es superior al de la angioplastia coronaria pues la estenosis residual que queda tras su implantación es casi nula. Sin embargo, la superficie metálica de la prótesis es trombogénica, por lo que resulta imperativo realizar un tratamiento anticoagulante durante 6-8 semanas hasta que se produce la endotelización de la superficie.

En el momento actual las indicaciones principales de la prótesis son:

- a) Tratamiento de las complicaciones agudas de la angioplastia;
- b) Tratamiento de las lesiones de los injertos de vena safena, y
- c) Prevención de las restenosis.

Uno de los riesgos de la angioplastia coronaria con catéter-balón es la rotura o disección grave de las estructuras de la pared arterial, que puede disminuir el flujo coronario o producir la oclusión aguda de la arteria. En esta situación crítica, el despliegue de la prótesis al nivel de la lesión comprime los fragmentos de material disecados contra la pared de la arteria. El sellado de la disección producido por la prótesis restablece el flujo coronario, a la vez que completa el tratamiento de la lesión dejando un canal amplio. Así, la colocación de esta estructura intracoronaria permite reducir de forma espectacular la mortalidad y la tasa de infarto de miocardio y de cirugía de derivación aortocoronaria que impone el cierre agudo de la arteria coronaria durante la angioplastia.

En el tratamiento de las lesiones de las arterias coronarias nativas, la prótesis de Palmaz-Schatz se ha mostrado eficaz en reducir de forma significativa la tasa de restenosis de la angioplastia coronaria. Sin embargo, este beneficio queda oscurecido por el mayor coste de esta técnica, la mayor duración en el tiempo de hospitalización de los pacientes y el riesgo

de la anticoagulación. Su indicación en la prevención de la restenosis permanece por este motivo bajo investigación clínica en la actualidad.

Angioplastia coronaria con láser

La aplicación de la energía *láser* (*light amplification by stimulated emission of radiation*) en el tratamiento de la enfermedad coronaria actúa produciendo la vaporización de la placa de ateroma. La transmisión de la luz desde la fuente de láser hasta el interior de la coronaria se realiza mediante un catéter que contiene múltiples fibras ópticas flexibles. Al igual que la angioplastia coronaria, el catéter avanza en el interior de la arteria coronaria, siguiendo el recorrido de una guía metálica fina que le sirve de raíl.

Aunque se han diseñado y ensayado distintos sistemas de láser, no se ha demostrado que esta técnica sea superior a la angioplastia coronaria con catéter-balón. Las indicaciones de la angioplastia mediante láser no están aún claramente delimitadas, aunque su posible campo de aplicación sería el tratamiento de las placas de ateroma de extrema dureza, que no responden a la angioplastia convencional con catéter-balón, y las lesiones ostiales en las que el alto contenido en fibras elásticas produce con frecuencia el fracaso de la angioplastia por retroceso elástico de los elementos de la pared arterial tras el insuflado del balón.

Aterectomía coronaria

La aterectomía coronaria consiste en la escisión de la placa de ateroma de la arteria coronaria y su extracción fuera del organismo o bien la pulverización de la placa, mediante diversos sistemas. Al igual que en la angioplastia coronaria, los catéteres de aterectomía se hacen avanzar en el interior de la arteria coronaria por vía percutánea a través de un catéter de luz amplia. Los catéteres se deslizan sobre una guía metálica fina que le sirve de raíl para alcanzar la lesión coronaria que se va a tratar.

Existen tres sistemas distintos de aterectomía coronaria: la direccional, la de extracción y la rotacional. En comparación con la angioplastia con catéter-balón, ninguno de estos sistemas aporta ventajas sustanciales en la reducción de la tasa de restenosis. Sin embargo, por su particular diseño y mecanismo de acción, estas técnicas permiten el tratamiento de lesiones que no resultan adecuadas para la angioplastia coronaria.

C. INDICACIONES: CIRUGÍA FRENTE A LA INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA (ICP)

La elección entre cirugía e ICP en la enfermedad coronaria multivaso está condicionada por⁵²:

a) La elección entre las dos técnicas será posible únicamente en el subgrupo de pacientes en los que sea posible realizar una revascularización más o menos completa con ICP⁵³. La cirugía coronaria se puede realizar sobre arterias de pequeño calibre distal o ausencia de llenado en la coronariografía.

b) si el riesgo del procedimiento es similar, aunque la prevalencia de reestenosis y la necesidad de reintervención sea mayor después de la ICP y con independencia de los estudios de costes, es obvio que el paciente y su cardiólogo aceptarán la ICP porque siempre será menos agresiva y se puede repetir indefinidamente.

Está ampliamente reconocido que la revascularización miocárdica quirúrgica con injertos aortocoronarios es un método efectivo para eliminar la angina de pecho. Más aún, esta cirugía también mejora la expectativa de vida en pacientes con enfermedad coronaria severa y función ventricular izquierda reducida. El riesgo quirúrgico es relativamente bajo, con una mortalidad hospitalaria no superior al 2%, a pesar del aumento de pacientes con edad avanzada y mayor severidad de la enfermedad coronaria.

La angioplastia percutánea se introdujo más tarde que la revascularización quirúrgica e inicialmente se aplicó a casos de enfermedad coronaria de 1 o 2 vasos. La reestenosis coronaria, con una frecuencia del 25-35%, ha sido el mayor problema de la angioplastia, pero ésta se ha reducido significativamente con la introducción del *stent* (10-15%) y el *stent* impregnado (*stent* farmacológico) con agentes inmunodepresores (p. ej., sirolimus) o antineoplásicos (p. ej., paclitaxel) de liberación lenta^{54,55,56,57}. Estos avances han permitido que la angioplastia percutánea se aplique a pacientes con enfermedad coronaria más severa, incluidos los pacientes con enfermedad de 3 vasos y del tronco común. El resultado es que un elevado porcentaje de los pacientes que, antes eran tratados quirúrgicamente, ahora reciben angioplastia, un método menos invasivo que no requiere anestesia, acorta la estancia hospitalaria y permite una pronta incorporación al trabajo.

Los trabajos clínicos aleatorizados realizados hasta el momento se han llevado a cabo en pacientes preferentemente con enfermedad coronaria de 1 o 2 vasos, con un pequeño porcentaje de pacientes con enfermedad de 3 vasos. Es conocido que la cirugía no mejora el pronóstico de los pacientes con enfermedad coronaria de 1 o 2 vasos y, por ello, no es sorprendente que en estos estudios no haya diferencias en la supervivencia entre ambos grupos. A pesar de esta limitación, estos estudios muestran que la cirugía reduce de forma significativa la necesidad de nuevas intervenciones de revascularización miocárdica, que pasa de un 20% en los pacientes con angioplastia a un 5% en los tratados con cirugía⁵⁸. En pacientes con enfermedad coronaria severa, la mortalidad a los 5 años de seguimiento es 2,5 veces superior en los tratados con angioplastia que en los tratados con cirugía⁵⁹, y en pacientes diabéticos con enfermedad de 3 vasos la mortalidad es también 2 veces superior con la angioplastia que con la cirugía⁶⁰.

2. INFLAMACIÓN Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

2.1. Inflamación y enfermedad cardiovascular^{61,62}

Durante los últimos años se ha observado que la inflamación es un mecanismo clave de la aterogénesis y de la progresión rápida de la enfermedad arterial coronaria^{63,64}. Los avances en el conocimiento fisiopatológico de la aterogénesis durante la última década engloban desde la acumulación de lípidos en la pared arterial y la oclusión trombótica de la luz del vaso hasta la inflamación crónica con proliferación celular⁶⁵. No obstante, el proceso aterogénico es bastante más que la simple acumulación de lípidos en la pared celular y presenta similitudes con enfermedades inflamatorias autoinmunes, afectando a diferentes tipos celulares y sus productos moleculares⁶⁶.

En la aterosclerosis, como en otras enfermedades que implican una respuesta inflamatoria, las citocinas aumentarán las concentraciones sanguíneas de reactantes de fase aguda (marcadores de inflamación activa) como el fibrinógeno, la proteína C reactiva (PCR), la proteína sérica A-amiloide, el ácido siálico y la ceruloplasmina, y disminuirán las de albúmina. Recientemente se ha observado que estas proteínas están más elevadas en los pacientes

con CI y con mayor tendencia a presentar eventos cardiovasculares adversos^{67,68,69,70}. Varios estudios han confirmado el valor predictivo de estos marcadores inflamatorios en individuos aparentemente sanos y en pacientes con CI.

La célula central en el proceso arteriosclerótico es el monocito – macrófago. Intervienen, además, diversos tejidos y órganos en la interacción celular que dan lugar al proceso inflamatorio: miocardio, endotelio, media arteriolar, tejido adiposo, hígado, etc. Sin embargo, el desencadenante de la alteración estructural y funcional de la pared arterial, es la concentración de colesterol LDL (lipoproteínas de baja densidad) oxidada en el plasma y en la propia pared arterial. A mayor concentración de lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas (densas y pequeñas: miden menos de 250 Å), mayor es la importancia del Riesgo Cardiovascular. En la inflamación, el endotelio emite señales para que ocurra la migración extravascular de los leucocitos. En condiciones normales, éstos tienen un contacto fortuito con las células endoteliales, pero cuando los tejidos se deterioran por infecciones, lesiones traumáticas o de otra índole, sus células liberan citoquinas proinflamatorias y aminas vasoactivas que ocasionan grandes cambios en las células endoteliales de los vasos sanguíneos contiguos. Estas sustancias incrementan el flujo sanguíneo tisular, modifican la permeabilidad endotelial causando eritema y edema local y favorecen la migración de los leucocitos al sitio de la lesión.

A continuación, se analizan las diferentes fases y mecanismos de la inflamación que intervienen en el proceso patológico relacionado con la lesión arteriosclerótica, así como los principales marcadores que intervienen en el proceso.

1. Inflamación en el inicio de la placa aterosclerótica.

La inflamación sistémica puede inducir una respuesta inflamatoria por parte de las células endoteliales. Dicha respuesta puede ser causada por factores de riesgo como la hipercolesterolemia, la hipertensión arterial, el tabaco, la diabetes, etc. El endotelio estimulado por las citocinas expresa glicoproteínas de adhesión en su superficie, y aumenta la expresión de moléculas de adhesión, facilitando el reclutamiento de células inmunes de la sangre hacia los tejidos. Las células endoteliales activadas también pueden producir citocinas como las interleucinas (IL) IL-1 o IL-6, y poderosos mediadores vasoactivos como el factor activador plaquetario, que potencian las respuestas inmunes e inflamatorias.

Las glicoproteínas adhesivas son miembros de la familia de las selectinas (selectina E y selectina P) y de la superfamilia de las inmunoglobulinas (molécula 1 de adhesión de plaquetas a células endoteliales o *platelet-endothelial cell adhesion molecule-1* [PECAM-1], moléculas de adhesión intercelular [ICAM] y molécula 1 de adhesión de células vasculares [VCAM-1]). Cuando dichas glicoproteínas se expresan en la superficie de las células endoteliales son reconocidas por integrinas presentes en la superficie de monolitos y linfocitos T. Una vez que estas células se han enganchado a la superficie endotelial, los monocitos y los linfocitos T migran hacia el interior de la pared vascular a través de las uniones entre células endoteliales. Este fenómeno de rodamiento ocasiona cambios en la conformación de las integrinas, lo que favorece la unión de alta afinidad con sus ligandos respectivos. La adhesión firme es facilitada por la interacción entre VLA-4 y VCAM-1 y LFA-1 e ICAM-1. La diapedesis y la transmigración dependen de un gradiente quimioattractante y de la activación de PECAM-1, localizado en las uniones intercelulares (FIGURA 4).

Este proceso se ve influido por moléculas reguladoras del crecimiento y sustancias quimioattractivas liberadas tanto por las células endoteliales como por los leucocitos

adheridos (p. ej., interleucinas [IL- 8], leucotrienos, factor del crecimiento derivado de las plaquetas [PDGF], proteína 1 quimiotáctica de monocitos [MCP-1] o PECAM-1. La MCP-1, además de inducir la liberación de histamina y leucotrienos como la IL-8, atrae a linfocitos CD4+ y CD8+ hacia el lugar de inflamación, y puede estimular la liberación de citocinas inflamatorias como IL-1 y IL-6 a partir de los monocitos.

Además de los componentes de las lipoproteínas modificadas, las citocinas (proinflamatorias como IL1b y TNF- α), PCR que es producida por el hígado en respuesta a la interleuquina 6 y las interacciones del CD40/CD40 ligando, entre otros, también regulan la expresión de las moléculas de adherencia que intervienen en el reclutamiento de los leucocitos.

Xavier García-Moll y Juan Carlos Kaski. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 990-1.003

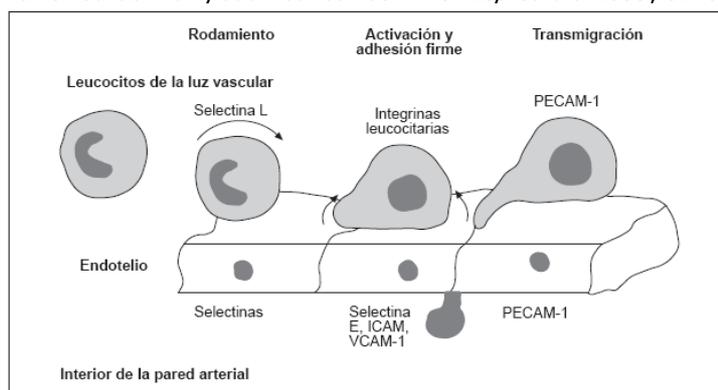


FIGURA 4.

2. Inflamación y desarrollo de la placa aterosclerótica.

A medida que progresa el proceso inflamatorio, los monocitos llegan al espacio subintimal y a la capa media arterial, donde pasan a considerarse macrófagos. Éstos acumulan lípidos del interior de la pared arterial y liberan nuevos factores de crecimiento y citocinas, que atraerán a nuevos macrófagos y células musculares lisas al lugar de inflamación. Estas moléculas producidas por las células presentes en la placa aterosclerótica inducen y regulan una gran variedad de funciones celulares, como la proliferación, quimiotaxis, producción de moduladores inmunes y acumulación de diferentes componentes de la matriz colágena. Las citocinas aumentan la producción de radicales libres y enzimas en células endoteliales y en macrófagos. Ambas contribuyen a la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Las LDL oxidadas son un ligando para un receptor macrófágico, que a su vez también se expresa en mayor cantidad en macrófagos activados por citocinas. Este receptor se une a las LDL oxidadas y las internaliza. La acumulación de LDL oxidadas en el interior de los macrófagos producirá la típica morfología de célula espumosa, característica en las lesiones ateroscleróticas. Estas células podrán presentar antígenos a linfocitos, potenciando la respuesta inmune. Además, los macrófagos activados liberan citocinas proinflamatorias (IL-12 e IL-18), que inducen la producción de interferón g [IFN-g] en los linfocitos T, lo que a su vez estimulará a los macrófagos con una autorregulación positiva. Otros linfocitos T secretarán IL-10 para limitar los procesos proinflamatorios. El resultado final dependerá del balance de estas influencias contrapuestas (FIGURA 5).

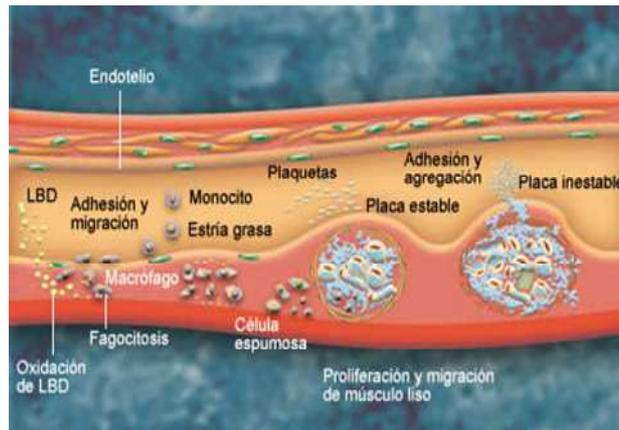


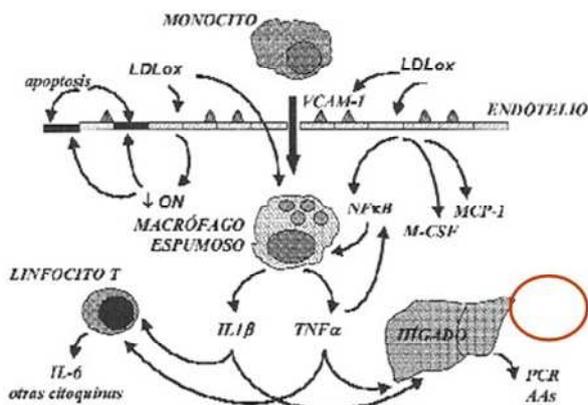
FIGURA 5

Como consecuencia de la presencia subendotelial de los monocitos convertidos en macrófagos, de sustancias activadoras M-CSF y NF- κ B, se producen potentes citocinas en las paredes arteriales. Entre ellas, está la interleucina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF α), que favorecen la producción local de factores de crecimiento, entre ellos el factor de crecimiento de origen plaquetario y el factor de crecimiento fibroblástico, junto con otros que podrían intervenir en la evolución y complicación de la placa. Otras citocinas, sobre todo el interferón (IFN) y derivado de las células T activadas (linfocitos T activados) del interior de la lesión, inhiben la proliferación del músculo liso y la síntesis de las formas intersticiales de colágeno.

Estas citocinas, amplían los fenómenos inflamatorios locales, activando a otras células, como los linfocitos T, que participan en la cascada inflamatoria con otras muchas interleucinas, como la IL-6. El efecto conjunto, es la estimulación de la RESPUESTA INMUNE LOCAL y la manifestación de efectos a distancia, como la producción de PROTEÍNAS de FASE AGUDA, en el hígado (FIGURA 6).

El TNF α , además, es un potente inductor de NF- κ B (también lo son la IL-6 y la IL-1b), con lo que se cierran círculos en la lesión inflamatoria mantenida.

FIGURA 6. Producción de los principales Marcadores y Moléculas involucradas en la Fisiopatología del Proceso Inflamatorio Vascular.



LDLox: LDL oxidada; ON: Oxido Nítrico; VCAM-1: molécula de superficie de adhesión celular (integrina); MCP-1: proteína quimiotáctica para monocitos; M-CSF: factor estimulador de colonias de monocitos; NF- κ B: factor nuclear kappa B; IL-1: interleucina 1; TNF α : factor de necrosis celular; IL-6: interleucina-6; PCR: Proteína C Reactiva; Aas: amiloideo A sérico.

Los macrófagos activados producen una serie de enzimas conocidos como metaloproteinasas (MMP), que destruyen la matriz extracelular del conectivo y, al disminuir la cantidad de colágeno, hacen a la placa de ateroma más frágil, por lo que la inflamación arterial, además,

facilita la ROTURA de la Placa de Ateroma y, consiguientemente, la aparición de clínica isquémica^{71,72,73}.

3. Inflamación y desestabilización de la placa aterosclerótica.

Finalmente, la inflamación también interviene en el proceso activo de la rotura de la placa aterosclerótica. Algunas citocinas y factores de crecimiento están implicados en la síntesis de colágeno en el casquete fibroso de las placas (como el factor-b transformador del crecimiento [TGF- β] y el PDGF), mientras que otros como el IFN-g alteran la síntesis de colágeno de las células musculares lisas e inhiben su proliferación. Es significativo que sólo los linfocitos T activados pueden elaborar IFN-g. Por tanto, cuando los linfocitos T están crónicamente activados, la producción de IFN-g altera el mantenimiento y reparación de la matriz colágena. Es más, las placas activas expresan enzimas conocidas como metaloproteinasas de matriz extracelular que inducen la degradación de colágeno y otros componentes de matriz extracelular en las placas ateroscleróticas. 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 en las placas ateroscleróticas («zonas vulnerables»), que debilitará el casquete fibroso haciendo a la placa de ateroma más frágil. El casquete fibroso de las placas vulnerables se fisurará, rompiendo las placas y desencadenando eventos trombóticos que a su vez ampliarán la cascada inflamatoria en la placa. El resultado final de la fisura de la placa será un aumento súbito del volumen de la placa. Otro mecanismo por el que las placas pueden sufrir un aumento súbito del volumen es mediante una hemorragia intraplaca.

Por lo que la inflamación arterial, además, facilita la ROTURA de la Placa de Ateroma y, consiguientemente, la aparición de clínica isquémica^{71,72,73}.

Es importante reseñar que no todas las placas tienen la misma tendencia a la rotura. Se ha comprobado que son placas más inestables o con tendencia a la rotura aquellas con un casquete fibroso fino, un núcleo lipídico grande y un alto contenido de macrófagos. Además, las células que se concentran en las zonas de rotura de la placa tienen marcadores de actividad inflamatoria. En cambio, las placas con un casquete fibroso grueso, con un núcleo lipídico pequeño y una matriz extracelular densa son bastante resistentes a la rotura y no suelen provocar trombosis (FIGURA 7 Y 8).

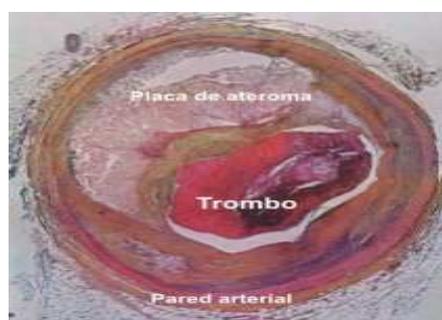


FIGURA 7

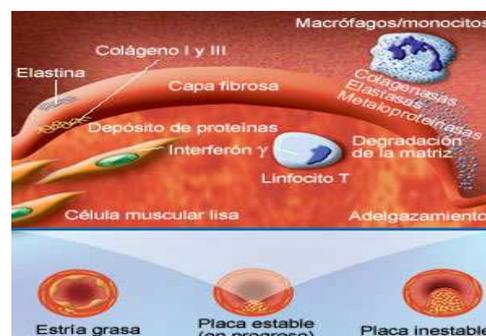


FIGURA 8

4. Inflamación y trombosis.

Las células endoteliales estimuladas por citocinas (como el TNF) producen sustancias procoagulantes como el factor Von Willebrand, factor tisular y los inhibidores 1 y 2 del activador del plasminógeno.

Las células inflamatorias activadas sintetizan moléculas que modulan la cascada trombotica (p. ej., factor tisular en macrófagos activados, o trombina, un poderoso estimulante de la mitogénesis y activador plaquetario). El fibrinógeno, un reactante de fase aguda y molécula clave en el proceso trombotico, desempeña un papel importante en la adhesión y agregación de las plaquetas. El fibrinógeno puede contribuir a la aterogénesis induciendo la desorganización y migración de células endoteliales, alterando por tanto la permeabilidad vascular y estimulando la proliferación de células musculares lisas. La trombina, otra proteína clave en la trombotico, puede inducir la producción de IL-1 en los macrófagos. La IL-1 tiene diferentes funciones, incluyendo la inducción de la proliferación de células musculares lisas y la expresión de moléculas de adhesión en la superficie de las células endoteliales. La plasmina, una enzima responsable de la fibrinólisis, degrada componentes de la matriz extracelular y de la membrana basal y activa colagenasas latentes (como las metaloproteinasas de la matriz extracelular) (FIGURA 9). Estas propiedades de la plasmina son importantes para la migración celular.

La trombosis y la inflamación también están relacionadas mediante el papel regulador que tienen citocinas y factores de crecimiento como la IL-1 y la IL-4 en el balance trombotico-trombolítico. La IL-1 puede estimular la producción de PAI-1 en células endoteliales y la IL-4 induce la producción de t-PA en monocitos. La Lp(a) también es un importante modulador de la trombosis. Su estructura es muy similar a la del fibrinógeno. La Lp(a) se liga a la fibrina, compitiendo por el plasminógeno y por el t-PA y, por tanto, reduce la eficacia catalítica del t-PA que facilita su unión con la fibrina. La Lp(a) compete con el plasminógeno en su unión con los receptores de la superficie celular de las células mononucleares, células endoteliales y plaquetas. Finalmente, la Lp(a) induce selectivamente la expresión y secreción de PAI-1 por células endoteliales en cultivo.

Se sabe que la inflamación en las placas ateroscleróticas puede estar desencadenada, mantenida e incrementada por múltiples factores, como la presencia de LDL oxidadas, incremento de la concentración de radicales superóxido, macrófagos activados, linfocitos activados, incremento de IL-1, IL-6, IFN- γ y Lp(a).

A medida que avanzan estas placas ateroscleróticas también se desarrollan numerosos plexos microvasculares a partir de los vasa vasorum de las arterias, a partir de los cuales pueden producirse focos de hemorragia dentro de la placa.

Del mismo modo, la erosión superficial del endotelio que cubre la lesión aterosclerótica expone al torrente circulatorio el colágeno del espacio subendotelial, sobre el que se adhieren y agregan las plaquetas iniciando así la formación del trombo.

Como consecuencia de la inflamación crónica, algunos marcadores, como la PCR, las citoquinas (IL6 y TNF), las moléculas de adhesión (ICAM1), el fibrinógeno y otros factores de la coagulación pueden encontrarse aumentados en el plasma y alguno de ellos puede tener valor pronóstico para futuros eventos cardiovasculares. Por todo ello, los mediadores de la inflamación parecen desempeñar un papel fundamental en el inicio, progresión y ruptura eventual de las placas ateroscleróticas.

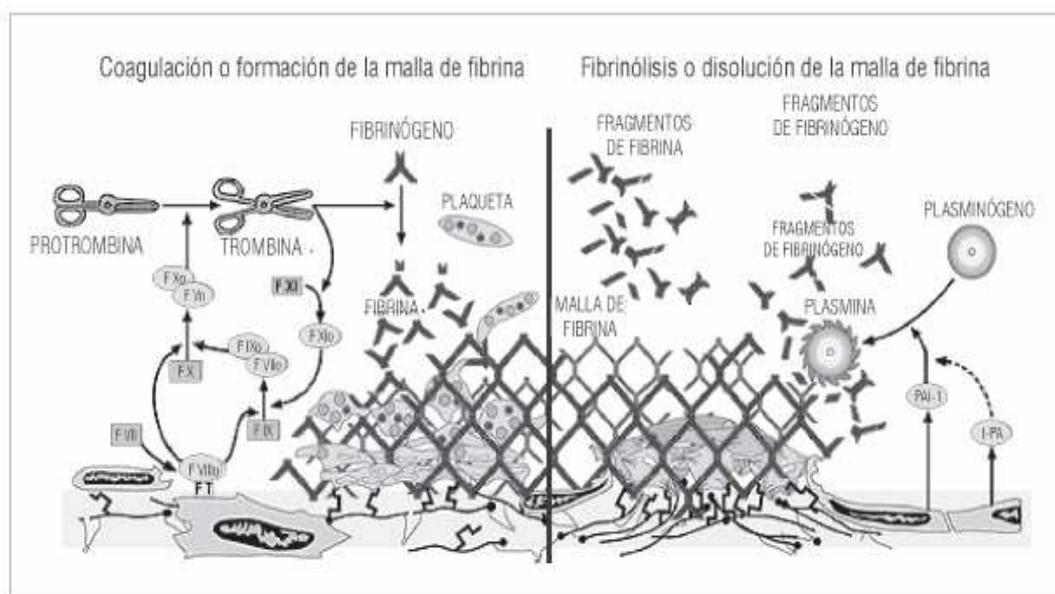


FIGURA 9 Modificado de: Boletín Vino, Ciencia y Salud 2000; 4(2) <http://www.bio.puc.cl/vinsalud/boletin/42riesgo.htm>

2.2. Marcadores de inflamación⁷⁴ y riesgo cardiovascular

En este apartado se resumen los biomarcadores más estudiados en cuanto a los distintos mecanismos implicados en el desarrollo y la rotura de la placa aterosclerótica, como la disfunción endotelial, la inflamación, la proteólisis y la trombosis.

1. Disfunción Endotelial.

Entre las causas de disfunción endotelial, se encuentran los factores de riesgo cardiovascular y los factores hemodinámicos, pues se sabe que el endotelio se daña en los lugares donde hay más turbulencia de la sangre. En particular destaca el papel de los lípidos, ya que el aumento en su concentración plasmática puede llevar a su acumulación en el espacio subendotelial donde, tras sufrir diversas modificaciones, estimulan la expresión de moléculas de adhesión y se inicia el proceso inflamatorio.

A. ADHESINAS O MOLÉCULAS DE ADHESIÓN^{75,76}

Las moléculas de adhesión son proteínas de superficie celular que participan en la unión entre las células o con componentes del tejido conjuntivo, leucocitos (unos con otros), unión a células endoteliales o a matriz extracelular.

Las interacciones y respuestas que se inician por la unión de estas moléculas con sus receptores ligandos son esenciales en procesos de inflamación y reacciones inmunes, fenómenos trascendentales en la defensa del organismo. La adhesión de leucocitos polimorfonucleares a células endoteliales es un evento inicial en la inflamación aguda y ocurre principalmente en las vénulas poscapilares adyacentes a los sitios de invasión bacteriana o trauma tisular y varía con la naturaleza del estímulo inflamatorio.

Las interacciones adhesivas entre células y entre éstas y proteínas de la matriz extracelular juegan un papel importante en la embriogénesis, el crecimiento celular y diferenciación, en la defensa del huésped y en el mantenimiento de la integridad vascular y epitelial.

Existen dos tipos de interacciones: homotípica y heterotípica; la primera es la interacción entre las moléculas de superficie de dos células idénticas (caderinas) como sucede en el reclutamiento de las plaquetas en la formación del coágulo; la segunda ocurre entre dos células diferentes o la adhesión celular a componentes de la matriz extracelular (integrinas) como acontece en la interacción entre leucocitos y la célula endotelial.

Los principales grupos de moléculas son: las selectinas, la familia de las integrinas, la superfamilia de las inmunoglobulinas y las caderinas. Existen otras proteínas funcionalmente clasificadas como moléculas de adhesión que participan en la asociación de las células T con las células presentadoras de antígeno y en la activación del linfocito T.

A.1. Selectinas

Las selectinas median el primer paso en la adhesión de los leucocitos en los sitios de inflamación o de injuria; facilitan el rodamiento de los leucocitos sobre la superficie endotelial de las plaquetas o de otros leucocitos. En consecuencia, los leucocitos circulantes se unen a las selectinas expresadas en las vénulas del endotelio activado y si bien esta unión es relativamente baja, es suficiente para funcionar como un freno biológico que desacelera y facilita el rodamiento de los leucocitos sobre la célula endotelial; las selectinas interactúan con ligandos de carbohidratos en los leucocitos y en las células endoteliales.

Se han identificado tres moléculas diferentes: L- (leucocito), E- (endotelio) y P- (plaquetas) selectinas, las cuales participan en los sistemas vascular y hematopoyético.

El papel principal de las selectinas es facilitar la unión tenue de los leucocitos al endotelio durante los eventos iniciales de la inflamación u otros procesos relacionados; por lo tanto, esta adherencia leve y transitoria permite que las células rueden a lo largo de la pared vascular endotelial. Tras esta unión se separan totalmente o se unen más como resultado de la acción de las integrinas u otros CAMS.

A.2. Integrinas

Son las moléculas de más amplia distribución; se expresan en casi todas las células nucleadas, principalmente linfocitos T no activados y monocitos; se conocen más de 22. Tienen un papel importante en muchos procesos biológicos, incluyendo la organogénesis, el remodelamiento de tejidos, la trombosis y la migración de los leucocitos.

Los principales ligandos de las integrinas pertenecen a la familia de las superinmunoglobulinas y son los ICAM-1, ICAM-2 y el VCAM-1 que son principalmente moléculas de expresión endotelial.

Una característica importante de las integrinas es que existen en estado activo e inactivo; una célula activada puede transmitir una señal desde su citoplasma para modificar la conformación de los dominios extracelulares de las integrinas en la membrana celular, aumentando la afinidad de estas moléculas por sus ligandos. Esta señal "inside out" (de adentro hacia afuera) ocurre, por ejemplo, cuando los leucocitos son estimulados por péptidos bacterianos y así rápidamente aumentan la afinidad de las integrinas leucocitarias por miembros de la familia de las superinmunoglobulinas. La señal "outside in" (de afuera

hacia adentro) permite la unión de una integrina a su ligando afectando muchos procesos internos en la célula, incluyendo proliferación y apoptosis; la señal de activación ocurre entonces a través de la unión de ésta.

En resumen, las integrinas son fundamentales en la segunda y en la tercera fase de la adherencia de los leucocitos al endotelio; durante la segunda fase las B2 integrinas se incrementan en los neutrófilos y se activan por acción de las quimoquinas como IL-8 que causan cambios conformacionales en las integrinas leucocitarias (LFA-1, MAC-1 y VLA-4). Entonces cesa la fase de rodamiento; durante este proceso los leucocitos son activados por quimioattractantes que ocasionan gran afinidad entre las B2 integrinas y el endotelio activado. En la tercera fase se presenta la interacción de las integrinas activadas con sus contrarreceptores endoteliales (ICAM-1, VCAM-1) ocasionando la adhesión firme de los leucocitos al endotelio.

A.3. Superfamilia de las Inmunoglobulinas

Llamadas así por su estructura similar a la de las inmunoglobulinas; son fundamentales en la adhesión de los leucocitos con sus principales contrarreceptores, las integrinas.

Este grupo comprende un gran número de moléculas importantes en la respuesta inmune e inflamatoria y en el desarrollo embriogénico y del sistema nervioso; algunas participan directamente en el reconocimiento del antígeno y otras son las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad.

Los miembros de esta familia son cruciales en la adherencia celular; los más conocidos son: **ICAM-1**, ICAM-2, ICAM-3, VCAM-1 y el PECAM-1 que tienen un papel importante en la adhesión entre la célula endotelial y los leucocitos.

El ICAM-1 tiene amplia distribución en las células hematopoyéticas y no hematopoyéticas, incluyendo LT, LB, fibroblastos y células endoteliales; los niveles de expresión de estas moléculas se pueden aumentar y regular por varias citoquinas. Se encuentra aumentado en la inflamación y en unión del ICAM-2 regula varias funciones de los linfocitos; una de sus acciones en la enfermedad cardiovascular es facilitar el paso de leucocitos del espacio vascular a través de los tejidos mediante su unión con la integrina. Es el principal ligando para esta integrina, y su expresión endotelial se observa después de 4 horas y es máxima a las 24 horas. También se encuentra en forma soluble en fluidos biológicos en enfermedades como artritis reumatoidea, cáncer, malaria, etc.

La expresión de ICAM-2 es más restringida, se encuentra principalmente en células endoteliales vasculares; también interactúa con integrina B2 y a diferencia de ICAM-1 se expresa constitutivamente y su expresión no se incrementa por citoquinas.

La molécula VCAM-1 se expresa en las células endoteliales activadas por mediadores de la inflamación y su interacción con la integrina VLA-4 constituye un segundo mecanismo de adhesión de los linfocitos con el endotelio.

El PECAM-1 aumenta la fuerza de unión de las integrinas leucocitarias con otros miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas; además, regula la penetración de los leucocitos a través de la membrana basal endotelial y asiste el paso de neutrófilos y otros leucocitos a los tejidos extravasculares.

A.4. Caderinas

Son moléculas de adherencia celular dependientes de calcio; a esta familia pertenecen las caderinas "clásicas" y las subfamilias de proteínas estructuralmente relacionadas. Son importantes en el desarrollo embriogénico, la formación de las capas epiteliales de la piel y el intestino, y en la formación axonal del sistema nervioso. Además de mantener la integridad de la capa epitelial, son fundamentales en la organización de su arquitectura.

Aunque las clásicas fueron identificadas inicialmente (N, P, R, B y E), las más conocidas son la E que se encuentra en las células epiteliales, la N en el tejido nervioso y la P en la placenta.

Si bien median interacciones celulares homotípicas por unión a sus homólogas en células adyacentes, se ha demostrado que algunas se pueden unir a miembros de otras familias; forman una especie de cremallera con puntos de ensamblaje para las uniones laterales entre las células. También, los dominios citoplasmáticos de las caderinas interactúan con las placoglobinas y las cateninas que son proteínas citoplasmáticas unidas al citoesqueleto de actina.

Debido a su importante papel en los estados iniciales de la arterioesclerosis, se ha investigado el valor de las moléculas de adhesión celular (CAM), como predictoras del riesgo cardiovascular en individuos aparentemente saludables. Después de la activación con citocinas, las CAM pueden ser liberadas de las células endoteliales y leucocitos, generando un aumento en los niveles circulantes de estas moléculas. De esta manera, la determinación sérica de las CAM, puede ser utilizada como marcador de la activación endotelial y de inflamación vascular.

De acuerdo a un estudio prospectivo realizado por Ridker y colaboradores⁷⁷, utilizando una población de 28263 mujeres, se determinó que un incremento sérico de P-selectina soluble es un factor predictor, independiente de otros factores de riesgo clásicos para el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular. De la misma manera el incremento de las ICAM solubles se han asociado con un aumento en el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular. Mediante un estudio prospectivo realizado utilizando 14916 hombres, estos mismos autores observaron los niveles basales de ICAM fueron superiores en aquellos individuos que posteriormente desarrollaron infarto al miocardio en comparación con aquellos que al término del estudio no sufrieron de ninguna manifestación de enfermedad cardiovascular.

Sin embargo, los niveles plasmáticos de VCAM parecen no tener relación con el incremento o la disminución del riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular. Así se demostró en el estudio de Ridker y colaboradores en 1998, y en otros estudios realizados por Hwang y colaboradores en 1997 y por De Lemos y colaboradores en el 2000. En todos estos estudios no se encontró diferencias estadísticamente significativas entre los valores séricos de VCAM de los individuos que posteriormente sufrieron eventos cardiovasculares en comparación con los que no los sufrieron.

2. Inflamación.

B. CITOCINAS⁷⁸

Son polipéptidos o proteínas segregados por células no endocrinas – endotelios, fibroblastos, leucocitos – que se producen como respuesta a una agresión a un tejido, y causan la respuesta inflamatoria. Comprenden las interleucinas, interferones, factores de necrosis tumoral y factores estimulantes de colonias. Un grupo especial lo constituyen las quimiocinas o citocinas con actividad quimiotáctica.

Durante cierto tiempo las citocinas fueron designadas en función del tipo celular implicado en su síntesis. Así, se utilizaron los nombres de linfocina para referirse a las sustancias producidas por linfocitos y de monocina para hacerlo con las producidas por monocitos. En 1974, no obstante, Cohen propuso emplear la denominación de citocinas para referirse con mayor adecuación a un grupo de proteínas y glicoproteínas producidos por muy diversos tipos celulares. Posteriormente, fueron descritos diversos factores con distintas actividades biológicas que más adelante serían identificados con mayor precisión y designados con el nombre de interleucinas (IL), denominación introducida por Aarden en 1979.

Las citocinas son factores fundamentales en la regulación de la respuesta inmune e inflamatoria. Su principal función es la coordinación de la eliminación de microorganismos invasores y la eliminación de tejidos lesionados. Actúan igualmente como factores de crecimiento y diferenciación de diversas células y, de forma destacada, de las células hematopoyéticas. Así mismo, participan en la apoptosis, la fibrosis y la reparación tisular, destacando a este respecto su papel en la formación y reparación de vasos sanguíneos.

Constituyen en conjunto una compleja red de interacciones que conecta múltiples tipos celulares y dentro de la cual cada una de las citocinas actúa induciendo o suprimiendo su propia síntesis o la de otras citocinas. Esta red se sostiene a partir de las propiedades funcionales (pleiotropía, sinergismo y redundancia) que caracterizan las citocinas. Se define así una red dotada de una gran flexibilidad y capaz de compensar la falta de uno de sus componentes y, en definitiva, un sistema sostenido por sinergismos, antagonismos e inhibidores naturales que conforman un complejo entramado. La inflamación permite objetivar no sólo la implicación de las citocinas en su desencadenamiento, sino también la participación de mecanismos de autorregulación que modulan la actividad proinflamatoria de la interleucina 1 y del factor de necrosis tumoral A. En este sentido, ha sido descrita la actividad antiinflamatoria de las interleucinas 6 y 10, así como de los receptores solubles del factor de necrosis tumoral, el antagonista del receptor de interleucina 1 (IL-1-RA) y también de la procalcitonina. Su función consiste en limitar los potenciales efectos perjudiciales de la inflamación, si bien una sobrecompensación puede aumentar el riesgo frente a infecciones sistémicas.

Las citocinas pueden actuar a nivel sistémico, pero también como factores de crecimiento local⁷⁹, generalmente a través de un mecanismo autocrino (sobre la propia célula) o paracrino (sobre una célula vecina). Las citocinas ejercen su actividad a través de la interacción con receptores de membrana específicos de elevada afinidad por la correspondiente citocina, hecho que permite que estas puedan actuar a concentraciones del orden de nano o picomoles. Los receptores de membrana están constituidos por una o más proteínas transmembrana, en ocasiones compartidas por más de un receptor, que son el inicio de la vía de señalización intracelular cuya activación va a determinar la acción biológica de cada citocina. Debe considerarse, finalmente, la solubilización de un fragmento del

receptor de membrana tras su unión con la citocina, hecho que posibilita su unión en la circulación a la propia citocina. Los receptores solubles y los receptores de membrana compiten entre sí para unirse a su citocina, pudiendo determinar la inhibición de su actividad biológica. Existen, no obstante, excepciones a ello, como sucede con los receptores solubles del factor de necrosis tumoral, que también pueden alargar la vida media del factor de necrosis tumoral α , o con el receptor soluble de interleucina 6, que actúa como agonista de esta citocina.

A continuación se expone brevemente el papel de las moléculas relevantes de este grupo relacionadas con la aterosclerosis.

B.1. Quimiocinas

Una vez que los leucocitos se han adherido a la pared vascular, su entrada al interior está controlada por quimiocinas. Las dos más numerosas son las quimiocinas alfa y beta. Las primeras son quimiotácticas para neutrófilos o linfocitos y entre ellas están las interleucinas (IL). Las quimiocinas beta atraen monocitos y linfocitos, además de basófilos y eosinófilos, aunque no neutrófilos. A esta familia pertenece el MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*).

Son un grupo de citocinas de pequeño tamaño que mantienen entre sí una homología en su secuencia de entre 20 y 50%. Actúan como mediadores de la inflamación, en la que participan induciendo la quimiotaxis y la activación de numerosas células implicadas en la inflamación (especialmente leucocitos). También juegan papel importante en las respuestas inmune y en las infecciones virales, afectan la angiogénesis, la producción de colágeno y la proliferación de precursores hematopoyéticos.

Probablemente casi todo tipo de célula puede producir quimoquinas en condiciones apropiadas, generalmente cuando está activada y casi siempre, debido al mismo estímulo. Así, la célula endotelial activada por citoquinas inflamatorias produce MCPs (proteínas quimioattractantes de monocitos), MIPs (proteínas inflamatorias de macrófagos), RANTES (proteínas reguladoras expresadas y secretadas en la activación normal del LT), CC, fractalquina (CX3C) y varias moléculas CXC.

Las diferentes quimoquinas son específicas para determinado tipo de leucocitos: la IL-8 atrae neutrófilos, las MIPs, monocitos y los RANTES, linfocitos de memoria. La mayoría se subdividen en dos subfamilias: la A (CXC) activa principalmente neutrófilos y linfocitos y la B (CC) actúa sobre muchos subgrupos de células mononucleares, incluyendo monocitos, granulocitos, células NK y células dendríticas pero son inactivas sobre neutrófilos. Cuando los leucocitos son activados por quimioattractantes o quimoquinas (MIPs, IL-8, MCP, RANTES), el LFA-1 pasa a un estado de unión de alta afinidad por cambios en su conformación y aumento en su afinidad por el ICAM-1.

MCP-1 es la principal encargada del reclutamiento de monocitos a los tejidos en que hay respuesta inflamatoria activa, como es la lesión aterosclerótica.

El valor diagnóstico y pronóstico de MCP-1 soluble se ha puesto de manifiesto en diferentes estudios. Las concentraciones plasmáticas de MCP-1 se han asociado con diferentes factores de riesgo cardiovascular, así como con un mayor riesgo de sufrir un evento cardiovascular en el futuro^{80,81}. Así en el estudio OPUS-TIMI 16 se analizó su capacidad pronóstica en 2.270 pacientes con SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST), y se observó que las

concentraciones de MCP-1 predecían el riesgo de muerte o IAM a 10 meses. En estudios realizados por De Lemos y colaboradores⁸¹, se ha demostrado que pacientes con enfermedad coronaria presentan valores séricos superiores de MCP-1 en relación con individuos sanos. Los pacientes con concentraciones séricas más elevadas, presentan un aumento en el riesgo de mortalidad por infarto al miocardio, determinado mediante este estudio prospectivo de 10 meses. De esta manera, se propone la medición de MCP-1 como un marcador pronóstico de enfermedad coronaria aguda. Adicionalmente, mediante este estudio se demostró asociaciones significativas con otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. Variables como la edad, sexo femenino, hipertensión, diabetes mellitus e insuficiencia renal presentaron una asociación positiva con los valores séricos de MCP-1, mientras que el hábito de fumar y el índice de masa corporal no mostraron ninguna asociación.

B.2. Interleucinas

Esta clase de citocinas, está compuesta por un grupo de proteínas solubles que segregan los linfocitos y los macrófagos en respuesta a estímulos antigénicos externos. Las interleucinas son útiles para coordinar las actividades que intervienen al componer una respuesta inmunitaria celular y humoral, pero también desempeñan algún papel en la estimulación hematopoyética.

Dentro del proceso de la arterioesclerosis, algunas interleucinas se han clasificado como proaterogénicas, algunas como protectoras o antiaterogénicas y para otras, su papel dentro de la arterioesclerosis aún no se ha dilucidado del todo.

Las interleucinas **proaterogénicas** son aquellas que provocan una cascada de eventos que conllevan a la activación de macrófagos, formación de células espumosas y a la inestabilidad de la capa fibrosa. Dentro de éstas se encuentran principalmente:

- IL-1: los monocitos, macrófagos y células espumosas son las principales fuentes de esta interleucina, aunque puede ser producida también por células endoteliales en menor proporción. Dentro de los efectos mediados por esta citocina durante el proceso de aterogénesis se encuentran: la activación de monocitos, el aumento en la expresión de moléculas de adhesión por parte de las células endoteliales, la inducción de secreción de otras citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento, la estimulación de la proliferación de células musculares lisas y un aumento en la coagulación. Tiene un papel principal en la cascada inflamatoria y es uno de los mayores inductores de la síntesis hepática de marcadores de inflamación, los reactantes de fase aguda. Destaca por su capacidad proinflamatoria, aunque promueve además el crecimiento de las células hematopoyéticas primordiales primitivas.

Debido a que es un mediador clave en la inflamación, representa un papel crucial en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular. Se han demostrado niveles elevados de IL-1 dentro de la placa arterioesclerótica, así como concentraciones séricas elevadas de IL-1 β en pacientes aún con lesiones arterioescleróticas iniciales. Estudios realizados por Galea y colaboradores⁸², demostraron un incremento en los valores de IL-1 β en las arterias coronarias de pacientes con enfermedad cardiovascular en relación con las arterias coronarias de individuos normales. De manera complementaria, estudios realizados por Hasdai y colaboradores⁸³, demostraron que las concentraciones en sangre periférica de IL-1 β se encontraban elevadas en pacientes con enfermedad coronaria mínima. De esta manera, la determinación de IL-1 en sangre periférica podría utilizarse como un marcador inflamatorio del riesgo de enfermedad cardiovascular⁸⁴.

- **IL-2:** Es una citocina derivada de linfocitos Th1 y se encuentra implicada en la activación, crecimiento y diferenciación de una gran variedad de células incluyendo linfocitos y monocitos. En cuanto a la arterioesclerosis, se han encontrado valores elevados de la IL-2 y de su receptor de manera soluble en pacientes con angina de pecho.

- **IL-6:** Es una citocina proinflamatoria multifuncional. Se produce en multitud de tejidos diferentes. Los principales productores son los monocitos estimulados, fibroblastos y células endoteliales. Los principales estímulos fisiológicos para la producción de la IL-6 en los monocitos son la IL-1 y las endotoxinas bacterianas. Regula las respuestas humorales y celulares (induce la diferenciación terminal de los linfocitos B, el crecimiento y la diferenciación citotóxica de linfocitos T, y estimula la producción normal de células sanguíneas) y presenta un papel central en la inflamación y daño tisular. Esta interleucina es responsable de inducir la transcripción en el hígado de proteínas reactantes de fase aguda, dentro de las que se encuentran la proteína C reactiva (PCR), la proteína amiloide sérica (SAA), fibrinógeno, ferritina y factores del complemento. Concentraciones elevadas de IL-6 se encuentran en las placas arterioescleróticas humanas y sus niveles séricos parecen ser predictores de la enfermedad cardiovascular. El valor de la IL-6 como predictor de riesgo fue evaluado en el estudio prospectivo de cohortes ABC¹⁴. En sujetos sin enfermedad vascular, los valores de IL-6 circulante eran predictivos de enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca e ictus. En la angina inestable, Biasucci et al.⁸⁵ demostraron que los pacientes que presentaron muerte, IAM o angina refractaria durante la hospitalización tenían al ingreso concentraciones de IL-6 más elevadas que por los sujetos que permanecieron estables. En el estudio FRISC II (Fragmin and Fast Revascularisation During Instability in Coronary Artery Disease II trial)⁸⁶, 3.269 pacientes con SCA fueron aleatorizados al ingreso a tratamiento invasivo o estrategia conservadora. Los valores de IL-6 eran predictores independientes de mortalidad tras un seguimiento de 12 meses. Además, los pacientes que tenían IL-6 elevada eran los que mostraban beneficio al ser asignados a tratamiento agresivo, por lo que la IL-6 podría servir para guiar el tratamiento a emplear en esta población.

De acuerdo a un estudio realizado por Mendall y colaboradores⁸⁷ con una población de 198 hombres, se demostró que existe una asociación positiva entre los niveles séricos de IL-6 y otros factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Estos factores fueron el hábito de fumar, edad, niveles séricos de triglicéridos, de PCR y de fibrinógeno. Por el contrario, se presentó una correlación negativa con los niveles séricos de HDL. Los niveles plasmáticos de IL-6 fueron mayores en individuos con enfermedad cardiovascular en comparación con individuos aparentemente saludables. A diferencia de la PCR, los valores plasmáticos de IL-6 correlacionan de manera positiva con la extensión de las lesiones arterioescleróticas en estos individuos. Adicionalmente, niveles incrementados de IL-6 se han asociado con complicaciones en el curso de hospitalización de pacientes con enfermedad cardiovascular, de acuerdo con los estudios realizados por Biasucci y colaboradores⁸⁵ 1999. Por lo tanto, se sugiere la medición de esta citocina como marcador pronóstico de la enfermedad.

- **IL-7:** Datos recientes sugieren que esta interleucina tiene la capacidad de promover la inestabilidad de la placa arterioesclerótica mediante el estímulo de interacciones entre plaquetas, monocitos y quimiocinas. Las plaquetas son la principal fuente de esta citocina y tiene la capacidad de aumentar la expresión de quimiocinas en células mononucleares circulantes. En cuanto a la arterioesclerosis, se han encontrado niveles ligeramente elevados en pacientes con angina de pecho en relación a los individuos sanos.

- **IL-8:** Esta interleucina pertenece a la subfamilia de quimiocinas CXC que se caracterizan por ser potentes quimioattractantes de neutrófilos. Es producida por una gran cantidad de

tipos celulares incluyendo monocitos, linfocitos T, neutrófilos, fibroblastos, células endoteliales y células epiteliales. Su expresión aumenta considerablemente tras estimulación de estas células con IL-1 β y TNF- α . Además de ser quimioattractante de neutrófilos, presenta propiedades quimiotácticas para monocitos y linfocitos T activados. A su vez, induce la proliferación y migración de células musculares lisas. Se cree que esta interleucina es un útil predictor clínico de la enfermedad cardiovascular.

- IL-12: Es producida por células fagocíticas, dendríticas y linfocitos. Induce la producción de IFN- γ por parte de los linfocitos T y las células NK, por lo tanto estimula la respuesta de tipo Th1. Adicionalmente induce la producción de TNF- α que actúa de manera sinérgica con IFN- γ para suprimir la producción de IL-4.
- IL-15: Es un factor de crecimiento de linfocitos T que presenta funciones similares a la IL-2.
- IL-17: Es una interleucina producida por linfocitos T, capaz de estimular a los macrófagos para la secreción de citocinas proinflamatorias, como son: IL-6 e IL-8.
- IL-18: Es una citocina proinflamatoria con múltiples funciones biológicas, relacionada funcionalmente con la IL-1. En conjunto con la IL-2, tiene la capacidad de estimular respuestas inmunes de tipo Th1. Esta interleucina tiene la capacidad de acelerar los procesos arterioescleróticos e inestabilidad de la placa en modelos animales. Así mismo, niveles séricos de IL-18 han sido identificados como factores predictores de mortalidad en pacientes con enfermedad cardiovascular.

Las interleucinas protectoras o **antiaterogénicas** son aquellas que representan una restricción en el desarrollo y progreso del proceso arterioesclerótico. Se encuentran involucradas en la inhibición de agentes proinflamatorios secretados por monocitos y macrófagos, supresión de IL-1 y TNF- α , inhibición de metaloproteinasas, reducción en la expresión del factor tisular e inhibición de la apoptosis de monocitos y macrófagos. Dentro de estas interleucinas se encuentran:

- IL-4: Es producida principalmente por linfocitos T activados y mastocitos. Presenta la capacidad de suprimir respuestas proinflamatorias como la producción de IL-1 y TNF- α . Inhibe la producción de enzimas con características de mediadores proinflamatorios: Óxido nítrico sintetasa y ciclooxigenasa 2. Por tanto, la IL-4 es una molécula que interviene en la regulación de la producción de anticuerpos, en la hematopoyesis, en la inflamación, en la respuesta de las células T frente a estímulos y, finalmente, en la regulación de las propiedades adhesivas del endotelio. Asimismo, se debe destacar que la IL-4 y el IFN- γ tienen un mutuo antagonismo en sus funciones (tiene capacidad para disminuir la expresión de interferon- γ).
- IL-5: Es principalmente producida por linfocitos T activados. Su papel dentro del proceso arterioesclerótico se cree que corresponde a la estimulación de los linfocitos B1 para aumentar la producción de anticuerpos naturales contra las LDL modificadas. Adicionalmente, la importancia de esta interleucina ha despertado gran interés después de investigaciones realizadas en ratones tratados con radiaciones en la médula ósea y transplantados con células madre genéticamente modificadas (IL-5 $^{-/-}$) y no modificadas (IL-5 $^{+/+}$). Tras la administración de dietas ricas en lípidos, los ratones transplantados con células madre no modificadas presentan una disminución importante en el tamaño de las lesiones arterioescleróticas en relación con los animales transplantados con células madre IL-5 $^{-/-}$.

Estos resultados correlacionan con el papel protector de la IL-5 en el desarrollo de la arterioesclerosis.

- **IL-10:** Es secretada por linfocitos Th2, monocitos y macrófagos y presenta múltiples propiedades anti-inflamatorias. Su secreción conlleva a la supresión de la producción de citocinas, a la inhibición de la expresión de metaloproteinasas y al bloqueo de la apoptosis de monocitos y macrófagos, mecanismos que han demostrado tener un papel importante en el desarrollo y progresión de las lesiones arterioescleróticas. Otros efectos antiinflamatorios importantes de la IL-10 son la inhibición de la producción de NO e intermediarios de oxígeno en macrófagos, así como la inhibición de la adherencia de macrófagos.

Esta interleucina se expresa en las lesiones arterioescleróticas humanas avanzadas, y en estos casos se encuentra asociada con una disminución en la producción del óxido nítrico. Una disminución sérica de la IL-10 es marcador de inestabilidad de la placa y es además de mal pronóstico en comparación con pacientes con enfermedad cardiovascular cuyos niveles séricos se encuentran normales. Algunos investigadores han sugerido la medición de la IL-10 como un marcador protector de la enfermedad coronaria aguda. Estudios realizados por Smith y colaboradores⁸⁸, han demostrado que en pacientes con angina de pecho inestable, los valores séricos de IL-10 son significativamente menores que en los pacientes con angina de pecho estable.

- **IL-11:** Esta interleucina tiene muchas características en común con la IL-6. Presenta actividad inmunorreguladora mediante la disminución de la síntesis de IL-1 y TNF- α por parte de los macrófagos, inhibición de la síntesis de IL-2 y IFN- γ en los linfocitos Th1 e inducción de la síntesis de IL-4 en los linfocitos Th2.

- **IL-13:** Es principalmente producida por los linfocitos Th2, y presenta una acción sinérgica con IL-4.

Existen además otras interleucinas, cuyo papel en el proceso de la arterioesclerosis aún no se ha dilucidado del todo. Este grupo comprende a las citocinas: IL-3, IL-9, IL-14, IL-16 y el grupo comprendido entre IL-19 a IL-29.

B.3. Otras citocinas

Interferones (IFN)

Estas citocinas son polipéptidos producidos por los linfocitos B y T, y por los macrófagos. Se conocieron inicialmente por su actividad antivírica, pero tienen otras diversas funciones como reguladoras del crecimiento, diferenciación y desarrollo de células del sistema inmunitario, así como actividad antineoplásica.

Se distinguen tres grupos distintos de interferones, denominados α , β , y γ . La familia del interferón- α , está constituido por unas 14 proteínas que mantienen una elevada homología entre sí, siendo producidas por un amplio grupo de células que incluye macrófagos y linfocitos B. El interferón- β mantiene una cierta homología con el grupo anterior (alrededor del 30%) y es producido por fibroblastos y células epiteliales. Los interferones α y β actúan sobre un mismo tipo de receptor y son designados como interferón de tipo I. El estímulo más potente para su producción es la infección viral. Entre sus funciones destaca la capacidad de inhibir la replicación viral y el aumento de la expresión de moléculas de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad.

El **IFN-g** es un potente activador de macrófagos, estimula neutrófilos y linfocitos B e induce la síntesis de IL-1 y TNF. El IFN-g, como los demás miembros de la familia de interferones,

tiene potentes funciones antivirales y antiproliferativas. Sin embargo, la relevancia fisiológica de IFN-g proviene de sus propiedades inmunomoduladoras. El IFN-g induce la expresión de muchas moléculas clave, entre las que se incluyen los antígenos de clase I y II, óxido nítrico sintetasa (NOS) y citocinas (como la IL-1). El IFN-g es una de las principales citocinas responsables de la activación y regulación de la actividad funcional de monocitos y macrófagos, regula la inmunidad humoral a través de las células T CD4+ e influye en la producción de inmunoglobulinas en las células B. El IFN-g también regula la producción de varios componentes del complemento y algunas proteínas de fase aguda, ya sea mediante efectos directos sobre los hepatocitos y macrófagos o mediante la inducción de otras moléculas, y regula la síntesis y actividad de otras citocinas, sobre todo IL-1, IL-2 y TNF. El IFN- γ producido en las lesiones podría también afectar la estabilidad de la placa mediante la inhibición de la proliferación y de la capacidad para sintetizar la matriz celular por parte de las células musculares lisas. Adicionalmente, aumenta el reclutamiento de los leucocitos en las lesiones regulando positivamente la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales.

Factor de necrosis tumoral (TNF)

El **TNF** se sintetiza en células de la estirpe monocito/macrofágica y en los linfocitos. Su producción se induce mediante endotoxinas bacterianas, antígenos de hongos o virus y C5a, y también por otras citocinas como IL-1. Las acciones del TNF están favorecidas por IFN-g. Actúa como mediador en la inflamación, activación linfocitaria y maduración hematopoyética, constituye un pirógeno endógeno en los síndromes febriles y es uno más de los "reactantes de fase aguda".

Dentro de sus efectos se incluyen, la inducción de apoptosis en las células musculares lisas, la liberación de metaloproteinasas e IL-1 por parte del macrófago y el aumento en la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales. Esta citocina, junto con IL-1 es un potente inhibidor de la enzima lipoproteína lipasa (LPL), con lo que se produce un aumento sistémico en los niveles de VLDL y triglicéridos.

Estudios realizados por Ridker y colaboradores⁸⁹, han demostrado que el aumento en los valores de TNF- α durante la fase estable de pacientes que han sufrido de infarto al miocardio, se asocia con un incremento en el riesgo de sufrir eventos coronarios recurrentes. Así mismo, en el estudio realizado por Mendall y colaboradores⁸⁷, se demostró una asociación positiva entre los valores de TNF- α con los valores de PCR, fibrinógeno, triglicéridos y una asociación negativa con el HDL. Los niveles de TNF- α fueron superiores en sujetos con evidencia de enfermedad cardiovascular. De acuerdo a estas investigaciones, se sugiere la medición de esta citocina como otro marcador pronóstico de la enfermedad cardiovascular.

3. Proteólisis

El desequilibrio entre la síntesis y la degradación de la matriz extracelular es un fenómeno clave en el debilitamiento y la rotura de las placas ateroscleróticas avanzadas. Mientras que la muerte por apoptosis de las células de músculo liso vascular (CMLV) parece ser el principal mecanismo involucrado en la disminución de la síntesis de componentes de la matriz, el incremento de su degradación se ha asociado al aumento en las concentraciones y la actividad de diversas enzimas proteolíticas. De estas enzimas, las metaloproteinasas (MMP) han sido las más estudiadas.

La mayoría de los factores de riesgo de enfermedad aterosclerótica se han asociado a un aumento en las concentraciones de diversas MMP circulantes, entre otras, la hipertensión⁹⁰ y la diabetes mellitus⁹¹. Asimismo, las concentraciones de **MMP-9** y del inhibidor TIMP-1 están significativamente aumentadas en pacientes con aterosclerosis carotídea^{92,93} y en pacientes con enfermedad coronaria⁹⁴. También se ha detectado un aumento en las concentraciones de ambos marcadores en pacientes que han sufrido un SCA⁹⁵.

Las **metaloproteinasas** corresponden a una familia de endoproteinasas que degradan componentes de la matriz extracelular, siendo liberadas por macrófagos estimulados por numerosas citoquinas inflamatorias, como interleuquinas 1 y 6, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), CD40 y factor de necrosis tumoral (TNF).

En el corazón, estas sustancias participan en la inestabilidad de la placa, en la remodelación vascular y ventricular tras enfermedad cardíaca (44). De estas endopeptidasas destaca la MMP-9 (metaloproteinasa 9), proteínasa dependiente de zinc y que se conoce como gelatinasa B. Las MMP favorecen la infiltración monocitaria de la pared vascular, favorecen la invasión de las células de músculo liso vascular y los fibroblastos, son indispensable para la neovascularización de la placa aterosclerótica, un proceso asociado con la vulnerabilidad de las lesiones avanzadas inducido por estímulos proangiogénicos e inflamatorios, y que parece necesario para su crecimiento.

En el tejido vascular, la MMP-9 y otras MMPs están localizadas en los bordes de las placas ateroescleróticas. En tejido cardíaco, la MMP-9 es parcialmente responsable de la degradación de factores de crecimiento después de daño cardíaco. Parece claro que, tras una elevación aguda, la disminución de producción de MMP es parte esencial de la reparación después de daño cardíaco agudo por lo que es estudiado como marcador de SCA. Desempeñan un papel relevante en la fisiopatología del proceso aterotrombótico y contribuyen a la expansión de los aneurismas arteriales, pudiendo ser de utilidad como biomarcadores de riesgo aterosclerótico y predictores de recurrencia de enfermedad coronaria y cerebrovascular. En relación con el posible valor pronóstico de las MMP, en prevención primaria se ha observado que el aumento en la MMP-9 circulante es capaz de predecir eventos cardiovasculares en sujetos sanos⁹⁶. Asimismo, diversos estudios en prevención secundaria han relacionado las concentraciones de MMP-9 elevadas en pacientes con diversas afecciones cardiovasculares con una mayor mortalidad cardiovascular^{97,98}.

Entre las diferentes estrategias terapéuticas empleadas en la aterosclerosis que son capaces de modular las concentraciones de MMP, cabe destacar dos: los trombolíticos y las estatinas. Mientras que los trombolíticos pueden estimular la expresión de MMP y la degradación del colágeno⁹⁹, las estatinas disminuyen las concentraciones de MMP-9¹⁰⁰.

La **mieloperoxidasa (MPO)** es una hemoproteína producida por los neutrófilos y los macrófagos; cataliza la conversión de cloruro y peróxido de hidrógeno en hipoclorito, y es liberada a la circulación en situaciones de inflamación. Se relaciona con la oxidación de los lípidos contenidos en las lipoproteínas de baja densidad, e intervendría en la formación de las células espumosas de las placas ateroscleróticas. Junto con las metaloproteinasas, degradan el colágeno del ateroma, lo que provoca su erosión o ruptura. Es por esto que la MPO se ha propuesto como un marcador de inestabilidad de la placa, aun en enfermedades no estrictamente cardíacas (infecciosas, inflamatorias, neoplásicas).

Se han visto niveles de MPO más elevado en los pacientes con enfermedad cardiovascular (EC) que en aquellos sin aterosclerosis evidente, independientemente de la edad, sexo, recuento leucocitario y factores de riesgo cardiovascular tradicionales. En dos estudios se señaló que sus niveles se asociaban con la velocidad de instauración de la EC (niveles bajos en la EC estable, altos en la angina inestable y más altos en el IAM); en otros, se postuló que predecía el riesgo de EC futura en sujetos aparentemente sanos.

Su valor pronóstico fue demostrado en diversos trabajos, independientemente de los niveles de la troponina cardíaca, PCR, ligando CD40 soluble y NT-proBNP. En cuanto a su valor diagnóstico, parece similar al de la creatina quinasa MB en los pacientes con SCA, aunque en algunos trabajos pequeños su sensibilidad para el IAM fue del 86% y su especificidad del 32%, inferior a la de la troponina. Si bien ya existen pruebas para la determinación de los niveles de MPO, se ha observado que las dosis terapéuticas de heparina no fraccionada (o la recolección de sangre en un tubo con heparina) promoverían la liberación de MPO, con lo que se informarían niveles más altos y afectaría su valor diagnóstico. Se requieren más estudios para corroborar la relevancia clínica de este hallazgo. Los aumentos de mieloperoxidasa no parecen ser específicos de enfermedad cardíaca ya que, la activación de neutrófilos y macrófagos, puede ocurrir en algunos procesos infecciosos, inflamatorios o de enfermedad infiltrativa. La mieloperoxidasa plasmática se eleva en sujetos con arterioesclerosis y es índice de inestabilidad de la placa. En el infarto miocárdico agudo tiene una sensibilidad similar a la de la creatinquinasa MB, pero se eleva antes que ésta y que la troponina T. Además tiene capacidad predictiva de complicaciones graves al cabo de uno y seis meses en enfermos que han sufrido un infarto de miocardio.

Su valor en el diagnóstico del enfermo con dolor torácico agudo no está aún totalmente establecido, pero probablemente va a ser un marcador de primera línea tanto de necrosis miocárdica como de riesgo vascular a medio plazo.

4. Trombosis

La presencia de estos procesos inmuno-inflamatorio-proteolíticos en la placa aterosclerótica conduce a la desestabilización, la rotura y la consiguiente formación de trombo, que es la base de las consecuencias clínicas más severas de la aterosclerosis. En el 70% de los enfermos que presentan un SCA ocurre este proceso de rotura de placa. Normalmente se trata de una placa que no estenosa mucho el vaso, contiene grasa y, al producirse una fisura en ella, pone en contacto el núcleo lipídico, rico en factor tisular, con el torrente circulatorio, lo que da lugar a la formación de un trombo que impide el flujo sanguíneo.

C. MARCADORES DE ACTIVIDAD PLAQUETARIA Y DE ESTADO PROTROMBÓTICO

Los marcadores de activación plaquetaria y del estado protrombótico son uno de los detonantes de la reacción inflamatoria tras la cirugía, estando además relacionados con las microembolias cerebrales.

Mediante citometría de flujo se pueden medir la expresión en la superficie plaquetar de marcadores de activación como la P-selectina/CD62p (o su forma soluble sP-selectina en plasma) o el CD40L/CD 40 (o su forma soluble sCD40L). Dado que una limitación de la medición de marcadores de superficie de activación plaquetaria es la movilización de la plaqueta que expresa dichos marcadores, mediante la formación del trombo, agregados, etc, la alternativa es la determinación de agregados monocito-plaqueta mediante citometría de flujo (CD62p-PSGL1; CD40L/CD40; CD36-TSP-CD36).

Como reflejo del estado protrombótico se pueden medir marcadores de formación de fibrina (Fibrinopéptido A y B, Fibrina, Complejos trombina-ATIII, Fragmento 1.2 de la protrombina), marcadores de la degradación de fibrina y actividad fibrinolítica (t-PA, PAI-1 y PDFs (productos de degradación del fibrinógeno), Dímero-D) o el fibrinógeno.

C.1.Fibrinógeno

El fibrinógeno es un factor de la coagulación, una proteína esencial para la formación del coágulo sanguíneo. Se produce en el hígado y se libera a la circulación, cuando se necesita, junto a otros 20 factores de la coagulación. Normalmente, cuando un tejido del organismo o una pared vascular están lesionados, un proceso llamado cascada de la coagulación activa sucesivamente estos factores uno tras otro. A medida que esta cascada va completándose, el fibrinógeno soluble (fibrinógeno disuelto en la sangre) se transforma en hebras de fibrina insolubles. Estas hebras se entrecruzan para formar una malla o red de fibrina, estabilizándose posteriormente en el foco donde se ha producido la lesión. La red se adhiere allí junto a las plaquetas, para formar así el coágulo estable. Esta barrera impide pérdidas de sangre adicionales y permanece en el foco hasta que la zona ha cicatrizado.

El fibrinógeno constituye, además, uno de los muchos factores conocidos como reactivos de fase aguda, lo que significa que la concentración de fibrinógeno aumenta marcadamente ante situaciones que causan traumatismos o inflamaciones tisulares agudas.

Se suele solicitar junto a otras pruebas. Es útil para que el médico evalúe la capacidad del organismo para formar y destruir coágulos sanguíneos, después de un episodio de sangrado prolongado o inexplicable, u ocasionalmente, para monitorizar la evolución de una enfermedad progresiva (como una enfermedad hepática) a lo largo del tiempo, o más raramente, para monitorizar el tratamiento de una enfermedad adquirida (como una CID). A veces, el fibrinógeno se solicita junto a otros marcadores de riesgo cardíaco como la Proteína-C-Reactiva (PCR), para determinar el riesgo global de un paciente de desarrollar enfermedad cardiovascular. Sin embargo, este uso del fibrinógeno no ha ganado mucha aceptación debido a que no existen tratamientos directos para disminuir su concentración si está elevada. No obstante, son muchos los médicos que piensan que la medida del fibrinógeno les aporta información adicional, lo que les permitiría ser más agresivos a la hora de tratar aquellos factores de riesgo que pueden ser influenciados (como colesterol y HDL).

Concentraciones elevadas de fibrinógeno no son específicas: –no informan al médico sobre la causa o la localización del problema. Los médicos no suelen comprobar en estas situaciones que las concentraciones de fibrinógeno son elevadas, puesto que ya suponen que lo estarán. Normalmente estas elevaciones son transitorias, normalizándose después de que se haya resuelto el problema subyacente. Se pueden observar valores elevados en:

- Infecciones agudas
- Cáncer de mama, de riñón o de estómago
- Enfermedad cardíaca coronaria
- CID crónica (el fibrinógeno puede monitorizarse en este caso)
- Trastornos inflamatorios (como artritis reumatoide y glomerulonefritis)
- Infarto de miocardio
- Accidente vascular cerebral (apoplejía)
- Traumatismos

Mientras la concentración de fibrinógeno se mantenga elevada, puede aumentar ligera o moderadamente el riesgo de una persona de desarrollar un coágulo sanguíneo y, a lo largo del tiempo, podría contribuir a un aumento del riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular. Esta es la razón por la cual algunos médicos solicitan ocasionalmente la determinación de fibrinógeno junto a otros marcadores de riesgo cardíaco.

C.2. Dímero D

El dímero D se emplea para diagnosticar la formación inapropiada de coágulos sanguíneos. Cuando se produce una lesión del endotelio, se activa una secuencia de procesos y de factores conocida como cascada de la coagulación. Una vez el área ha cicatrizado, el organismo dispone de una proteína llamada plasmina para romper el coágulo (trombo) en trozos más pequeños llamados PDF (productos de degradación de fibrina) con la finalidad de irlos eliminando. Uno de los PDF producidos es el Dímero-D, que consiste en piezas de diferente tamaño de la fibrina entrecruzada. Normalmente, el Dímero-D es indetectable en la sangre y sólo se produce después de que un coágulo se haya formado y esté en proceso de destrucción. La medida del Dímero-D puede indicar la existencia de situaciones que causen hipercoagulabilidad como tromboembolismo venoso (TVE), tromboembolismo pulmonar (TVP), y coagulación intravascular diseminada (CID).

Los análisis del Dímero-D se solicitan, junto a otros exámenes de laboratorio y a exploraciones por la imagen, para descartar, diagnosticar y monitorizar enfermedades y otras situaciones que causen hipercoagulabilidad, es decir una tendencia inadecuada a coagular, a raíz de múltiples circunstancias entre las cuales se incluyen: algunas intervenciones quirúrgicas, shock séptico, mordeduras de serpientes venenosas, enfermedad hepática y postparto (después del alumbramiento de un hijo).

Un análisis de Dímero-D positivo indica la presencia de una concentración anormalmente elevada de productos de degradación de la fibrina en el organismo. Está indicando al médico que ha existido una formación y destrucción significativa de trombos (coágulos) en el organismo, pero no informa sobre el lugar donde está aconteciendo ni la causa. Una concentración elevada de Dímero-D puede deberse a un tromboembolismo venoso o a una CID pero también a intervenciones quirúrgicas recientes, traumatismos o infecciones. También se observan concentraciones elevadas en trastornos hepáticos, embarazo, eclampsia, enfermedad cardíaca y algunos cánceres.

El tratamiento anticoagulante puede causar un resultado de Dímero-D falsamente negativo. Las concentraciones de Dímero-D pueden elevarse en ancianos y pueden hallarse resultados falsamente positivos en pacientes con concentraciones elevadas de factor reumatoide (una proteína que se encuentra en pacientes con artritis reumatoide). La lipemia (presencia de triglicéridos en cantidades elevadas en la sangre que puede ser debida a la ingesta de una comida rica en grasas previamente a la realización de la prueba) y la hiperbilirrubinemia pueden también originar resultados falsamente positivos, de la misma manera que lo puede causar la hemólisis por una obtención y manipulación incorrecta de la muestra.

En las últimas décadas se han identificado diferentes factores relacionados con la estenosis coronaria, cuya manifestación clínica, la cardiopatía isquémica, es la primera causa de muerte en los países desarrollados. Dado el papel fundamental de los mecanismos de reparación endotelial en los pacientes que sufren un proceso de reestenosis tras ser sometidos a intervenciones de revascularización, se ha visto que el factor de la coagulación Xa, el péptido inhibidor del activador del plasminógeno, y la apolipoproteína (a) pueden tener una implicación en los fenómenos de coagulación, cuya caracterización podría ayudar a definir la terapéutica más adecuada para cada individuo.

C.3.t-PAI¹⁰¹

Es una glicoproteína de 50.000 Daltons que consta de 379 aminoácidos y pertenece a la familia de los inhibidores de proteasas serínicas. Es el principal inhibidor fisiológico de los activadores tipo t-PA y u-PA y juega un importante papel en la regulación de la fibrinólisis. Es sintetizado por células endoteliales y hepatocitos; está presente en los gránulos alfa de las plaquetas (90%) y en el plasma (10%) donde circula en forma activa ligado a una proteína estabilizadora (vitronectina), siendo su vida media de 10 minutos. Los niveles plasmáticos de PAI-1 en sujetos sanos están entre 0,5-40 U/ml. El compartimento sanguíneo más importante de PAI-1 lo constituyen las plaquetas donde se almacena a nivel de los gránulos alfa y se libera por acción del colágeno y ADP. El hígado y el endotelio vascular también van a contribuir a la presencia en la sangre de este inhibidor. Numerosas sustancias van a regular su síntesis a nivel endotelial: endotoxina, interleuquina 1, factor de necrosis tumoral, trombina y diversos factores de crecimiento aumentan dicha síntesis, mientras que la insulina sería el principal regulador de la síntesis de PAI-1 a nivel del hepatocito.

Durante la agregación plaquetar se produce un marcado aumento de los niveles de inhibidor. Puede encontrarse bajo tres formas moleculares: latente, activa y formando complejos con los activadores. El PAI-1 plaquetar esta en forma latente, pudiendo ser reactivado in vivo. El plasmático se encuentra fundamentalmente en su forma activa. Reacciona con t-PA, mono y bicatenario, y uroquinasa, pero no con scu-PA ni SK. En cuanto a su papel fisiopatológico se han observado cifras elevadas de PAI-1 en situaciones clínicas relacionadas con fenómenos trombóticos, mientras que varios miembros de familias con déficit de PAI-1 presentaron una moderada o severa sintomatología hemorrágica.

El péptido inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1) es otro factor a tener en cuenta en los procesos de coagulación y reparación tisular subsiguientes a toda lesión endotelial como la producida por la ACTP. Por una parte, este péptido inhibe los procesos de fibrinólisis y, por tanto, favorece la formación del trombo, lo que permite caracterizarlo como uno de los promotores potenciales de reestenosis post-ACTP, ya que sus niveles de expresión aumentan tras la realización de este procedimiento¹⁰².

Se ha señalado la relación directa entre el aumento de los niveles del PAI-1 y las complicaciones cardiovasculares asociadas a obesidad, DM y dislipidemias¹⁰³.

C.4. CD40L

El CD40 ligando puede encontrarse como una proteína asociada a la membrana celular o como una forma soluble biológicamente activa (sCD40L).

La molécula CD40, está presente en circulación sanguínea de forma soluble (sCD40), deriva de la activación de plaquetas y tiene actividad biológica que puede activar una reacción inflamatoria en las células del endotelio vascular, secreción de citokinas y quimiokinas. Por lo tanto, algunos investigadores sugieren la determinación en sangre periférica de sCD40L como un marcador de riesgo de enfermedad cardiovascular.

En el contexto de un SCA, el CD40L ligado a la membrana y el sCD40L (soluble) interaccionan con la molécula de receptor de CD40 provocando la liberación de la matriz de MMPs con la subsiguiente desestabilización de la placa. La liberación de factores tisulares activa a las plaquetas, las cuales producen más sCD40L y perpetúa la inflamación y la actividad protrombínica en la vasculatura. Se han observado aumentos de sCD40L en pacientes con IAM, angina inestable y a consecuencia de intervenciones coronarias percutáneas, así como en mujeres aparentemente sanas que desarrollaron IAM o muerte cardiovascular¹⁰⁴.

En pacientes con SCA se ha visto que las plaquetas muestran un incremento de la expresión de CD40L¹⁰⁵. Estudios realizados por Aukrust y colaboradores¹⁰⁶, han demostrado que

pacientes con angina de pecho inestable presentan concentraciones elevadas en sangre periférica de sCD40L en comparación con pacientes con angina de pecho estable o con pacientes saludables. Adicionalmente, Schönbeck y colaboradores¹⁰⁷ realizaron un estudio prospectivo con un seguimiento de 4 años a una población de 260 mujeres. En este estudio se demostró que pacientes con concentraciones séricas por encima del percentil 95 de los valores de pacientes saludables; presentan un riesgo relativo incrementado para el desarrollo de futuros eventos cardiovasculares. Estos investigadores proponen que concentraciones plasmáticas basales elevadas de sCD40L pueden identificar a pacientes aparentemente saludables con un riesgo incrementado de desarrollar enfermedad cardiovascular.

Dada la implicación del sistema CD40/CD40L en la aterotrombosis, también se ha intentado analizar si la determinación de sus valores plasmáticos podría proporcionar información pronóstica. Un aumento de CD40L soluble predice un mayor riesgo de eventos cardiovasculares en mujeres sanas¹⁰⁸. Sin embargo, la mayor parte de la población que tuvo eventos tenía concentraciones similares a las de quienes permanecieron estables, y la diferencia se debía a un pequeño subgrupo que sí tuvo valores de CD40L claramente más elevados. Por lo tanto, es posible que en mujeres sanas el CD40L soluble pueda distinguir un grupo con especial riesgo de eventos vasculares, pero no a la mayoría.

4. Otros

D. REACTANTES DE FASE AGUDA

En 1974 se observó por primera vez que los hepatocitos están implicados en la respuesta de fase aguda a través de sustancias producidas por los macrófagos activados. En 1987, el grupo de Gaudie observó que los hepatocitos producen proteínas de fase aguda *in vitro* tras estimulación con citocinas, principalmente IL-1 e IL-6, mientras que TNF tuvo efectos estimuladores e inhibidores cuando actuaba modulado por IL-1 e IL-6. Debido al papel central de las citocinas en la inducción de la producción de proteínas de fase aguda, es probable que la producción de citocinas preceda a la producción de proteínas de fase aguda. Los reactantes de fase aguda son marcadores de inflamación activa sensibles, pero muy inespecíficos. Son proteínas que se sintetizan en hepatocitos estimulados por citocinas. Como se ha mencionado previamente, las citocinas que se han implicado en este proceso son la IL-6 y el TNF α . Ambas moléculas se sintetizan en macrófagos activados, y su producción y aumento de sus concentraciones sanguíneas se incrementan como respuesta al estrés metabólico, infecciones o inflamación. 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 relaciona la aparición de eventos cardiovasculares con valores elevados de fibrinógeno⁶⁷.

D.1. PCR

La PCR se sintetiza en el hígado y es liberada al torrente sanguíneo en respuesta a estímulos proinflamatorios, siendo la IL-6 uno de los más potentes. Como reactante de fase aguda que es, en presencia de infección o inflamación, su concentración en sangre puede elevarse en tan sólo 24-48h, regresando con la misma rapidez a niveles normales. Esto hace de ella un marcador muy útil especialmente para valorar la actividad de la inflamación y la respuesta al tratamiento en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, en algunas formas de artritis y en enfermedades autoinmunes. También puede utilizarse para detectar la presencia de infección durante el período de recuperación en pacientes que han sido sometidos a

cirugía u otro tipo de técnica invasiva. Si bien, la determinación de PCR no es lo suficientemente específica para diagnosticar una enfermedad concreta.

No es un marcador específico, de modo que no refleja la localización de la inflamación. Puede localizarse en las células de los depósitos grasos de las paredes arteriales, reflejando un proceso de aterosclerosis pero puede localizarse en cualquier otro tejido.

Además, la PCR aumenta la expresión de moléculas de adhesión endotelial y de la proteína quimiotáctica de los monolitos (MCP-1), facilita la captación de LDL por los macrófagos y la formación de células espumosas^{109,110,111}, favorece la activación monocítica y promueve un efecto procoagulante al inducir la expresión monocítica de factor tisular (FT)¹¹². La PCR puede activar la vía clásica del complemento y se ha localizado con los complejos terminales del complemento en placas ateroscleróticas coronarias^{113,114}.

La concentración elevada de PCR es un factor pronóstico independiente en pacientes con CI (síndromes coronarios agudos y angina estable), así como en pacientes con enfermedad vascular periférica^{68,115,116}. Dos estudios han sido claves^{68,70} para demostrar la existencia de una asociación significativa entre la PCR y el riesgo cardiovascular y han tenido, por tanto, un gran impacto en la comprensión de los síndromes coronarios agudos.

Puede ser útil para evaluar el riesgo de desarrollar enfermedades cardiacas. Datos recientes muestran que la PCR predice eventos cardiovasculares independientemente de la severidad angiográfica y es un marcador de aterosclerosis rápidamente progresiva en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA)^{117,118,119}. Estos datos sugieren que la PCR no es un mero marcador de inflamación sistémica, si no que representa un verdadero factor de riesgo directa y activamente implicado en la patogénesis de la inestabilización coronaria. Todos estos estudios sugieren que la PCR es un marcador de actividad clínica en pacientes con enfermedad coronaria y puede ser considerado un marcador biológico del proceso inflamatorio generalizado que origina la inestabilización coronaria multifocal (vulnerabilidad pan-coronaria) responsable de los SCA y de la progresión de la enfermedad coronaria¹²⁰.

Algunos estudios han revelado que la PCR puede ser también un indicador de enfermedad cardiovascular en población aparentemente sana. Sin embargo, la concentración de PCR en sangre es normalmente tan baja que se requiere una técnica especialmente sensible para medirla. Esta prueba se llama PCR ultra sensible o PCR-us y se utiliza para predecir el riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular en personas sanas. La PCR-us normalmente se enmarca dentro de un panel de varias determinaciones, conocido como perfil de riesgo cardiovascular, en el que suelen incluirse las determinaciones de colesterol y triglicéridos. Algunos expertos dicen que la mejor combinación para predecir el riesgo es combinar un buen marcador de inflamación, como la PCR, y el ratio HDL colesterol- colesterol total. En enero de 2003, la "American Heart Association" juntamente con el "Centers for Disease Control and Prevention (AHA/CDC)" examinaron la situación actual y posteriormente publicaron las recomendaciones de uso, para clarificar cuándo se requiere solicitar esta determinación:

- No: para técnicas de cribado de población general; hay que continuar fijándose en otros riesgos principales como la presión arterial elevada, el colesterol elevado, el hábito tabáquico y la diabetes.
- Sí: útil como marcador independiente de riesgo y como herramienta de discriminación en la evaluación de aquellas personas con riesgo de enfermedad cardiovascular moderado, para determinar el tipo de tratamiento.
- No: para evaluar la eficacia del tratamiento, ya que no existe evidencia de que, reduciendo los niveles de PCR-us, mejore el pronóstico, como la supervivencia.

La población con valores más elevados tendrán el riesgo más alto de sufrir enfermedad cardiovascular y la población con los valores más bajos el riesgo menor. Esto se expresa normalmente en términos de percentiles. Pueden usarse quintiles (cinco divisiones), cuartiles (cuatro divisiones) o terciles (tres divisiones). La AHA/CDC definió los siguientes grupos de riesgo:

- Bajo riesgo: valores inferiores a 1,0 mg/L
- Riesgo medio: 1,0 a 3,0 mg/L
- Alto riesgo: valores superiores a 3,0 mg/L

La concentración de PCR en sangre puede reducirse al tomar antiinflamatorios no esteroideos (como Aspirina, Ibuprofeno, Naproxeno) o estatinas (fármacos reductores de colesterol ya que ambas clases de fármacos (antiinflamatorios y estatinas) reducen la inflamación.

Debido a que la determinación de PCR-us es un marcador de inflamación, es importante que se determine en la población sana para que la prueba pueda tener valor de predicción de enfermedad coronaria o infarto de miocardio. Cualquier enfermedad reciente, lesión tisular o inflamación general puede elevar la concentración de PCR dando un cálculo estimado del riesgo falsamente elevado.

Puesto que tanto en la determinación de PCR-us como de PCR se mide la misma molécula, esta prueba no debería realizarse en personas con inflamación crónica, como la artritis. Su concentración de PCR será muy elevada debido a la artritis, a menudo demasiado elevada para determinar la PCR-us.

Cuando se solicita la determinación de PCR a pacientes con riesgo de sufrir infección vírica o bacteriana (por ejemplo después de cirugía) o en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas (como la Artritis Reumatoide) su concentración en sangre oscila en rangos de 10 a 1000mg/L. Mientras que cuando se emplea para determinar el riesgo de enfermedad cardiovascular en población aparentemente sana su concentración es de 0,5 a 10 mg/L. Su concentración disminuye rápidamente cuando la situación se resuelve, debido a su corta vida media (19 horas).

D.2. COMPLEMENTO

El sistema de complementos es un grupo de proteínas que se mueven libremente a través del torrente sanguíneo. Actúan como mediadoras de la respuesta inflamatoria, especialmente en la destrucción de sustancias extrañas como bacterias y virus. Son, también, proteínas de fase aguda que aumentan rápidamente su concentración en sangre en procesos inflamatorios y enfermedades autoinmunes.

La activación del complemento, ya sea por la vía clásica o por la alterna, genera mediadores inflamatorios conocidos como anafilotoxinas como C3a y C5a que tienen la capacidad de producir la activación endotelial y aumentar el reclutamiento de las células inflamatorias en los sitios de las lesiones¹²¹.

Existen nueve proteínas mayores del complemento y se clasifican de C1 a C9. El hepatocito es el principal productor de factores del complemento. No obstante, por ejemplo los componentes de C1 son sintetizados por las células epiteliales del intestino y del sistema genito-urinario y los adipocitos sintetizan factor D. Se ha observado que los macrófagos activados producen algunos factores del complemento; sin embargo, esto solo tiene importancia, en el foco inflamatorio. Las citocinas inflamatorias (IL1, IL6 y TNF) e IFN-gamma incrementan la síntesis de algunos factores del complemento en el hígado.

Los componentes del complemento que se miden con mayor frecuencia son C3 y C4. Un examen del complemento se puede utilizar para vigilar los pacientes con un trastorno autoinmunitario y para ver si el tratamiento para dicho trastorno está funcionando. La actividad del complemento varía a lo largo del cuerpo. Por ejemplo, en pacientes con artritis reumatoidea, la actividad del complemento en la sangre puede ser normal o superior a lo normal, pero mucho más baja de lo normal en el líquido articular. Los pacientes con septicemia gram negativa y shock presentan a menudo nivel de C3 muy bajo y componentes de lo que se conoce como la ruta alternativa. Con frecuencia el C3 también está bajo en infecciones micóticas y en algunas infecciones parasitarias como la malaria.

Valores normales

- Nivel total del complemento en sangre: 41 a 90 unidades hemolíticas
- Nivel de C1: 16 a 33 mg/dL
- Niveles de C3:
 - ✓ hombres: 88 a 252 mg/dL
 - ✓ mujeres: 88 a 206 mg/dL
- Niveles de C4:
 - ✓ hombres: 12 a 72 mg/dL
 - ✓ mujeres: 13 a 75 mg/dL

El aumento de la actividad del complemento se puede observar en: cáncer, ciertas infecciones, colitis ulcerativa.

La disminución de la actividad del complemento se puede observar en: cirrosis, glomerulonefritis, angioedema hereditario, hepatitis, rechazo de trasplante renal, nefritis por lupus, desnutrición, lupus eritematoso sistémico.

Existen diferentes investigaciones que proveen evidencia de la presencia y activación del complemento dentro de las lesiones arterioescleróticas. Originalmente se pensaba que la fuente de proteínas del complemento encontradas en las lesiones, era de su producción a nivel hepático a partir de la acción de citocinas inflamatorias como la IL-6, y que éstas podían llegar a las placas arterioescleróticas a partir de su transporte en el suero. Estudios realizados por Yasojima y colaboradores en el 2001, han demostrado la producción de las proteínas del complemento de manera local en las lesiones arterioesclerosis, principalmente por parte de las células musculares lisas y los macrófagos presentes en la capa íntima arterial.

Existen varias propuestas en cuanto a los mecanismos de activación del complemento en los sitios de las lesiones, estos incluyen su activación por depósitos de colesterol, por complejos inmunes circulantes, por inmunoglobulinas dirigidas contra lipoproteínas modificadas y por acción de la proteína C reactiva (PCR).

Estudios realizados en modelos animales señalan que la deficiencia de C3 conlleva a un incremento en la lipemia, de un perfil proaterogénico. Por lo que se sugiere que el factor C3 del complemento podría tener un efecto protector de la arterioesclerosis a través de la regulación del metabolismo lipídico¹²².

E. ADIPONECTINA

La adiponectina constituye 0,01% de las proteínas plasmáticas totales. Forma parte de la familia de las adipocitoquinas, péptidos activos secretados por el adipocito, que actúan en forma local (autocrina y paracrina) y sistémica (endocrina), como la leptina y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), entre otros.

Su secreción exhibe una pulsatilidad ultradiana y un ritmo circadiano con disminución a la noche y un pico temprano por la mañana. Esta secreción es regulada por varias hormonas como: leptina, insulina, IGF-1, prolactina y somatotrofina, y también por factores nutricionales y ambientales.

Citocinas proinflamatorias, como IL-6 y en especial TNF α frenan poderosamente la síntesis de adiponectina, y al menos con respecto al TNF α la acción es recíproca, los ratones carentes (*knockout*) para adiponectina tienen niveles muy altos de TNF α ¹²³.

Su concentración varía entre 5 y 10 $\mu\text{g/ml}$ y depende del sexo¹²⁴, es menor en los varones que en las mujeres (posible efecto inhibitorio de los andrógenos), de la edad y del BMI (Índice de masa corporal). Los niveles circulantes de adiponectina son inversamente proporcionales al índice de Masa Corporal (IMC) y al porcentaje de grasa corporal. A diferencia de las demás adipocitoquinas conocidas, sus niveles se encuentran disminuidos en estados asociados con resistencia insulínica, tal como obesidad, diabetes tipo 2 y síndrome metabólico. Las concentraciones de adiponectina también se encuentran reducidas en la enfermedad coronaria¹²⁵.

La obesidad, aterosclerosis, resistencia a la insulina y diabetes, están altamente asociadas a un estado inflamatorio crónico y esto es debido a la secreción de adipocitoquinas como IL6, TNF-alfa, leptina, adiponectina y otras. La adiponectina puede contrarrestar los efectos proinflamatorios del TNF-alfa, a través de (FIGURA 10):

- Supresión de la secreción y señalización del mismo en macrófagos y células endoteliales, inhibiendo el proceso de adhesión celular.
- Inhibición de la transformación de macrófagos en células espumosas.
- Supresión de la proliferación y la migración de células musculares lisas a la pared arterial
- Inhibición del crecimiento y la capacidad fagocítica de los monocitos, células clave en la progresión y la formación de la lesión vascular.

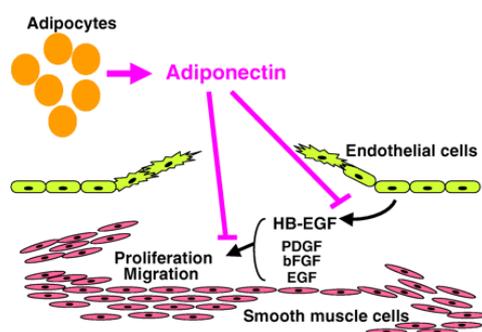


FIGURA 10 P. Pedrianes Martín, P.L. de Pablos Velasco. La adiponectina y el riesgo de enfermedad coronaria. Revista Española de Obesidad • Vol. 7 • Núm. 3 • Mayo-128 junio 2009 (128-134).

Se ha establecido que la adiponectina tiene efectos sobre el endotelio vascular. Dado que la arteriosclerosis se considera un fenómeno inflamatorio endotelial, podría postularse que un aumento de sus valores plasmáticos retrasaría la aparición de enfermedad coronaria (EC) al reducir la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α)¹²⁶. En este mismo contexto se han publicado trabajos que demuestran el aumento en la síntesis de óxido nítrico (NO) endotelial mediante estimulación de la NO sintetasa en respuesta a la acción de la adiponectina, con disfunción endotelial cuando sus concentraciones circulantes están reducidas¹²⁷. También reduce la expresión de moléculas de adhesión endoteliales y potencia el aclaramiento lipídico en estudios basados en modelos animales^{128,129}. Estos efectos biológicos se hallan resumidos en la FIGURA 11.

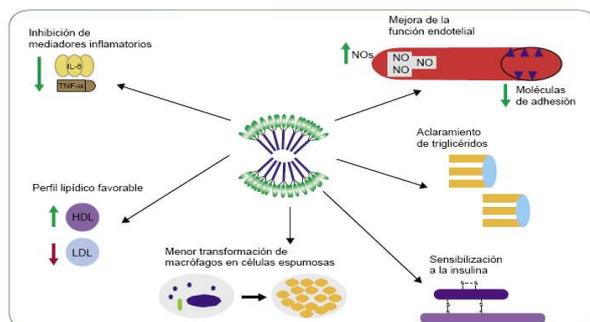


FIGURA 11: Efectos biológicos de la adiponectina.

La adiponectina es una citocina antiinflamatoria y antiaterosclerótica. Disminuye la expresión de moléculas de adhesión en las células del endotelio, inhibe la transformación de macrófagos en células espumosas e inhibe la proliferación, migración de células musculares lisas, reduce la producción de citocinas por los macrófagos, estimula la síntesis de mediadores antiinflamatorios como IL10, e inhibe la actividad de las metaloproteinasas.

La adiponectina tiene actividad insulinosensibilizante o antidiabética, antiinflamatoria y antiaterogénica, pudiendo ser útil en la prevención y evolución de la enfermedad vascular. Recientemente se han descubierto además, funciones cardio y hepatoprotectoras y antiangiogénicas. Las adipocitoquinas han emergido, en los últimos años, como un área de gran interés clínico. Así, por ejemplo, se ha descrito que ejerce efectos inhibitorios de la aterosclerosis demostrado por la disminución de la expresión de moléculas de adhesión y menor formación de placas de ateroma¹³⁰. Otras funciones protectoras de la adiponectina son:

- Corazón: Efecto cardioprotector en condiciones de flujo sanguíneo reducido. Probable acción terapéutica del infarto agudo de miocardio.
- Hígado: Efecto protector contra el desarrollo del hígado graso. Actuaría sobre las células estrelladas inhibiendo la progresión a fibrosis hepática
- Hueso: Inhibe la generación y actividad de los osteoblastos y aumenta la actividad de los osteoblastos, favoreciendo un aumento de masa ósea
- Cáncer: Mediante la inducción de apoptosis de las células endoteliales, tendría un efecto antiangiogénico y por lo tanto, inhibiría el crecimiento tumoral. Numerosos estudios avalan esta teoría y asocian bajos niveles de adiponectina con mayor riesgo de padecer cáncer de endometrio, mama, estomago, próstata y colon.

F. PÉPTIDO NATRIURÉTICO TIPO B (BNP)¹³¹

El péptido natriurético tipo B o cerebral (BNP) es una neurohormona cardiaca que se segrega en los ventrículos, aunque también se libera en pequeñas cantidades desde el tejido auricular, como respuesta a la dilatación volumétrica y a la sobrecarga de presión. El gen del BNP aumenta rápidamente su expresión en respuesta a dichos estímulos.

El BNP es un péptido de 32 aminoácidos, y se puede cuantificar utilizando el N-terminal y el BNP intacto. Cuando se produce un estrés cardíaco, éste se genera como precursor (prohormona), pro-BNP, que se escinde equimolecularmente en dos fracciones péptidas:

- N-BNP o extremo amino – terminal de pro-BNP: péptido biológicamente inactivo o NT-proBNP.
- C-BNP o extremo carboxi – terminal de pro-BNP: hormona peptídica activa, denominada BNP.

Tanto el BNP como NT-proBNP se producen mayoritariamente en el ventrículo izquierdo del corazón (principal órgano bombeador). El corazón los libera como respuesta natural a la insuficiencia cardiaca, a hipotensión (cuando el corazón es incapaz de bombear suficiente sangre oxigenada y nutrientes para cubrir las necesidades del organismo), cuando el propio corazón no recibe suficiente oxígeno (en la angina de pecho o el infarto) y cuando el ventrículo izquierdo está demasiado distendido (hipertrofia) debido a la acumulación de sangre y fluidos.

El BNP se elimina de la circulación, con una semivida ($t_{1/2}$) de aproximadamente 23 minutos, por medio de receptores celulares específicos y endopeptidasas neutras¹³². El aclaramiento o degradación "in vivo" se produce por dos mecanismos:

- Unión a receptores NPR-C, ampliamente distribuidos en el endotelio (internalización celular y degradación), y por,
- Endopeptidasas neutras, extensamente distribuidas sobre las células de varios tejidos.

Sus efectos fisiológicos, al igual que los del Péptico Natriurético Atrial o Cardiolitina (ANP), son:

- vasodilatación
- natriuresis
- aumento del filtrado glomerular
- inhibición del sistema renina – angiotensina – aldosterona
- disminución de la actividad simpática sobre el sistema nervioso central
- antiproliferativos del músculo liso vascular y antifibróticos (estos últimos efectos reducen el remodelado, con la consiguiente reducción de colágena, de potencial importancia en distintas Enfermedades Cardiovasculares).

Como consecuencia de estos efectos, se produce un descenso tensional y una reducción de la precarga y postcarga, ya que la dilatación es mixta: arteriolar y venular. Como acciones a destacar de sus efectos fisiológicos, muy similares a los del Óxido Nítrico (ON), aunque sin compartir sus efectos plaquetarios. En este contexto, sobresalen:

- El contrabalanceo de los efectos del sistema renina – angiotensina – aldosterona, y su concentración plasmática se incrementa en respuesta a una expansión del volumen o a una sobrecarga de presión del corazón, tratando de restaurar el balance perdido.
- Los efectos antitróficos, que también son opuestos a la angiotensina II, pueden inhibir el remodelado estructural de los vasos, que ocurre en respuesta a la hipertensión y la injuria vascular.

Las utilidades diagnósticas de la cuantificación de estos péptidos (N-BNP y hormona BNP) son:

- "Screening", diagnóstico, manejo clínico y pronóstico de problemas cardíacos.
- Puede detectar, tanto en pacientes sintomáticos como asintomáticos, fallos en la función del ventrículo izquierdo, aumento de presión en capilares pulmonares, y está inversamente relacionado con la fracción de eyección cardíaca.
- En el ámbito de Medicina de Urgencias, diferencia la alteración debida al fallo cardíaco, de la provocada por la obstrucción crónica de las vías aéreas.
- Aumenta su concentración tras el infarto agudo de miocardio (IAM), y su "pico" (a las 21 horas) correlaciona bien con el "pico" de creatinfosfoquinasa (CPK) Total y con el tamaño del Infarto. Su concentración en la fase aguda del Infarto es un predictor independiente de supervivencia a largo término postinfarto. se eleva en forma precoz y proporcional al grado de insuficiencia, así como, en los pacientes con infarto de miocardio y Disfunción Ventricular.

- Para el pronóstico¹³³: Dos estudios demostraron que concentraciones más bajas de BNP se correlacionaban con mejores resultados y valores más altos con peores resultados (predice un aumento de la mortalidad o de infarto en pacientes con síndrome coronario agudo).
- Para el seguimiento: Dos estudios pequeños sugirieron que un mejor tratamiento disminuye los niveles de BNP, y que la terapia guiada por BNP reduce significativamente los casos de muerte cardiovascular, ingresos o atención ambulatoria.

Numerosos estudios indican que el BNP puede utilizarse para el diagnóstico, el pronóstico y la monitorización de la terapia del paciente. Se ha demostrado que las concentraciones de BNP en pacientes con disfunción cardíaca son elevadas^{134,135}. Las concentraciones de BNP en plasma proporcionan información relevante para la práctica clínica en cuanto al diagnóstico y al tratamiento de la disfunción del ventrículo izquierdo y de la insuficiencia cardíaca, complementando así otros procedimientos de análisis de diagnóstico (por ejemplo, electrocardiogramas, radiografías del pecho y ecocardiogramas)^{136,137}. Las concentraciones de BNP pueden utilizarse para evaluar la gravedad de una insuficiencia cardíaca, según la relación demostrada en las clasificaciones del New York Heart Association (NYHA, clases I a IV)¹³⁸. Las concentraciones de BNP en plasma aumentan asimismo al disminuir la capacidad fisiológica funcional, determinada según la fracción de eyección ventricular izquierda (LVEF) o por medio de evaluaciones basadas en ejercicios^{139,140}. La Sociedad Europea de Cardiología ha incluido el uso de análisis de péptidos natriuréticos (por ejemplo, BNP) en su guía para el diagnóstico o exclusión de la insuficiencia cardíaca¹⁴¹.

Se ha sugerido que el BNP es útil para la estratificación de pacientes con insuficiencia cardíaca y con síndrome coronario agudo (ACS). Concentraciones elevadas de BNP en pacientes con insuficiencia cardíaca predicen la progresión de la enfermedad, y una elevada morbilidad y mortalidad^{142,143,144}. Además algunos estudios indican que los pacientes con ACS con concentraciones elevadas de BNP tienen un mayor número de complicaciones cardíacas, así como una mayor mortalidad tras un infarto de miocardio^{145,146}. Estudios preliminares señalan la medición de BNP como método para optimizar el tratamiento / diagnóstico del paciente para insuficiencias cardíacas^{147,148,149}. Se ha utilizado Nesiritide (Natreacor®), BNP recombinante para el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca aguda descompensada¹⁵⁰. Asimismo, se ha estudiado la eficacia del seguimiento del BNP, del pretratamiento y del postratamiento con Natreacor¹⁵¹. Las mediciones de BNP transcurridas dos o más horas del tratamiento sólo detectan las concentraciones endógenas de BNP.

Como inconveniente, hay que decir que los aumentos de concentraciones moderadas (no las altas) sufren de falta de especificidad cardíaca, ya que pueden aumentar en otras patologías (fallo renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica - EPOC, etc.).

Los niveles circulantes de moléculas solubles podrían ser útiles para clasificar los enfermos según gravedad y pronóstico. Los estudios epidemiológicos, clínicos y genéticos podrían ayudar a comprender la fisiopatología de la arteriosclerosis y de la inestabilidad de la placa de ateroma y la información podría ser de gran utilidad en el diseño de nuevas estrategias de tratamiento.

Para que un nuevo marcador sea aplicable en la clínica deben realizarse amplios estudios prospectivos y de casos y controles que confirmen su valor. En segundo lugar, el marcador debe brindar información adicional a la que aporta el análisis de factores convencionales de riesgo. Por último, la prueba debe estar estandarizada, debe ser fácil de realizar y debe ser económica. Las técnicas de detección de moléculas solubles de adhesión aún no cumplen

con estos requisitos pero los resultados disponibles a la fecha justifican que se sigan investigando.

Desde las fases iniciales de la arterioesclerosis, caracterizadas por el reclutamiento de leucocitos hasta la eventual ruptura de la placa arterioesclerótica; los mediadores proinflamatorios participan de manera importante en la patogénesis de la enfermedad. Toda la cascada de eventos inflamatorios se encuentra mediada por citocinas proinflamatorias, quimiocinas, factores de crecimiento y moléculas de adhesión, entre otros, producidos por los leucocitos, células endoteliales y células musculares lisas.

El aumento de los mediadores encontrados puede utilizarse como marcador de la inflamación. Sin embargo, no todos estos mediadores pueden considerarse útiles en la práctica clínica debido principalmente a la falta de estandarización en los procedimientos de su medición, a la falta de consistencia en los hallazgos epidemiológicos y a la inestabilidad de ciertos analitos. Aunque existen ensayos comerciales para la medición de algunos de los marcadores proinflamatorios, aún no existe un consenso profesional que indique la manera mediante la cual deben utilizarse estos marcadores en la práctica clínica.

Dentro de los potenciales blancos que pueden ser utilizados como marcadores se encuentran la medición de oxLDL, citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6 y TNF- α , moléculas de adhesión como ICAM-1 y selectinas, proteínas de fase aguda como PCR, proteína sérica amiloide A (SAA) y fibrinógeno o indicadores de respuestas celulares de inflamación como el recuento de leucocitos o específicamente monocitos. Dentro de las citocinas que se han sugerido que podrían utilizarse como marcadores de la inflamación se encuentran la IL-1 β , IL-6, TNF- α , **IL-10; así como quimiocinas como **MCP-1**.**

Los marcadores proinflamatorios pueden ser de gran utilidad en el diagnóstico de pacientes a los que se les debe administrar terapia hipolipemiante o drogas cardioprotectoras. Otro potencial uso de los marcadores proinflamatorios puede ser el seguimiento de los efectos del tratamiento. Sin embargo, en este tópico deben realizarse más investigaciones para determinar si los pacientes que responden al tratamiento con una disminución en sus marcadores proinflamatorios, se encuentran en un menor riesgo de enfermedad cardiovascular que aquellos pacientes que no los disminuyen en respuesta al tratamiento.

Se debe tener en cuenta que todo el proceso de la inflamación no es específico para la arterioesclerosis, y el aumento de estos marcadores puede provenir de diversas fuentes, como en casos de enfermedades autoinmunes o infecciones locales en donde pueden encontrarse también elevados.

2.3. Mediadores de inflamación en la cirugía cardíaca: Revascularización quirúrgica como agresión local y sistémica

Los pacientes sometidos a revascularización quirúrgica son los pacientes con enfermedad coronaria más severa, estando demostrado que la existencia de aterosclerosis coronaria tan severa se asocia a aterosclerosis a otros niveles vasculares como cerebral o periférico. Tras la cirugía persistirá la enfermedad aterosclerosa tanto a nivel epicárdico como microvascular, y posteriormente seguirá progresando el proceso arterioscleroso. Además, la cirugía de revascularización expone a estos pacientes a varias agresiones:

1. Sistémica.- El bypass cardiopulmonar y el trauma quirúrgico inducen marcados cambios sistémicos en la inflamación, homeostasis, y estado metabólico del paciente que pueden afectar tanto localmente como a nivel general¹⁵². Tras la cirugía de revascularización, se

activa el complemento, se incrementa liberación de citokinas tales como TNF-alfa, IL-6, IL-8, IL-10, aumenta la PCR, las moléculas de adhesión (ICAM-1, P-selectina), se produce un aumento en la fibrinolisis y una disminución en el recuento de plaquetas. En definitiva, la cirugía produce una situación de estrés oxidativo^{153,154,155}.

Además, la cirugía en si misma puede dar lugar a diversas complicaciones postoperatorias renales, pulmonares, neurológicas, sangrado, e incluso disfunción multiorgánica.

El bypass cardiopulmonar activa 5 sistemas de proteínas plasmáticas¹⁵⁶: proteínas de contacto (plaquetas), coagulación intrínseca (células endoteliales) y extrínseca (neutrófilos), complemento (linfocitos) y fibrinolítico (monocitos). Las células sanguíneas activadas durante el bypass son las plaquetas, neutrófilos, monocitos, células endoteliales y linfocitos. La activación de estos elementos de la sangre provoca las principales complicaciones del bypass cardiopulmonar: sangrado, tromboembolismo, retención de líquidos y disfunción orgánica pulmonar.

La reacción inflamatoria incluye 4 elementos sanguíneos principales: el sistema de activación por contacto, el sistema complemento, los neutrófilos y los monocitos. Algunas variables no sanguíneas afectan también a la magnitud de la respuesta inflamatoria, como son los biomateriales en contacto con la sangre, recubrimiento de superficies, activación de algunas proteínas por la propia operación, temperatura, momento de clampado de la aorta, reperfusión miocárdica, esteroides, antioxidantes y la utilización de varios inhibidores de proteasas que pueden atenuar la respuesta.

Durante el bypass cardiopulmonar se activan tanto la vía clásica como alternativa del complemento. Las moléculas del complemento tienen un gran poder vasoactivo.

El neutrófilo es la célula que acaba con la reacción defensiva del organismo y contiene enzimas citotóxicas.

El complemento y los neutrófilos activados aumentan el edema perivascular mediante la acción directa sobre la pared de los vasos. Aunque ambos son importantes, los neutrófilos son el principal objetivo de los esfuerzos para controlar la respuesta inflamatoria asociada a la cirugía cardíaca.

Los monocitos parecen activarse más lentamente que las proteínas de contacto, complemento y neutrófilos.

Los monocitos ligados a los vasos están altamente activados después de 6h de recirculación. Los monocitos se activan durante el bypass cardiopulmonar y operaciones de corazón abierto. Tienen un efecto fuertemente procoagulante y expresan factor tisular, el cual a su vez inicia la vía extrínseca de la coagulación. También producen numerosas citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias, que alcanzan concentraciones pico en plasma varias horas después del bypass cardiopulmonar (IL1, IL2, IL4, IL6, IL8, IL10, IL12). Existen estudios contradictorios acerca del TNFalfa, indicando en unos casos que no aumenta y en otros casos que sí. Las concentraciones plasmáticas de casi todas las citocinas se mantienen elevadas hasta niveles pico varias horas después del bypass cardiopulmonar. Por tanto el impacto de las citocinas circulantes es grande durante los primeros momentos tras la operación.

Un gran número de sustancias vasoactivas se producen también durante la cirugía cardíaca. Estas sustancias producen edema, disminución de la contractilidad miocárdica y modificación de la resistencia vascular.

Al mismo tiempo, la vía de la coagulación, la destrucción de células sanguíneas, la herida y el sistema de bombeo produce numerosos émbolos de fibrina, grasa, plaquetas, leucocitos agregados de plaquetas y células blancas y gas.

La prevención o atenuación de la activación de todos estos elementos sanguíneos durante la cirugía cardíaca ofrece una reducción sustancial de la morbilidad asociada a esta tecnología.

2. Local.- Los segmentos vasculares utilizados para la revascularización miocárdica (arterias mamaria, radial, vena safena, etc.) sufren diferentes daños tras su manipulación¹⁵⁷, lo que puede dar lugar a su vasoconstricción (disminución de su calibre) y predisposición a la trombosis. De hecho, se atenúa la liberación de tPA, prostaciclina y NO¹⁵⁸ y es frecuente la trombocitosis¹⁵⁹.

3. Miocárdica.- El miocardio dependiente de la arteria revascularizada está sometido a mayor agresión: la local de la manipulación quirúrgica, la secundaria a isquemia de reperfusión^{160,161} tras la revascularización, posible microembolismo de material quirúrgico y mayor alteración inflamatoria, hemostática y endotelial que a nivel sistémico.

Hay evidencia de que la microcirculación coronaria y, en particular, las células endoteliales son las que primero se dañan después de la reperfusión post-isquémica¹⁶². Estudios microscópicos tras cirugía demuestran daño microvascular, extravasación de eritrocitos, así como acúmulo de leucocitos y plaquetas¹⁶³.

Hay datos que apoyan que tras la cirugía persiste daño microvascular de forma prolongada, siendo una posible causa de complicaciones perioperatorias.

Spyrou¹⁶⁴ estudió la función microvascular coronaria con PET (Tomografía por emisión de Positrones) en 8 pacientes con enfermedad de tres vasos antes, al mes y a los 6 meses de la intervención. La reserva coronaria preoperatoria fue de 1,59 y pasó al mes a 1,93 y a los 6 meses a 2,57. Presumiblemente el valor 2,5 corresponde el daño microvascular crónico de estos pacientes, y el valor inferior de 1,97 refleje el daño crónico más el daño añadido que la cirugía produzca sobre la microvasculatura.

Otros estudios tienen resultados similares^{165,166}: Preumont¹⁶⁷ estudió pacientes trasplantados de corazón con arterias coronarias angiográficamente normales y sin rechazo del trasplante. 12 casos se estudiaron en los 3 primeros meses y 12 más tarde de 9 meses. La reserva de los estudiados precozmente fue de 1,82 y de aquellos tardíamente de 2,62. Incluso en coronarias normales, la RC está dañada precozmente tras la intervención.

En otro modelo de revascularización como es la ACTP también se aprecia daño microvascular tras el intervencionismo con recuperación tardía. Pero hay que recordar que estos pacientes suelen tener menos daño ateroscleroso que los sometidos a revascularización y la agresión de la ACTP es solo local al contrario que la cirugía.

Pan mostró como la RC obtenida precozmente mostraba un aumento a los 8 meses de 2,4 a 3¹⁶⁸.

Aunque el tema es de gran trascendencia dado el elevado número de cirugías de revascularización que se realizan, hay pocos estudios diseñados para ver el efecto deletéreo de la revascularización y como evitarlo.

El daño por reperfusión es el daño celular y la disfunción cardíaca que ocurre durante el restablecimiento del flujo sanguíneo tras la oclusión vascular. Entre otros procesos que contribuyen a la disfunción miocárdica y muerte celular por isquemia/reperfusión, habría que destacar fundamentalmente a la acumulación de neutrófilos activos que inducen e inician daño celular (paradoja del neutrófilo).

3. DETERMINACIÓN ANALÍTICA DE MARCADORES INFLAMACIÓN

La introducción del inmunoanálisis en la medición de la concentración de las citocinas y sus receptores solubles en distintos líquidos biológicos ha relegado la utilización de los diversos bioensayos diseñados para valorar la actividad biológica de las citocinas. Los bioensayos son de duración larga, requieren una atenta dedicación y presentan algunos problemas de precisión y especificidad, derivada de la actuación coincidente de diversas citocinas. Los inmunoanálisis, por el contrario, se caracterizan por su elevada precisión, así como por una excelente sensibilidad y especificidad analíticas. Ello, junto a la facilidad en su manejo, ha permitido extender el estudio de las citocinas más allá de los laboratorios con un equipamiento específico.

Las muestras deben ser procesadas rápidamente tras la realización de la extracción para evitar tanto la degradación enzimática de las citocinas como la producción de citocinas en el interior del tubo por parte de las células sanguíneas. Las determinaciones pueden realizarse, en general, tanto en suero como en plasma, siendo el EDTA el anticoagulante más aconsejado. Una vez separadas, las muestras deben ser congeladas a -20°C o incluso a -70°C si deben ser almacenadas durante un tiempo prolongado, desaconsejándose la reiteración de ciclos de congelación y descongelación.

La citometría de flujo permite estudiar la expresión de una citocina por parte de un tipo celular concreto que puede ser identificado con el uso de marcadores de superficie específicos. La citometría ofrece información complementaria a la obtenida con la cuantificación de citocinas, puesto que permite precisar las células involucradas en su síntesis.

3.1. Tecnología LUMINEX: sICAM-1, MMP-9, MPO, tPAI-1, IL-6, IL-10, sCD40L, IFNg, MCP-1, TNFalfa, adiponectina.

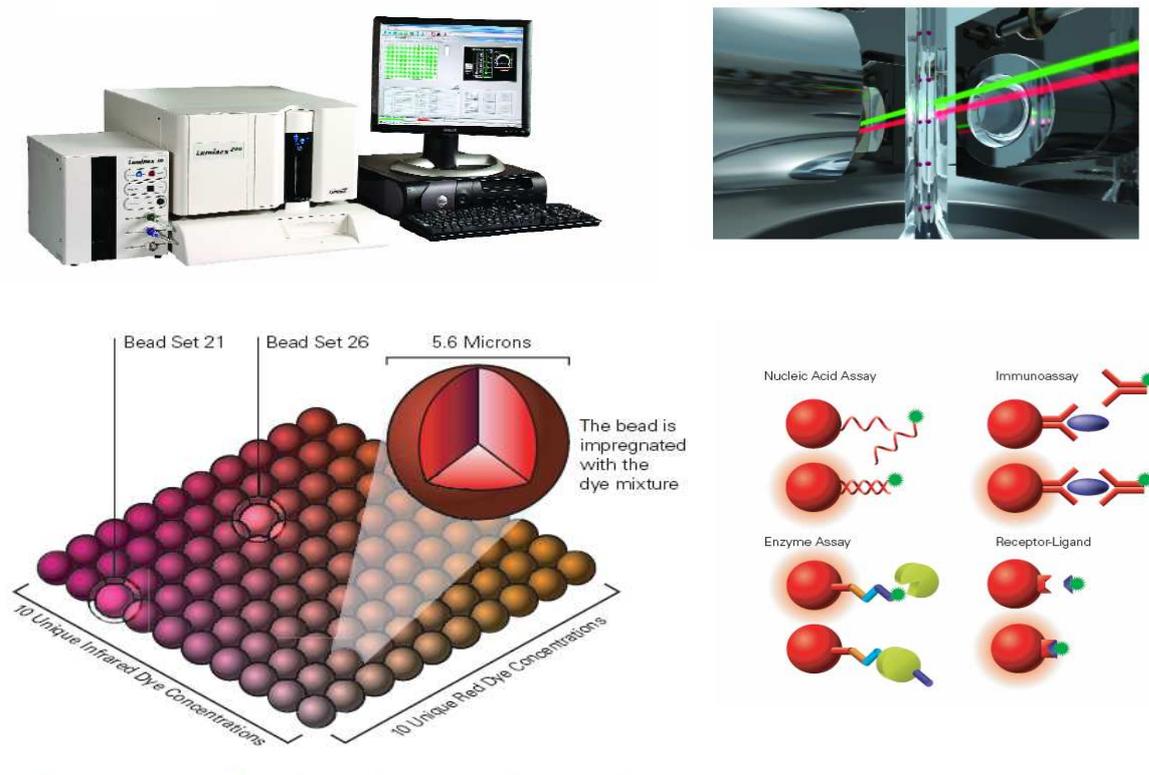
También conocida como microarrays líquidos, este método analítico es el que se ha empleado en la determinación de ICAM, MMP9, MPO, tPAI, adiponectina, IL-6, IL-10, CD40L, IFN, MCP1, TNFalfa.

Se podría decir que esta novedosa tecnología combina el ELISA con la citometría.

La tecnología luminex utiliza hasta 100 beads o microesferas distintas, compuestas cada una de ellas por concentraciones diferentes de dos colorantes fluorescentes, que a su paso por el analizador son reconocidas individualmente debido a esta distinta composición en estos fluoróforos. Uno de los dos láseres con que cuenta el equipo es el encargado de realizar esta tarea (FIGURA 12).

Cada una de estas 100 microsferas se puede recubrir con un anticuerpo, oligonucleótido, sustrato de una enzima o receptor específico para cada ensayo que se desee realizar, de modo que en el análisis de una misma muestra se pueden realizar hasta 100 test o determinaciones de distintos parámetros. Tras la unión específica del analito a su anticuerpo, oligonucleótido o receptor correspondiente (reacción antígeno-anticuerpo), se introduce un anticuerpo biotinilado que se une también específicamente al analito y posteriormente un conjugado de estreptavidina. Se deja incubar, se lava para eliminar el exceso de reactivo (streptavidina) y finalmente se analiza en el equipo luminex. Las bolitas con el analito marcadas con streptavidina pasan primero a través de un láser de color rojo que identifica la bolita, y después a través de otro laser de color verde que excita la estreptavidina, detectando la cantidad de fluorescencia emitida. Esta fluorescencia es directamente proporcional a la concentración de analito en la muestra analizada.

FIGURA 12



Panel cardiovascular: adiponectina, ICAM, MMP9, MPO, tPAI

Las muestras de suero se diluyen 1:100 con un buffer proporcionado en el kit diagnóstico y llamado assay buffer.

Por otro lado, se preparan las bolitas con los anticuerpos específicos para adiponectina, ICAM, MMP9, MPO y tPAI. Para ello se añade 150µL de cada una de estas moléculas y se completa hasta alcanzar un volumen final de 3mL con un diluyente (distinto al buffer anterior) en un botecito y se mezclan bien con un vortex.

También separadamente, se preparan los estándares para la curva de calibración, los controles de calidad y el buffer de lavado. Los estándares y los controles vienen liofilizados y se reconstituyen con 250µL de agua desionizada.

Se prepara la microplaca (dotada de filtro) con 96 pocillos activándola con 200µL de buffer de lavado y dejándola durante 10 minutos en un agitador de placa. Se filtra el buffer mediante vacío, secando el exceso del mismo mediante un papel absorbente. A continuación, se añaden 25µL de assay buffer en todos los pocillos. Posteriormente se añaden 25 µL de cada estándar (6), control (2, uno bajo y otro alto) y muestra, que se adicionan por duplicado en el pocillo correspondiente. Por último, se adicionan las bolitas (25µL) que hemos preparado previamente con los anticuerpos en los 96 pocillos y se deja incubando la placa a 4°C en un agitador durante 16-18h.

Al día siguiente se elimina el líquido mediante aplicación de vacío y se lava dos veces con 200µL de buffer de lavado. Se añade 25µL de solución que contiene anticuerpos para adiponectina, ICAM, MMP9, MPO y tPAI en los 96 pocillos. Se deja incubando la placa a temperatura ambiente durante 1h en un agitador de placa. Se añade 25µL de straptavidina-ficoeritrina y se deja incubar nuevamente a temperatura ambiente en un agitador durante 30 minutos. Se elimina el líquido mediante vacío y se lava 2 veces la placa con buffer de lavado. Finalmente, se añade 100µL de fluido para el sistema Luminex, se agita la placa durante 5

minutos y ya tenemos la placa lista para medir la concentración de los marcadores de inflamación en el equipo Luminex.

Panel citoquinas: IL6, IL10, CD40L, IFN, MCP1, TNFalfa.

La única diferencia para el análisis de estos marcadores es que no se necesita diluir las muestras, que la preparación de las bolitas se realiza con 60µL de cada citoquina, que en los pocillos de estándares, controles y lectura de fondo se adiciona 25 µL de una solución de serum matrix en lugar de assay buffer y que en el último paso antes de la lectura en el Luminex se añaden 150µL de líquido del sistema en lugar de 100µL.

3.2. Inmunoanálisis: PCR-us, BNP, Dimero D, COMPLEMENTO

Inmunoensayo es un conjunto de técnicas inmunoquímicas analíticas de laboratorio que tienen en común el usar complejos inmunes, es decir los resultantes de la conjugación de anticuerpos y antígenos, como referencias de cuantificación de un analito (sustancia objeto de análisis) determinado, que puede ser el anticuerpo (Ac) o un antígeno (Ag), usando para la medición una molécula como marcador que hace parte de la reacción con el complejo inmune en la prueba o ensayo químico. (FIGURA 13)

La técnica se basan en la gran especificidad y afinidad de los anticuerpos por sus antígenos específicos y se usan los anticuerpos monoclonales (obtenidos en el laboratorio) o de sueros policlonales (obtenidos de animales), siendo más específicos los monoclonales.

Su gran sensibilidad y especificidad permite la cuantificación de compuestos presentes en líquidos orgánicos en concentración reducida, del orden de nanogramos/ml o de picogramos/ml.

Tipos

1. Por la técnica de medición

- Competitivo: el Antígeno (Ag) objeto de la medición compite con un antígeno marcado por un anticuerpo (Ac). Se mide por la cantidad del antígeno marcado sin conjugar que se considera es inversamente proporcional al analito.
- No competitivo (llamado también tipo sándwich): el Ag de la muestra reacciona con dos Ac diferentes que se fijan a distintas partes del Ag . Uno de los Ac generalmente está en soporte sólido para facilitar la separación de la fracción ligada, y el otro Ac lleva la marca. Se mide por la cantidad del marcador considerando que es directamente proporcional a la cantidad del analito.

2. Por el medio donde se realiza la medición

- Homogéneo: En este tipo de ensayo la señal generada por la unión del antígeno y el anticuerpo se mide directamente en el mismo medio que se utiliza para favorecer la formación del complejo inmune.
- Heterogéneo: En este tipo de ensayo la señal generada por la unión del antígeno y el anticuerpo se mide en un medio diferente que el utilizado para la unión del complejo inmune, generalmente implican una etapa intermedia de lavado para eliminar interferencias.

Se considera que los inmunoensayos con formato homogéneo no competitivo son los más sensibles y específicos.

3. Por el marcador

- Radioinmunoensayo (RIA): el marcador es un isótopo radioactivo.
- Enzimoinmunoanálisis (EIA): el marcador es una enzima como por ejemplo la técnica de enzimoinmunoensayo conocido por su abreviatura ELISA.

- Fluoroimmunoanálisis: el marcador es una molécula fluorescente, por ejemplo FPIA.
- Ensayo Inmunoquimioluminiscente: la marca es en general una enzima capaz de catalizar una reacción quimioluminiscente. Son tanto o más sensibles que los radioinmunoensayos, y no presentan riesgos de manipulación de sustancias radioactivas. En contraposición están poco desarrollados y no siempre es posible aplicarlos.

FIGURA 13



PCR-us: inmunturbidimetría

El fundamento de la técnica analítica para la determinación de PCR-us se basa en una reacción de aglutinación antígeno-anticuerpo entre la molécula a analizar adsorbida en partículas de látex y los anticuerpos específicos frente a esa molécula. Esta aglutinación se detecta como un cambio de absorbancia, que es proporcional a la cantidad de analito en la muestra. La concentración real se determina por interpolación a partir de una curva de calibración preparada a partir de calibradores de concentración conocida. En el caso de la PCR, la lectura de absorbancia se produce a 572 nm.

BNP

El ensayo ARCHITECT BNP es un inmunoanálisis de 2 pasos que utiliza la tecnología de inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) con protocolos de ensayos flexibles, denominados Chemiflex®, para la determinación cuantitativa de péptido natriurético tipo B (BNP) en plasma humano recogido con EDTA. En el primer paso, se combinan la muestra y las micropartículas paramagnéticas recubiertas de anticuerpos antiBNP. El BNP presente en la muestra se une a las micropartículas recubiertas de anticuerpos antiBNP. Después del lavado, se añade el conjugado antiBNP marcado con acridinio para crear en el segundo paso la mezcla de reacción. Las soluciones preactivadora y activadora se añaden a la mezcla de reacción después de otro ciclo de lavado y la reacción quimioluminiscente resultante se mide en unidades relativas de luz (URL). Existe una relación directamente proporcional entre la cantidad de BNP presente en la muestra y las URL detectadas por el sistema óptico ARCHITECT *i*.

DIMERO D: inmunometría

El análisis de dimero D es un ensayo inmunométrico con dos sitios de unión quimioluminiscente en fase sólida. La fase sólida (bola) está recubierta con un anticuerpo murino monoclonal anti-DimeroD. El reactivo contiene fosfatasa alcalina conjugada con un

anticuerpo monoclonal murino anti-DimeroD. La fase sólida, el reactivo y la muestra se incuban juntos durante 10 minutos. El dimero D de la muestra se une al anticuerpo de la fase sólida y al anticuerpo del reactivo, formando un complejo "sándwich" en la bola. Luego el conjugado de enzima no unida se elimina por centrifugación. Finalmente, se añade el sustrato quimioluminiscente a las bolas y la señal se genera en proporción a la cantidad de enzima unida.

COMPLEMENTO: inmunoturbidimetría

El ensayo de C3 y C4 es un procedimiento inmunoturbidimétrico que mide el aumento de la turbidez de la muestra causada por la formación de complejos inmunes insolubles cuando el anticuerpo para C3 y C4 se añade a la muestra. La muestra que contiene C3 y C4 se incubaba con un amortiguador y se lleva a cabo la determinación de un blanco antes de la adición de anticuerpos C3 y C4. En presencia de un exceso apropiado de anticuerpo, la concentración se mide en función de la turbidez.

4. ESTATINAS

4.1. Descripción y mecanismo de acción

Las estatinas actualmente son los fármacos que más pueden reducir el colesterol LDL, sin embargo, son menos efectivos que los fibratos en reducir los triglicéridos y aumentar el colesterol HDL. Actualmente son un pilar fundamental en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad coronaria isquémica y el infarto agudo de miocardio. También se están investigando sus acciones en otros campos de la medicina, como antiinflamatorio, antineoplásico, antiretroviral (especialmente contra el SIDA) y en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Podemos dividir las estatinas en dos grupos:

- Naturales (obtenidas por fermentación) y derivadas: lovastatina, mevastatina, simvastatina y pravastatina
- Sintéticas: fluvastatina, atorvastatina, cerivastatina y rosuvastatina

Al parecer, las estatinas naturales son más efectivas en reducir el colesterol cLDL que las sintéticas.

Las dosis mínimas eficaces de las estatinas en la prevención de la enfermedad cardiovascular son:

- fluvastatina 20 mg/día
- atorvastatina 10 mg/día
- simvastatina 20-40 mg/día
- lovastatina 20-40 mg/día
- pravastatina 40 mg/día.

Estas dosis consiguen un 20% de reducción del cLDL (colesterol de las lipoproteínas de baja densidad) en los ensayos clínicos.

Las estatinas actúan inhibiendo competitivamente la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzimaA (HMG-CoA) reductasa, una enzima clave en la síntesis de colesterol. Esto se explica debido al gran parecido estructural que exhiben estos fármacos con el sustrato de la enzima: el HMG-CoA.

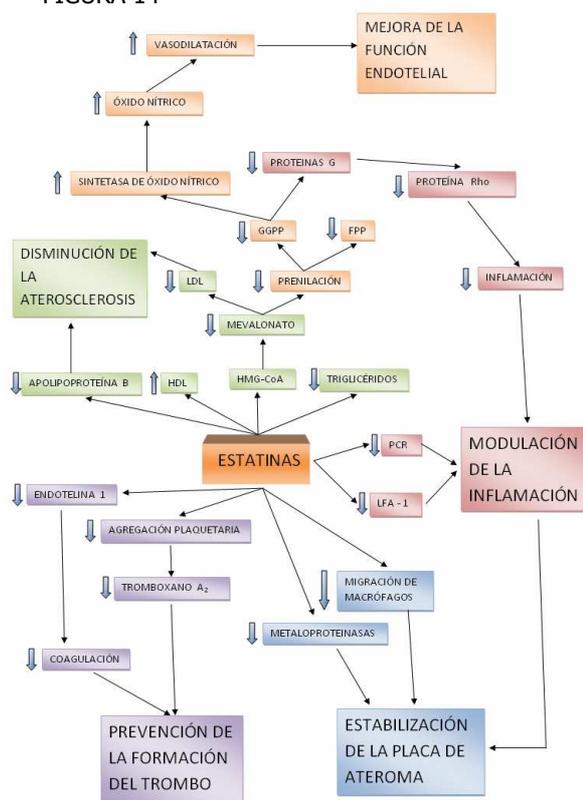
Poseen, además, otras acciones farmacológicas que son objeto de estudio en la actualidad. Hay cuatro mecanismos por los cuales las estatinas podrían prevenir las enfermedades cardiovasculares (FIGURA 14):

1. Mejorando la función endotelial
2. Modulando la respuesta inflamatoria
3. Estabilizando la placa de ateroma
4. Previniendo la formación del trombo

Las estatinas pueden causar efectos secundarios como lesiones musculares y en una baja probabilidad causar daño a los riñones y otros órganos.

Se ha indicado que la utilización de dosis altas de estatinas podría reducir la aparición de nuevos eventos cardiovasculares en comparación con las dosis convencionales¹⁶⁹.

FIGURA 14



Las estatinas mejoran las respuestas antiinflamatorias y antioxidantes del endotelio, independientemente de la disminución de los niveles lipídicos.

4.2. Hipercolesterolemia y Enfermedad coronaria

La hipercolesterolemia activa los mecanismos que conducen a la disfunción endotelial y, de tal manera, ponen en marcha y hacen progresar el proceso arterioesclerótico. Esta activación tiene lugar tanto en las arterias epicárdicas como en la microvasculatura.

Varios estudios han demostrado que los pacientes con hipercolesterolemia tienen disfunción endotelial coronaria:

En el estudio de Framingham¹⁷⁰, se analizó de forma prospectiva la presencia de diversos factores considerados de riesgo coronario y la aparición de la enfermedad en más de 5.000 hombres y mujeres. Las cifras de colesterol total mostraron una relación fuerte, positiva e independiente con la aparición de coronariopatía. El análisis de las distintas fracciones lipoproteicas mostró que esta relación se basaba en las concentraciones de LDL-colesterol. También se confirmó que el HDL-colesterol se asociaba de forma inversa con la coronariopatía y que la relación LDL-colesterol/HDL-colesterol era el parámetro lipídico de mayor poder pronóstico. Otros estudios, como el realizado por el Pooling Project Research Group o el análisis de la muestra inicial de los participantes en el Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)¹⁷¹ (en total 361.662 varones seguidos durante 6 años) confirman de forma prácticamente coincidente los datos del estudio de Framingham.

En el Estudio de Siete Países se comprobó la correlación entre las concentraciones medias de colesterol en una población y su tasa de mortalidad por cardiopatía coronaria.

Posteriormente se han realizado estudios de intervención farmacológica, de los que cabe citar el Lipid Research Clinics^{172,173} de Estados Unidos y el estudio Helsinki^{174,175}. Ambos dieron resultados similares en cuanto a que las reducciones de las concentraciones de LDL-colesterol se asocian a disminuciones proporcionales de la mortalidad y la morbilidad por cardiopatía isquémica. El Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study (CLAS)¹⁷⁶ fue el primero en demostrar que la intervención hipolipemiante enérgica se asociaba a mayor regresión y menor progresión de las lesiones coronarias en los enfermos tratado con hipocolesterolemiantes. Otros estudios posteriores han confirmado este hecho: así el estudio 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study)¹⁷⁷ ha demostrado que la reducción del colesterol en pacientes con cardiopatía isquémica reduce la mortalidad global.

Presentamos los datos de la Tesis de Raquel Campuzano¹⁷⁸, dirigida por el Dr Moya. En ella se comparan pacientes con hipercolesterolemia sin ningún dato de aterosclerosis clínica, con sujetos sanos sin ningún factor de riesgo. El hecho de presentar hipercolesterolemia disminuye la RC de 4.5 a 3.2 ($p < 0.002$). Es decir, antes de tener una manifestación clínica de enfermedad, se puede demostrar el efecto nocivo de la hipercolesterolemia. Además, según estos datos, la disminución de la RC (disfunción a nivel microvascular coronario) se correlaciona con la disfunción endotelial periférica valorada mediante el estudio de la vasodilatación hiperemia dependiente a nivel de la arteria braquial.

No existe un nivel de concentraciones lipídicas que pudiera considerarse umbral a partir del cual se inicia el riesgo vascular, distintas sociedades y agrupaciones de expertos han consensuado los valores que deben ser considerados como objetivo alcanzable en nuestra población.

El índice colesterol total/HDL-colesterol se relaciona fuertemente con el riesgo coronario. No es útil para catalogar una dislipemia, pero sí para valorar el riesgo vascular. Debe ser inferior a 5.

La determinación de apolipoproteínas A y B aporta escasa información y no tiene trascendencia en la mayoría de las decisiones diagnósticas y terapéuticas en relación con las dislipemias. De hecho, el papel fisiológico de la lipoproteína A está aún por definir, si bien sus elevaciones en plasma se consideran un factor de riesgo vascular independiente (valores > 30 mg/dl debe considerarse que tiene un factor de riesgo vascular adicional).

4.3. Efecto beneficioso precoz de las estatinas sobre la vasculatura¹⁷⁹

Diversos estudios han demostrado que la administración de estatinas en pacientes con hipercolesterolemia y con cardiopatía isquémica reduce el riesgo de eventos. Algunas de las acciones de las estatinas ocurren rápidamente (en semanas), por ejemplo: 80 mg de atorvastatina administrado a partir de 24-96 h después de un síndrome coronario agudo (SCA) reducen en tan sólo 4 meses un 16% los eventos isquémicos y un 50% los accidentes cerebrales¹⁸⁰.

Asimismo, las estatinas pueden disminuir el perfil lipídico en pocas semanas, pero la reducción del contenido lipídico de los tejidos tarda más. Se piensa por tanto, que los efectos precoces serían independientes del nivel lipídico:

a) Datos previos indican que las estatinas movilizan progenitores endoteliales de la médula ósea, y que aceleran la reendotelización¹⁸¹.

b) Las estatinas regulan al alza la expresión de la eNOS de forma independiente a los cambios del colesterol¹⁸². Además, su expresión cae rápidamente al retirar las estatinas¹⁸³. La atorvastatina, disminuye el mRNA para IL 8, MCP 1, PAI 1, ET 1 y aumenta el mRNA para

trombomodulina y eNOS¹⁸⁴. Estos mecanismos básicos producen mejoría precoz en la función endotelial clínicamente relevante ya que permiten vasodilatación, aumento del flujo coronario y menos isquemia.

c) La atorvastatina en 4 semanas de tratamiento reduce la susceptibilidad de los radicales libres a la preoxidación en el plasma (35%) y aumenta un 30% el estatus antioxidante total¹⁸⁵.

d) Las estatinas disminuyen la PCR¹⁸⁶. Los pacientes operados tratados crónicamente con estatinas tienen menor incremento de IL-6 indicando que estos productos disminuyen el efecto inflamatorio de la intervención¹⁸⁷. Tras 4 semanas de atorvastatina se redujo ICAM 1 y aumentó la relación nitritos / nitratos¹⁸⁸. 4 semanas de tratamiento con atorvastatina redujo la PCR-hs en aquellos que no estaban en el cuartil más bajo¹⁸⁹. Atorvastatina 10 mg/día se comparó con atorvastatina 80 mg/día tras 3 semanas de tratamiento, alcanzando unos niveles inferiores a 3 mg/dl 56% en el grupo de 80mg y sólo 23% en el grupo de 10mg, frente a 17% en placebo¹⁹⁰.

e) Atorvastatina disminuyó el depósito de plaquetas a vasos moderadamente dañados¹⁹¹. Atorvastatina, simvastatina y fluvastatina redujeron la actividad plaquetaria, valorada por los niveles de P selectina a la semana de tratamiento¹⁹². In vitro y ex vivo se ha demostrado que las estatinas inducen tPA y reducen el PAI-1 mejorando el desbalance fibrinolítico¹⁹³.

Las estatinas incrementan la vida media y la actividad de la síntesis de NO endotelial, incrementan el flujo sanguíneo y atenúan los eventos inflamatorios a todos los niveles, y también a nivel de la microcirculación coronaria, tanto en individuos hipercolesterolémicos como normocolesterolémicos. Es decir que hay efectos beneficiosos de las estatinas que son independientes de la disminución del colesterol y que tendrían que ver con las llamadas propiedades pleiotrópicas de las mismas¹⁶³.

Estudios previos han demostrado los beneficios del tratamiento con estatinas sobre la reserva coronaria tanto a nivel epicárdico como de la microcirculación de individuos con y sin enfermedad coronaria.

Esta hipótesis sobre el beneficio "extra" de las estatinas se ha fortalecido con la publicación del estudio ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial)¹⁹⁴, que muestra que la disminución del colesterol con atorvastatina reduce significativamente (36%) el riesgo de eventos cardiovasculares mayores en pacientes hipertensos con niveles normales de colesterol.

Nuestro grupo ha demostrado como la RC aumenta a los 3 meses del tratamiento (de 2,7 a 3,3 (p 0,03)) en una muestra de 21 pacientes hipercolesterolémicos tratados con atorvastatina (20 mg/día)¹⁹⁵. Es decir, incluso con una muestra pequeña y dosis bajas de atorvastatina ya se pone de manifiesto una mejoría en la función microvascular.

Las estatinas inhiben la vía Rho a través de la reducción de la proteína C-reactiva (PCR) y la mieloperoxidasa. Las estatinas también pueden inhibir IL1, IL6 e IL8, las cuales activan células inflamatorias y plaquetas. También pueden aumentar la citocina antiinflamatoria IL10, lo que produce una disminución de la óxido nítrico sintetasa endotelial. La FIGURA 15 muestra estos efectos¹⁹⁶. En general, las estatinas estabilizan y reducen las células inflamatorias localizadas en la capa fibrosa, así como el núcleo lipídico y reduce la probabilidad de ruptura de placa. Infartos postoperatorios fatales son secundarios a la ruptura de placa tan amenudo como la frecuencia del suministro de oxígeno de demanda / oferta. Estos mecanismos pueden estar implicados en la reducción perioperatoria de eventos cardíacos adversos. Finalmente, se han observado una recuperación del incremento de PCR y de otros marcadores inflamatorios dos días después de interrumpir el tratamiento con estatinas y podría ser responsable de los eventos cardiovasculares que suceden.

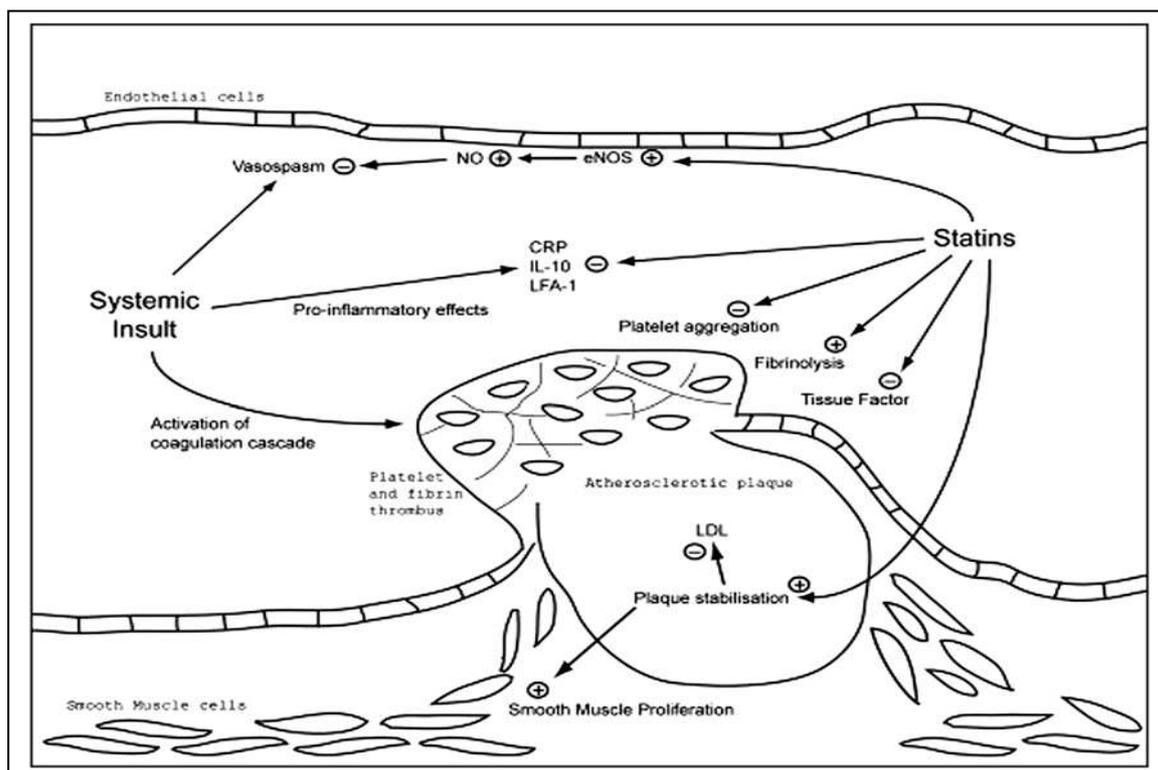


FIGURA 15. Int J Surg 2009; 7: 285-90.

Las estatinas aumentan la expresión endotelial trombótica y alteran el balance entre el inhibidor de plasminógeno activo y activador de plasminógeno tisular favoreciendo la trombolisis¹⁹⁷. Se postula que las estatinas reducen el proceso inflamatorio aterosclerótico que conduce a la inestabilidad de placa^{198, 199, 200}.

Las estatinas reducen la trombina y la expresión del factor LPS por las células endoteliales. Disminuyen la agregación plaquetaria independientemente de la concentración de LDLcolesterol.

4.4. Cómo evaluar el efecto beneficioso de las estatinas sobre la vasculatura

Debemos tener en cuenta que la mayor parte del endotelio no se encuentra en las arterias epicárdicas sino en la microvasculatura. Por tanto, cualquier tratamiento destinado a mejorar la función endotelial ejercerá su efecto más importante a este nivel. La capacidad vasodilatadora a nivel microvascular se puede estudiar mediante el análisis de la reserva coronaria y a nivel epicárdico mediante angiografía o eco intravascular. Los estudios invasivos no permiten el seguimiento clínico de la evolución de la disfunción.

Se puede estudiar la reserva coronaria (RC) con TAC y RNM, pero la poca disponibilidad de las técnicas limita su aplicación. En los últimos años ha surgido una nueva técnica para evaluar la RC en forma incruenta. Ésta es la medición del flujo distal de la arteria descendente anterior con Ecocardiografía Transtorácica (ETT)²⁰¹. Diversos estudios han comparado la RC obtenida por ETT y la obtenida por guías Doppler durante el cateterismo con buen grado de acuerdo ($r=0.87-0.94$) y alta reproducibilidad ($r=0.97$)^{202,178}.

La RC en sujetos sanos sin factores de riesgo cardiovascular (FRCV) oscila de 3 a 6. Diversos estudios han demostrado cómo los factores de riesgo disminuyen la función endotelial medida por la vasodilatación endotelio dependiente (VED) y la función microvascular medida

por la RC. Los pacientes con factores de riesgo sin enfermedad aterosclerótica clínica tienen menor RC que aquellos sin FRCV¹⁷⁸. El hecho de presentar hipercolesterolemia disminuye la RC de 4,5 a 3,2 ($p < 0,002$). Esta disminución de la RC (disfunción microvascular) se correlaciona con la disfunción endotelial periférica valorada mediante el estudio de la VED braquial.

4.5. Estudios clínicos en pacientes revascularizados

Estudios clínicos en pacientes con revascularización miocárdica, como el CLAS¹⁷⁶ y el Post CABG^{203,204} han demostrado que un tratamiento con estatinas reduce la aparición de nuevas lesiones, la progresión de lesiones y la oclusión. El CARE²⁰⁵, el LIPID²⁰⁶ o el Post CABG^{207,208} han demostrado disminución de eventos clínicos en pacientes sometidos a tratamiento con estatinas.

Sin embargo, en estos estudios el tratamiento con estatinas es tardío. En el Post CABG el tratamiento con estatinas comenzó de 1 a 11 años después de la cirugía. En el CARE y LIPID, se comenzó 3 meses después. NO HAY PROTECCION PRECOZ. Muchos injertos venosos se deterioran en este periodo.

En un estudio retrospectivo de Donati²⁰⁹, el estar tomando estatinas en el tiempo de la intervención se asoció a menor incidencia de eventos clínicos a 60 días y a un año. Christiansen²¹⁰ mostró que un tratamiento previo de 4 semanas con simvastatina disminuyó la incidencia de oclusión del puente y la incidencia de IAM durante el primer año.

Desde un punto de vista teórico los potenciales beneficios de un tratamiento perioperatorio con estatinas deben superar a los perjuicios. Como la trombosis, disfunción endotelial e inflamación dominan los estadios precoces de la cirugía cardíaca, sus efectos precoces sobre estos mecanismos ofrecen ventajas adicionales para comenzar un tratamiento precozmente.

Justificación

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Las enfermedades cardiovasculares suponen una de las principales causas de morbimortalidad en la sociedad occidental. En 2004 murieron por esta causa 17,3 millones de personas, lo cual representa un 30% de todas las muertes registradas en el mundo; 7,3 millones de esas muertes se debieron a la cardiopatía coronaria, y 6,2 millones a los accedentes cerebrovasculares (AVC)²¹¹. Según un informe de la organización mundial de la salud²¹¹, se calcula que en 2030 morirán cerca de 23,6 millones de personas por enfermedad cardiovascular, sobre todo por cardiopatías y AVC, y se prevé que sigan siendo la principal causa de muerte.

Dentro de ellas, destaca la cardiopatía isquémica, en cuya patogenia subyace tanto la presencia de la placa ateromatosa en las arterias coronarias, que reduce su calibre progresivamente, como el desarrollo de mecanismos pro-inflamatorios locales. Como resultado de la lesión del vaso coronario en la zona próxima a dicho ateroma, se activa la cascada de la coagulación y la trombogénesis, promoviendo el síndrome coronario agudo, que incluye a la angina inestable y al infarto agudo de miocardio. Estudios epidemiológicos realizados en España para el período 1997-2005, asumiendo una incidencia estable para el infarto de miocardio, han calculado que el número absoluto de casos puede aumentar en un 2,28% anual (9.847 casos en total) y las hospitalizaciones por SCA podrían elevarse hasta un 1,41% (8.817 casos en total), lo cual originaría un notable incremento del gasto sanitario en nuestro país²¹². Se calcula que en el próximo decenio (2006-2015) China perderá US\$ 558 000 millones de renta nacional debido a las cardiopatías, los AVC y la diabetes²¹¹.

El número de pacientes sometidos a cirugía cardíaca está aumentando. En Europa, con una población de unos 490 millones, se estima que se realizan unos 7 millones de procedimientos quirúrgicos mayores anualmente²¹³. Tras la cirugía, se estima que la incidencia de muerte cardíaca es de 0,5 a 1,5%²¹³. Aunque los avances en anestesia y técnicas quirúrgicas han mejorado considerablemente los resultados del postoperatorio, las complicaciones cardíacas continúan siendo un problema. El riesgo de complicaciones perioperatorias depende del estado del paciente previo a la cirugía, la prevalencia de comorbilidades y la magnitud y duración del procedimiento quirúrgico²¹⁴. La incidencia de eventos cardíacos postoperatorios reportados varía porque la mayoría sucede asintóticamente²¹⁵.

La cirugía en sí es un factor de estrés importante, induciendo la producción de catecolaminas asociado al estrés hemodinámico, vasoespasmo, reducción de la actividad fibrinolítica, activación de plaquetas y consiguiente hipercoagulabilidad, que conduce a un aumento del riesgo de ruptura de placa²¹⁴. Dawood et al¹⁹⁹ y Cohen²⁰⁰ encontraron ruptura de placa en el 50% de los pacientes con infarto de miocardio postoperatorio. Las placas inestables tienen un núcleo lipídico y una fina y débil capa fibrosa infiltrada por macrófagos y otras células inflamatorias que son vulnerables a la ruptura. El proceso inflamatorio en general, y los monocitos derivados de los macrófagos en particular, juegan un papel importante en la progresión y desestabilización de la placa coronaria^{214,199,200}. Durante la cirugía de revascularización miocárdica se produce una situación proinflamatoria no solo local sino también generalizada, con daño microvascular asociado a mecanismos de disfunción endotelial y protrombóticos. La respuesta inflamatoria es grande en magnitud y está lejos de ser breve porque hay un aumento de hasta 20 veces la concentración de los marcadores de inflamación y este aumento en algunos de ellos es detectable hasta 24h después de la cirugía.

La respuesta inflamatoria que tiene lugar durante la cirugía cardíaca es de gran importancia clínica ya que contribuye a la producción de las habituales complicaciones postoperatorias y puede incluso producir efectos biológicos vasculares en los vasos nativos o en los injertos.

Este estado sería el responsable de una peor evolución clínica precoz a nivel microvascular coronario y cerebral que traerá como consecuencia situaciones de isquemia, micronecrosis miocárdica y cerebral, manifestadas como leves elevaciones de las enzimas miocárdicas y deterioro cognoscitivo cerebral. Nuestro grupo ya ha demostrado cómo la RC aumenta a los 3 meses del tratamiento (de 2,7 a 3,3 (p 0,03) en una muestra de 21 pacientes hipercolesterolémicos tratados con atorvastatina (20 mg/día)²¹⁶. Sin embargo, aún hay algunos aspectos y posibles implicaciones de este fenómeno que están en controversia o no han sido abordados hasta ahora. Existe muy poca información sobre la magnitud y la evolución del aumento de las concentraciones de factores de inflamación de la pared vascular durante el bypass coronario. Tampoco está establecido si el aumento de estos factores produce un efecto a nivel sistémico o está confinado a los tejidos cardíacos expuestos durante el trauma de la operación. Además, existen resultados contradictorios acerca de los fármacos y las dosis de ellos comúnmente utilizadas para atenuar la respuesta inflamatoria y sus consecuencias²¹⁷.

En pacientes tratados con estatinas, se ha descrito una marcada disminución de variables asociadas a inflamación como son PCR, citocinas y moléculas de adhesión, pero se conoce muy poco sobre el efecto de las estatinas en las concentraciones de citocinas proinflamatorias que tiene lugar durante la respuesta sistémica inflamatoria que acompaña a la cirugía cardíaca. Tras una intervención quirúrgica, y mediciones seriadas parecen ser útiles para cuantificar el grado de daño tisular, la invasividad del procedimiento y la detección temprana de complicaciones quirúrgicas, especialmente las infecciosas^{218, 219}.

Aunque los avances en las técnicas quirúrgicas y cuidados postoperatorios han reducido la morbimortalidad de estos procedimientos, aún ocurren complicaciones. El tratamiento farmacológico con estatinas que ha generado un interés respecto a la prevención de eventos cardiovasculares. Entre los numerosos efectos que se le atribuyen figuran la modificación de procesos celulares y extracelulares de forma independiente a la reducción del colesterol, modificación del aumento de moléculas biológicamente activas antes y después de una isquemia miocárdica. Existen estudios que sugieren que las estatinas deben tener un efecto beneficioso sobre la función endotelial en el contexto de enfermedad cardíaca hipertensiva y diabetes²²⁰; y otros que modifican favorablemente la morbimortalidad a largo plazo tras cirugía cardíaca^{221, 152}.

Numerosos estudios incluyendo pacientes con y sin cirugía han mostrado el beneficio del tratamiento con estatinas en los resultados cardíacos^{222, 223}, relacionados con la reducción de la concentración de LDL colesterol e inflamación. La reducción de la inflamación podría, independientemente de la concentración de colesterol, prevenir la desestabilización de placas coronarias producidas durante el estrés de la cirugía.

Este estudio parte de otro cuyo objetivo era determinar la efectividad del tratamiento perioperatorio con estatinas a altas dosis como factor protector a nivel microvascular coronario frente a la agresión de la revascularización coronaria, en pacientes con cardiopatía isquémica sometidos a revascularización cardíaca. Y en el que se definía la efectividad como aumento de la reserva coronaria a los 4 meses igual o superior a 0,4. Se trata de un estudio multidisciplinar con varias hipótesis y objetivos, cada uno dentro de un área de conocimiento distinto que es abordado por cada uno de los investigadores dentro del grupo:

1.- Demostrar que la atorvastatina provoca una protección "microvascular" a nivel cerebral, mejorando los resultados de los tests cognitivos, respecto al grupo control. Estudiado por psiquiatría y neurología.

2.- Demostrar los diferentes cambios que la cirugía de revascularización miocárdica produce en los marcadores de función endotelial, inflamación y trombosis en los pacientes con/sin protección perioperatoria con atorvastatina. Identificar que marcador o marcadores serológicos se asocian a una mejoría de la función microvascular coronaria y función cognoscitiva con atorvastatina. Estudiado por bioquímica.

3.- Evaluar si el tratamiento con atorvastatina perioperatoria produce mejoría en los marcadores clínicos: estancia en UVI y hospitalaria, reintervenciones, nivel de troponina, afectación de la contractilidad segmentaria. Estudiado por cardiología.

4.- Evaluar la seguridad del producto: tasa de complicaciones, parámetros analíticos (GOT, GPT, CPK) o clínicos: depresión, ideas de suicidio. Estudiado por cardiología.

Hipótesis y Objetivos

HIPÓTESIS

Durante la cirugía de revascularización miocárdica se produce una situación proinflamatoria con daño microvascular asociado a mecanismos de disfunción endotelial y protrombóticos, que es la responsable de una peor evolución clínica precoz a nivel microvascular coronario. Esto trae como consecuencia situaciones de isquemia y micronecrosis miocárdica, manifestadas como leves elevaciones de algunos marcadores de inflamación.

La atorvastatina a altas dosis en el periodo perioperatorio permite una mayor protección microvascular generalizada que se manifiesta como mayor reserva coronaria en el postoperatorio y menores concentraciones de los marcadores séricos asociados a disfunción endotelial, inflamación y trombosis.

OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar el efecto del tratamiento perioperatorio con atorvastatina a altas y bajas dosis sobre los marcadores de inflamación tras la cirugía de revascularización coronaria.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar la utilidad de los distintos marcadores de inflamación como marcadores clínicos a partir de la cinética de sus concentraciones a lo largo del estudio y establecer qué tipo de muestra es la más eficiente para analizarlos.
2. Determinar el efecto del tratamiento con altas dosis de atorvastatina en la respuesta inflamatoria que tiene lugar durante y después de la cirugía de revascularización, mediante la comparación de las concentraciones de diferentes marcadores de inflamación, de disfunción endotelial y trombosis a lo largo del estudio con bajas dosis de atorvastatina.
3. Identificar qué marcador o marcadores séricos se asocian a una mejoría de la función microvascular determinada mediante el cálculo de la reserva coronaria o a una mejoría de otras variables cardiológicas y determinar si el tratamiento con altas dosis está asociado con menores complicaciones e ingresos postoperatorios.

Material y Métodos

1. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio está aprobado por el comité ético de investigación clínica del Hospital Ramón y Cajal.

El ensayo se ha llevado a cabo de acuerdo a las recomendaciones para ensayos clínicos y evaluación de fármacos en el hombre, que figuran en la Declaración de Helsinki (apéndice A), revisada en Tokio, Venecia, Hong-Kong, Sudáfrica y Edimburgo (2.000) y en la actual Legislación Española en materia de ensayos clínicos.

Se garantiza la absoluta confidencialidad en la información obtenida en este estudio máxime en lo concerniente al envío y manejo de los datos a terceros según la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal, la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, y la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica, que garantiza el respeto a la calidad de los proyectos de investigación biomédica y el respeto a la dignidad de las personas durante su consecución.

Consentimiento informado

Todos los sujetos participantes antes de iniciar el estudio fueron informados del estudio y dieron su consentimiento por escrito para participar en él. Al paciente se le entregó una copia de esta hoja de información para que se la llevara consigo.

Dispositivos de seguridad y confidencialidad

La información difundida y obtenida por la puesta en marcha del presente estudio es considerada confidencial y será tratada en todo momento como tal.

Los sujetos del estudio se identifican mediante una codificación distinta del número de historia o cualquier otro código identificativo del paciente. Cumpliendo con la ley de protección de datos, los datos personales y clínicos de los pacientes se mantuvieron disociados en todo momento. Es decir, únicamente una persona del estudio custodiaba el listado con el código asignado y algún dato identificativo del paciente (número de historia), lo que permitía consultar y comprobar algún dato en caso de que fuera necesario, garantizando la trazabilidad del estudio.

Tanto los investigadores responsables del ensayo clínico, como un representante de las Autoridades Sanitarias tenían acceso a la información registrada a lo largo del estudio. En caso de publicación de los resultados del estudio no se revelará la identidad de los voluntarios.

Seguro

De acuerdo con la Legislación Española (Real Decreto 223/2004), el estudio dispuso de un seguro de responsabilidad civil, con vistas a eventuales adversidades que pudieran recaer en los sujetos incluidos en el ensayo y derivadas de la medicación en estudio.

Seguridad y efectos adversos del tratamiento con estatinas

El equipo investigador realizó un seguimiento de los posibles acontecimientos adversos que pudieran surgir a lo largo del estudio, recogándose el momento de aparición, su duración, intensidad, curso y desenlace, a fin de realizar una evaluación de la relación de causalidad entre el acontecimiento adverso y el medicamento. Si bien no fue objeto de estudio del trabajo presentado en esta tesis.

2. DISEÑO DEL ESTUDIO

El presente estudio se desarrolló en el Hospital Ramón y Cajal entre enero de 2006 y agosto de 2008. Se trata de un ENSAYO CLÍNICO aleatorizado y doble ciego en pacientes con cardiopatía isquémica e indicación de revascularización coronaria con arteria mamaria interna.

2.1. SUJETOS DEL ESTUDIO

De todos los pacientes que entre 2006 y 2008 ingresaron en el hospital Ramón y Cajal para la preparación preoperatoria y la intervención cardíaca, se seleccionaron aquellos que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión siguientes:

- Criterios de inclusión:

- Edad entre 35 y 75 años.
- Diagnosticados de cardiopatía isquémica y con indicación de revascularización quirúrgica de la arteria Descendente Anterior (DA).
- Revascularización quirúrgica de la DA con arteria mamaria interna izquierda.
- Pacientes hiperlipémicos: definida la hiperlipemia como analítica previa donde el colesterol total fuera mayor de 200 mg/dl y/o los triglicéridos mayores de 150 mg/dl y/o estuvieran siendo pretratados o diagnosticados como tales.
- Pacientes que tras haber recibido información sobre el diseño otorguen por escrito su consentimiento para participar en el estudio.

- Criterios de exclusión:

- Pacientes con historia de anafilaxia o intolerancia a atorvastatina.
- Pacientes con lesiones valvulares que requieran sustitución valvular
- Revascularización de la DA con injerto venoso.
- Existencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Existencia de bloqueo auriculo-ventricular (AV).
- Revascularización en el contexto de un síndrome coronario agudo.
- Patología psiquiátrica activa o tratamiento antidepresivo.
- Mujeres embarazadas y/o en periodo de lactancia

Tomando como referencia un valor basal de la reserva coronaria de 2,1 y una desviación típica de 0,7 según los datos obtenidos de la tesis de Raquel Campuzano¹⁷⁸ y publicaciones afines, para tener una probabilidad del 80% (potencia estadística) de detectar una diferencia real en la reserva coronaria mayor o igual a 0,4 (20%) (diferencia mínima clínicamente relevante) entre uno y otro grupo de tratamiento y asumiendo un error alfa del 5%, el número de sujetos que fue necesario estudiar se estableció en 37 pacientes por grupo, de acuerdo con la fórmula:

$$n = \frac{2f_{(1-\alpha, 1-\beta)}^2}{d_t^2} + 0,25z_{(1-\alpha)}^2$$

Considerando un 10% de pérdidas se incrementó la muestra a 41 pacientes por grupo, 82 pacientes en total.

Periodo de reclutamiento y seguimiento: el periodo de reclutamiento fue de 2 años y el periodo de seguimiento de 4 meses desde la cirugía.

Criterios de retirada y análisis: el paciente podía suspender su participación en el estudio en cualquier momento que lo deseara. A su juicio y criterio, el médico investigador podía también decidir la retirada de un paciente del ensayo por razones justificadas si éste no cumplía las normas del protocolo.

Durante los 2 años de reclutamiento se incluyeron en el estudio 64 pacientes. Con 20 pacientes menos de lo calculado se decidió no incluir más pacientes, ya que esto alargaría un año más el estudio.

2.2. INTERVENCIÓN

Los sujetos seleccionados fueron asignados aleatoriamente a cada uno de los siguientes grupos de estudio mediante una aleatorización por bloques aleatorios de tamaño 4:

- Grupo experimental: formado por 32 pacientes con tratamiento perioperatorio con ATORVASTATINA (D.C.I.), comprimidos de 40 mg. Se administró una dosis de 80 mg/día desde 3-7 días antes de la intervención hasta los 4 meses tras la misma, fecha en que terminó el estudio.
- Grupo control: formado por un total de 32 pacientes, con tratamiento convencional con ATORVASTATINA (D.C.I.), comprimidos de 10 mg. Se administró una dosis de 10 mg/día desde 3-7 días antes de la intervención hasta los 4 meses tras la misma, fecha en que terminó el estudio.

La secuencia de aleatorización permaneció en todo momento oculta a los investigadores. Y el tratamiento a seguir en cada caso fue enmascarado por el servicio de Farmacia del hospital.

El tratamiento perioperatorio comenzó 3-7 días antes de la intervención y se mantuvo durante los 4 meses siguientes. Se determinó la reserva coronaria tras la cirugía (fase aguda) y a los 4 meses.

La duración del seguimiento y las pruebas que se llevaron a cabo son las mismas para todos los participantes del estudio, independientemente del grupo de tratamiento al que perteneciera. En el apartado siguiente se describe detalladamente el procedimiento del estudio.

2.3. DESARROLLO DEL ESTUDIO

Cuando los pacientes ingresaban en el hospital para la preparación preoperatoria y la intervención, el cirujano vascular valoraba si cumplían los criterios de inclusión en el estudio. A todos los candidatos se les realizaba una entrevista explicándoles el motivo del estudio y solicitando su consentimiento. Con el consentimiento firmado, y una vez asignados a un grupo de tratamiento, a cada sujeto se le realizaba las siguientes pruebas:

- Extracción de sangre para estudios analíticos de marcadores de inflamación.
- Ecocardiograma basal y medición del GIM (grosor íntimo medio). El ecocardiograma es una prueba que se realiza de forma rutinaria en todos los pacientes que se van a someter a revascularización cardíaca. También se recoge el GIM; esto no forma parte de la práctica habitual pero es un dato fácilmente de obtener con la realización del ecocardiograma y que no supone la realización de ninguna prueba adicional ni riesgo para el paciente.

Cuando se incluía un paciente en el estudio, el cardiólogo antes de la realización del ecocardiograma extraía varias muestras de sangre al paciente y las enviaba al laboratorio para su procesamiento y almacenamiento. Las muestras de sangre extraídas en este

momento (que llamaremos muestra 1, M1 ó basal) consistían en:

1. Tres muestras que se utilizaron para cuantificar los distintos marcadores de inflamación en el tipo de muestra correspondiente:

- Una muestra en un tubo con EDTA como anticoagulante (tapón morado), a partir del cual se obtenían dos alícuotas de plasma,
- Una muestra en un tubo con gel separador (tapón marrón), a partir del cual se obtiene 3 alícuotas de suero, y
- Una en un tubo con heparina de litio (tapon verde) como anticoagulante, a partir del cual se obtenían dos alícuotas de plasma.

Estas muestras se centrifugaban en frío, se trasvasaba el sobrenadante en 2 ó 3 alícuotas a criotubos y posteriormente se etiquetaban con un código y almacenaban en un congelador a -80°C hasta su posterior análisis. La idea inicial era analizar PCR-us, BNP, C3 y C4 a partir de las muestras de EDTA; y el resto de marcadores a partir de las muestras contenidas en el tubo con gel separador. Más adelante se describe el estudio preliminar realizado para verificar la posible utilización de otros tipos de muestra distintos al recomendado por el fabricante de los reactivos con los que se analizan.

2. Otras tres muestras de sangre, con las que se realizaban las pruebas rutinarias necesarias para la valoración del paciente, además de una muestra de orina:

- Una muestra en un tubo con EDTA como anticoagulante: se utiliza para la realización del hemograma en el autoanalizador Cell-Dyn 4000 (Abbott) del laboratorio de hematología,
- Una muestra en tubo con gel separador: utilizado para el estudio básico, hepático, de lípidos y CPK en el autoanalizador Aeroset (Abbott) del laboratorio de bioquímica, y
- Una muestra en tubo con citrato sódico: utilizado para la hemostasia en el autoanalizador BCS (Behring) en el laboratorio de hematología.
- Una muestra de orina donde se realiza el estudio básico de orina.

Estas muestras estaban identificadas con un código de barras según el procedimiento habitual, como sucede con cualquier muestra que llega y se procesa en el laboratorio.

El día de la operación, en la inducción anestésica (muestra 2, M2 ó preqx) y al terminar la intervención (muestra 3, M3 ó postqx), se realizaba una nueva extracción de sangre, que el cirujano responsable de la operación enviaba al laboratorio donde se procesaba y almacenaba. En este caso, sólo se extraían las tres muestras para su almacenamiento a -80°C (tubos con gel separador, EDTA y heparina de litio) y posterior análisis de los marcadores de inflamación. Asimismo, se registraban los datos de la intervención quirúrgica.

Durante la estancia en UVI y hospitalización subsiguiente se mantenía el tratamiento pautado por los servicios de anestesia, cardiovascular y cirugía cardíaca (antiagregantes, atorvastatina 80 o 10 mg según grupo, beta-bloqueantes, IECAS o ARA 2 si HTA), anotándose en el cuaderno de recogida de datos los tratamientos administrados, así como todos los eventos sucedidos durante la estancia en la UVI.

Al alta hospitalaria se les realizaba un ecocardiograma convencional, un ecocardiograma de estrés con dipiradamol y un estudio analítico (muestra 4, M4 ó alta). En concreto, se extraían nuevamente 6 muestras de sangre, las mismas que en el momento del ingreso hospitalario.

Entre los 21 días y el mes de la cirugía, se realizaba ecocardiograma convencional y un estudio analítico (muestra 5, M5 ó 1mes). Y a los 4 meses se repetía el estudio ecocardiográfico convencional y de estrés y se realizaba un nuevo estudio analítico (muestra 6 ó M6).

En ambos casos, el cardiólogo previa realización del ecocardiograma, extraía 5 tubos con muestras de sangre:

- Tres de ellos, eran centrifugados, alicuotados y guardados en criotubos en la nevera de -80°C junto al resto de muestras para el posterior análisis de los marcadores de inflamación: tubos con EDTA, gel separador y heparina de litio
- Dos, para análisis bioquímico y hemograma según el procedimiento clínico habitual: tubos con gel separador y EDTA.

ESQUEMA DEL ESTUDIO

	Ingreso	Cirugía	Alta UVI	Alta Hosp.	21 días	120 días
Datos paciente	X					
Datos cirugía		X				
Datos cardiológicos						
- Eco	X			X	X	X
- GIM	X					X
- R.C.					X	X
Datos analíticos						
- Marcadores de inflamación (3 tubos)	X	X	X	X	X	X
- Bioquímica ¹ (tubo con gel separador)	X			X	X	X
- Hemograma (tubo con EDTA)	X			X	X	X
- Hematostasia (tubo con citrato potásico)	X			X		
Eventos		X	X	X	X	X

1. Estudio básico, hepático, de lípidos, CPK.

Para evitar la pérdida de muestras durante el estudio, su envío al laboratorio se controló mediante aviso previo del cirujano o cardiólogo correspondiente al servicio de bioquímica.

El fabricante recomienda un tipo de muestra para el análisis de cada marcador:

- Suero o plasma (heparina de litio o EDTA) para PCR y complemento
- Plasma EDTA en tubo de plástico para BNP
- Plasma citrato sódico para dimero D

Para el resto de marcadores de inflamación recomiendan tanto suero como plasma EDTA.

En el estudio por cada paciente se recogieron varias alícuotas de diferentes tipos de muestra: 3 muestras de suero, 2 de plasma EDTA y 2 de plasma heparina de litio, para cada momento del estudio. De esta manera nos asegurábamos tener muestras suficientes en caso necesario de comprobaciones, repeticiones o cualquier otra circunstancia.

De forma preliminar, para valorar el movimiento de las concentraciones de los marcadores así como el espécimen adecuado para su determinación, decidimos utilizar las muestras de pacientes de un estudio previo de nuestro grupo realizado con pacientes de características similares e idéntico procedimiento de estudio.

Uno de los objetivos de este estudio era simplificar el procesamiento de las muestras mediante la utilización de una única muestra de plasma EDTA en tubo de plástico para el análisis de PCR ultrasensible (PCR), complemento (C3 y C4), BNP y dimero D. Se decide utilizar este tipo de muestra porque otro tipo de muestras como pueden ser el suero, plasma recogido con citrato o heparina no se recomiendan ni han sido validadas para BNP.

Con el resto de marcadores de inflamación se comprueba si se pueden utilizar indistintamente las muestras de plasma EDTA y suero para su análisis en caso de que, a pesar de contar con varias alícuotas, hubiera algún paciente con muestra insuficiente.

Esta parte del estudio preliminar se realizó con las muestras de 11 pacientes procedentes del estudio de cardiología de idénticas características. Y se analizaron las muestras de uno varios momentos del estudio.

Con los distintos tipos de muestra recogidos en estos pacientes se determinó si se podían utilizar indistintamente (suero y plasma) para analizar cada marcador de inflamación en caso necesario, comparándose:

- PCR-us en suero y plasma EDTA
- C3 y C4 en plasma EDTA y heparina de litio
- Dimero D en plasma EDTA, heparina de litio y citrato sódico
- Resto de marcadores de inflamación en suero y plasma EDTA

Los marcadores PCR-us, C3, C4 y dimero D se analizaron en el autoanalizador ARCHITEC CI8200 (Abbott diagnostics) mediante inmunoensayo. Y los marcadores restantes se analizaron mediante microarrays (sICAM-1, MMP-9, MPO, tPAI-1, IL-6, IL-10, sCD40L, IFN γ , MCP-1, TNF α , adiponectina.).

La estrategia seguida en el procedimiento de análisis de las muestras consistió en analizar al mismo tiempo aquellos marcadores que compartían la misma técnica analítica. De este modo, mediante la tecnología de arrays determinamos ICAM, adiponectina, MMP9, MPO, y tPAI (panel cardiovascular), por un lado, e IL6, IL10, CD40L, MCP1, IFN γ y TNF α (panel citocinas), por otro; y mediante inmunoensayo se analizaron PCR ultrasensible, C3, C4 y dimero D.

En otros 11 pacientes se estudió la evolución de las concentraciones plasmáticas de los diferentes marcadores a lo largo del estudio (en el momento basal, en el preoperatorio, postoperatorio, al mes y a los 4 meses de la operación). Con ello se valoró su utilidad como marcadores clínicos de inflamación. Con ello también se evaluaba la necesidad de analizar o no todos y cada uno de los marcadores inicialmente indicados, permitiéndonos adaptarnos a la disponibilidad de recursos materiales dado el elevado coste de cada uno. Además, sirvió para familiarizarnos con el manejo de la técnica de análisis, que como se decía en la introducción es muy innovadora.

Por diferentes motivos relacionados con el procedimiento de análisis, no todos los marcadores fueron analizados en los 11 pacientes en todos los casos. Y en el caso de ICAM y adiponectina, al cuestionarse su futuro empleo, el estudio se realizó en más pacientes.

Para el análisis de PCR, C3, C4, BNP y dimero D se emplearon muestras de plasma EDTA, y de suero para los marcadores analizados mediante microarrays.

2.4. VARIABLES E INSTRUMENTOS DE MEDIDA

DATOS BASALES Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Mediante entrevista clínica en la consulta con el cirujano vascular se registraron todos los datos de interés: historia, datos epidemiológicos y datos clínicos.

A. Datos epidemiológicos básicos y factores de riesgo cardiovascular

Edad, sexo, datos administrativos.

Hipertensión arterial se consideró presente si:

- Existía informe o anotación médica que refiriera que el paciente era hipertenso.
 - El paciente recibía tratamiento con agentes hipotensores que no es atribuido a otra situación patológica (ej. Alfa-bloqueantes en el caso de prostatismo, betabloqueantes, calcioantagonistas o cualquier otro fármaco en el caso de enfermedad coronaria previa, etc.).
 - El paciente tenía tensiones arteriales elevadas (sistólica mayor de 140 mm Hg o diastólica mayor de 90 mm Hg, presentes en más de dos ocasiones en cualquier momento pasado).
- También se consideró el tiempo desde que es hipertenso.

Dislipemia se consideró presente si:

- Existía informe o anotación médica que refiriera que el paciente tiene hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia.
 - El paciente recibía tratamiento con estatinas, resinas o fibratos.
 - El paciente aportaba alguna analítica previa donde el colesterol total fuera mayor de 200 mg/dl y/o los triglicéridos mayores de 200 mg/dl.
- Se consideró el tiempo desde que era dislipémico.

Diabetes Mellitus se consideró presente si:

- Existía informe o anotación médica que refiriera que el paciente presentaba diabetes.
 - El paciente recibía tratamiento con hipoglucemiantes orales y/o insulina.
 - El paciente aportaba alguna analítica previa donde la glucemia basal en ayunas era superior a 126 mg/dl sin que estuviera recibiendo antidiabéticos .
- Se consideró el tiempo desde que era diabético.

Tabaquismo:

- Fumador actual era considerado quien hubiera consumido cualquier tipo de tabaco en cualquier cantidad durante el último mes a la encuesta clínica.
- No fumador: incluía al ex - Fumador (aquel que hubiera abandonado el hábito en el último mes) y el que no ha fumado nunca.

Antecedentes de enfermedad coronaria: Se recogía cualquiera de las siguientes situaciones que se hubieran dado en el paciente:

- Angina. Clase funcional
- Insuficiencia cardiaca según criterios de la sociedad americana de cardiología (NYHA).
- Infarto de miocardio (IAM) previo: Antecedente de infarto en cara anterior o IAM en otra localización
- Revascularización previa.

Obesidad: se considera obeso quel paciente con un índice de masa corporal superior a 30.

Insuficiencia renal: disminución de la función renal, expresada por un filtrado glomerular (FG) o por un aclaramiento de creatinina estimados < 60 ml/min/1,73 m².

Escala de PARSONNET y EUROESCORE cirugía asociada: valoración de riesgo en cirugía cardíaca.

PARSONNET: Este sistema permite calcular la probabilidad de mortalidad preoperatoria. En la valoración del riesgo se incluye: sexo femenino, edad, insuficiencia cardíaca, EPOC, diabetes, fracción de eyección, hipertensión, enfermedad de tronco, obesidad mórbida, balón de contrapulsación preoperatorio, reintervención, una válvula (aórtica y mitral), válvula más cirugía de revascularización coronaria, situaciones especiales

Escala Parsonnet de valoración de riesgo preoperatorio en cirugía cardíaca

Factor de riesgo	PUNTAJÓN
Sexo femenino	6
Edad	2,5
	7
	11
Insuficiencia cardíaca	2,5
EPOC grave	6
Diabetes	3
Fracción de eyección	6,5
	8
Hipertensión	3
Enfermedad de tronco	2,5
Obesidad mórbida	1
Balón de contrapulsación preoperatorio	4
Reintervención	10
	20
Una válvula: Aórtica	0
Una válvula: mitral	4,5
Válvula más cirugía de revascularización coronaria	6
SITUACIONES ESPECIALES	
Shock cardiogénico (diuresis < 10 cc/h)	12
Endocarditis activa	6,5
Endocarditis tratada	0
Aneurisma ventricular izquierdo	1,5
Válvula tricúspide: cirugía programada	5
Dependencia de marcapasos	0
Infarto transmural en las primeras 48 horas	4
Defecto del septo ventricular agudo	12
Taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, muerte súbita abortada	1
Asma	1
PULMONARES	
Intubación orotraqueal preoperatoria	4
Púrpura trombocitopénica idiopática	12
Hipertensión pulmonar (presión media > 30)	11
HEPATORRENAL	
Cirrosis	12,5
Dependencia de diálisis	13,5
Fallo renal agudo o crónico	3,5
Aneurisma de aorta abdominal	0,5
VASCULAR	
Enfermedad carotídea (bilateral u oclusión del 100% unilateral)	2
Enfermedad vascular periférica grave	3,5
Rechazo a productos sanguíneos	11
MISCELÁNEA	
Enfermedad neurológica grave (ACVA, paraplejía, distrofia muscular, hemiparesia)	5
ACTP fallida	5,5
Abuso de sustancias	4,5

La escala pronóstica Parsonnet 95 se evalúa sumando el total de puntos asignados a cada uno de los items anteriormente señalados. Si no se cumple, se puntúa como cero. A cada

puntuación final del Parsonnet le corresponde una probabilidad determinada de mortalidad, con su intervalo de confianza, como se muestra en la tabla siguiente.

Puntuación total	10	20	25	30	35	40	45	50
Mortalidad (IC* %)	1 (0 – 2)	3 (2 – 5)	7 (5 – 10)	9 (7 – 18)	15 (10 – 25)	23 (12 – 40)	32 (18 – 58)	45 (25 – 85)

* IC: Intervalo de confianza al 95%.

Probabilidad de muerte según la Puntuación total del Parsonnet.

EUROSCORE: Este sistema identifica tres grupos de riesgo con una probabilidad de mortalidad; incluye 17 variables como factores relacionados al paciente (edad, sexo, EPOC, arteriopatía extra – cardíaca, disfunción neurológica, cirugía cardíaca previa, nivel de creatinina, endocarditis activa, estado preoperatorio crítico), factores cardíacos (angina inestable, fracción de eyección ventrículo izquierdo, infarto miocárdico reciente, hipertensión pulmonar), factores relacionados a la operación (emergencia, otras intervenciones de cirugía cardíaca mayor, cirugía de aorta torácica, cirugía post- infarto, ruptura septal).

Factores dependientes del paciente	Definición	Puntuación
Edad	Cada 5 años, o parte, desde los 60 años	1
Sexo	Femenino	1
Enfermedad pulmonar crónica	Utilización de broncodilatadores o corticoides (Crónico).	1
Arteriopatía extra-cardíaca	Uno o más de estas situaciones: claudicación, oclusión carotídea >50%, estenosis, intervención previa o prevista de aorta abdominal, arterias de MMII o carótidas	2
Disfunción neurológica	Enfermedad que afecta gravemente la ambulación o las actividades diarias.	2
Cirugía cardíaca previa	Con apertura de pericardio	3
Creatinina sérica	> 200 micromol/L	2
Endocarditis activa	En tratamiento con antibióticos por endocarditis en el tiempo de la cirugía.	3
Estado preoperatorio crítico	Una o más circunstancias: taquicardia ventricular, fibrilación, muerte súbita recuperada, masaje cardíaco previo a la intervención, necesidad de ventilación preoperatoria, soporte inotrópico, balón de contrapulsación intraaórtico, o fallo renal preoperatorio (anuria u oliguria < 10 ml/h)	3
Factores cardio-dependientes	Definición	Puntuación
Angina inestable	Que requiere tratamiento con nitratos i.v. antes de la intervención	2
Disfunción ventricular izquierda	Moderada (LVEF 30-50%)	1
Infarto miocárdico reciente	Bajo (LVEF < 30%)	3
Hipertensión pulmonar	(< 90 días)	2
Factores relacionados con la cirugía	Presión sistólica > 60 mmHg	2
Factores relacionados con la cirugía	Definición	Puntuación
Urgencia	Traslado al hospital de referencia durante el día anterior a la fecha de intervención	2
Otro procedimiento aislado CABG	Otro procedimiento de cirugía mayor cardíaca o añadido a la CABG	2
Cirugía de aorta torácica	Por patología de la aorta ascendente, cayado o descendente	3
Ruptura septal post infarto		4

A continuación expresamos la tabla en la que se definen tres niveles de riesgo en función de los porcentajes de mortalidad real, observada y prevista, según las bases de datos de 13.302 pacientes analizados de cirugía cardíaca para el diseño del Euroscore, presentado en el 12th Annual Meeting of the European Association for Cardiothoracic Surgery, en Bruselas en septiembre de 1998.

Grupos de riesgo de acuerdo a la escala Euroscore.

Grupo	Puntos	Mortalidad Esperada
Bajo riesgo	0-2	< 2%
Riesgo intermedio	3-5	< 5%
Alto riesgo	≥ 6	> 10%

Grado funcional

Clasificación funcional NYHA

I Paciente con enfermedad cardíaca, sin limitaciones de actividad física.

II Paciente con enfermedad, con leve limitación de actividad física ordinaria, fatiga, palpitaciones, o dolor angina.

III Paciente con enfermedad cardíaca, con marcada limitación de actividad física, menos de la actividad física ordinaria, causa fatiga, palpitaciones o dolor angina.

IV Paciente con enfermedad cardíaca, con inhabilidad para caminar y actividad física. Síntomas de insuficiencia cardíaca, angina.

Cirugía previa

B. Tratamientos farmacológicos

Toda la medicación tomada por el paciente en los últimos tres meses se registraba en el cuaderno de recogida de datos, con especial interés en aquellos fármacos que podían tener influencia en la función endotelial o en el proceso inflamatorio como:

- Estatinas
- IECAS, ARA 2
- Betabloqueantes, Calcioantagonistas, Nitritos
- AAS, Clopidogrel, Sintrom

Se registraron especialmente si habían tomado alguna estatina, tipo, tiempo de tratamiento hasta la intervención y dosis de la misma.

Tratamientos concomitantes

Durante la estancia en UVI y hospitalización subsiguiente siguieron el tratamiento pautado por los servicios de anestesia cardiovascular y cirugía cardíaca. Se anotaron en el cuaderno de recogida de datos los tratamientos administrados.

Al alta continuaban con el tratamiento óptimo, que incluía antiagregantes, atorvastatina 80 o 10 mg según grupo, beta-bloqueantes, IECAS o ARA 2 si HTA, y otra medicación que el clínico considerara necesaria. Se registró en el CRD. No se podía tomar ningún fármaco que presentara interacción con atorvastatina según ficha técnica.

C. Datos angiográficos de su enfermedad coronaria.

- Localización de la lesión en la descendente anterior o DA (la división de los segmentos arteriales utilizada es la definida por American Heart Association): proximal, media, distal
- Número de lesiones de la DA
- Bajo gasto
- Severidad de la lesión en la descendente anterior valorada como el porcentaje de reducción de la luz arterial, siendo la oclusión total el 100%: % obstrucción DA.
- Existencia de lesiones superiores al 50% en otras coronarias a parte de la DA: % obstrucción tronco, circunfleja (CX), coronaria derecha (CD).
- Calidad del vaso distal que va a condicionar el funcionamiento del injerto. Se considera buen vaso distal aquel con diámetro igual o superior a 2 mm.

Los tres últimos parámetros se determinaron por dos observadores expertos independientes mediante análisis visual. En caso de discrepancias se empleaba un compás manual (la película se proyectaba y magnificaba en una pantalla, realizando la calibración con las

dimensiones conocidas del catéter, los diámetros mínimo y máximo se medían ajustando el compás a los bordes arteriales determinados visualmente).

D. Datos quirúrgicos

Ante la posible influencia de las siguientes situaciones en los resultados obtenidos, se tuvo en cuenta:

- Empleo o no de circulación extracorpórea, así como duración de la misma
- Tiempo de isquemia,
- nº de bypass,
- Revascularización completa o incompleta
- Tiempo de intubación

INSTRUMENTOS DE VALORACIÓN CLÍNICA Y EVALUACIÓN

Los siguientes criterios de valoración no se aplicaron a los pacientes incluidos en el estudio preliminar.

A. Parámetros bioquímicos

En las muestras almacenadas a -80°C , tras descongelarse y centrifugarse, se realizaron los siguientes análisis:

- A partir de plasma (recogido del tubo morado con EDTA tripotásico)
 - o Marcadores de inflamación clásicos: PCR ultrasensible (PCR) y complemento (C3 y C4)
 - o Péptido natriurético tipo B (BNP) y dímero D

La determinación de estos parámetros se realiza por inmunoanálisis en el sistema Architect 8200 (Abbott).

- A partir de suero (recogido del tubo marrón con gel separador)
 - o Citocinas: Interleucina 6 y 10 (IL-6, IL-10), IFN γ (IFN), TNF- α (TNF).
 - o Marcadores de disfunción endotelial: sICAM-1 (ICAM) y MCP-1.
 - o Marcadores de activación monocito-macrófago: MPO, MMP-9.
 - o Marcadores de activación de plaquetas: sCD40L (CD40L).
 - o Marcadores de estado protrombótico: tPAI-1 (PAI1).
 - o Adiponectina.

La determinación de estos parámetros se realizó mediante el empleo de arrays líquidos (tecnología xMAP). Esta tecnología posibilita la cuantificación simultánea de un panel constituido por 21 factores relacionados con la respuesta inflamatoria, 6 factores relacionados con el endotelio y 8 metaloproteinasas. De los cuales seleccionamos únicamente los parámetros citados.

Los detalles de los procedimientos analíticos se describen en la pág 47 punto 3 de la introducción.

La selección de estos marcadores estaba justificada por las limitaciones técnicas de la tecnología empleada en lo concerniente a la disponibilidad de marcadores a determinar así como por su elevado coste. Por este motivo los parámetros finalmente elegidos y analizados son los que se mencionaban anteriormente (TABLA 2).

TABLA 2: Marcadores inflamatorios.

	Célula	Marcador	Otros
Disfunción ENDOTELIAL	Endotelial	ICAM, MCP1, IL6	
INFLAMACIÓN	Linfocito	IFN	
	Monocito-macrófago	IL6, IL10, TNF, IFN	
	Hepatocito	PCR, C3, C4	
	Adipocitos	Adiponectina	
PROTEOLISIS	Monocito-macrófago	MMP9, MPO	PAPP-A
TROMBOSIS	Plaqueta	CD40L	P-selectina
	Endotelial, hepatocito	tPAI	Fibrinógeno Dimero D

Como se puede comprobar, se seleccionaron uno o varios marcadores implicados en cada una de las fases del proceso inflamatorio que tiene lugar durante la aterosclerosis.

A excepción de la PCR-ultrasensible, complemento, BNP y dimero D, el resto de estos marcadores no se utilizan en la práctica clínica, no existiendo valores de referencia para ellos.

ICAM tiene un papel importante en la adhesión entre la célula endotelial y los leucocitos.

Las citocinas son polipéptidos o proteínas segregados por células no endocrinas – endotelios, fibroblastos, leucocitos – que se producen como respuesta a una agresión a un tejido, y causan la respuesta inflamatoria. Comprenden las interleucinas, interferones, factores de necrosis tumoral y factores estimulantes de colonias.

- **MCP-1** es la principal encargada del reclutamiento de monocitos a los tejidos en los que hay respuesta inflamatoria activa, como es la lesión aterosclerótica.

Las concentraciones plasmáticas de MCP-1 se han asociado con diferentes factores de riesgo cardiovascular, así como con un mayor riesgo de sufrir un evento cardiovascular en el futuro.

- La **IL-6** induce la diferenciación terminal de los linfocitos B, el crecimiento y la diferenciación citotóxica de linfocitos T, y estimula la producción normal de células sanguíneas. La IL-6 es un regulador importante de la síntesis hepática de proteínas de fase aguda.

Los valores de IL-6 circulante son predictivos de enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca e ictus, y predictores independientes de mortalidad.

- La **IL-10** es uno de los principales inhibidores de la síntesis de citocinas, disminuye la función de los macrófagos e inhibe la producción de citocinas proinflamatorias.

Una disminución sérica de la IL-10 es marcador de inestabilidad de la placa y es además de mal pronóstico en comparación con pacientes con enfermedad cardiovascular. En definitiva, es un marcador protector de la enfermedad coronaria aguda.

- Las acciones del **TNF** están favorecidas por IFN-g. Actúa como mediador en la inflamación, activación linfocitaria y maduración hematopoyética, constituye un pirógeno endógeno en los síndromes febriles y es uno más de los “reactantes de fase aguda”.

Es un marcador pronóstico de la enfermedad cardiovascular.

- El **IFN-g** es un potente activador de macrófagos, estimula neutrófilos y linfocitos B e induce la síntesis de IL-1 y TNF. El IFN-g también regula la producción de varios componentes del complemento y algunas proteínas de fase aguda, ya sea mediante efectos directos sobre los hepatocitos y macrófagos o mediante la inducción de otras moléculas, y regula la síntesis y actividad de otras citocinas, sobre todo IL-1, IL-2 y TNF.

Las proteínas **PCR**, y **C3 y C4** del complemento suelen encontrarse elevadas juntamente con otras proteínas conocidas como proteínas de fase aguda, durante una inflamación crónica o aguda. Todas estas proteínas volverán a niveles normales una vez se haya resuelto el trastorno subyacente.

- La determinación de **PCR ultrasensible** se utiliza para predecir el riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular. La concentración aumentada de PCR sólo indica que hay una inflamación más grave de lo normal, pero no refleja la localización de la inflamación.

Los valores más elevados de PCR son indicativos de mayor riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular y los valores más bajos indican menor riesgo. La AHA/CDC definió los siguientes grupos de riesgo:

- Bajo riesgo: valores inferiores a 1,0 mg/L
- Riesgo medio: 1,0 a 3,0 mg/L
- Alto riesgo: valores superiores a 3,0 mg/L

- La determinación de **C3 y C4** mide la cantidad o la función (actividad) de estas proteínas del complemento en la sangre para conocer si el sistema inmune está funcionando correctamente.

Actúan como mediadoras de la respuesta inflamatoria, especialmente en la destrucción de sustancias extrañas como bacterias y virus. Son, también, proteínas de fase aguda que aumentan rápidamente su concentración en sangre en procesos inflamatorios y enfermedades autoinmunes.

Los valores normales del complemento en población sana son:

- Niveles de C3:
 - ✓ hombres: 88 a 252 mg/dL
 - ✓ mujeres: 88 a 206 mg/dL
- Niveles de C4:
 - ✓ hombres: 12 a 72 mg/dL
 - ✓ mujeres: 13 a 75 mg/dL

La **adiponectina** tiene actividad insulinosensibilizante o antidiabética, antiinflamatoria y antiaterogénica, pudiendo ser útil en la prevención y evolución de la enfermedad vascular. Disminuye la expresión de moléculas de adhesión en las células del endotelio, inhibe la transformación de macrófagos en células espumosas e inhibe la proliferación, migración de células musculares lisa), reduce la producción de citocinas por los macrófagos, estimula la síntesis de mediadores antiinflamatorios como IL1), e inhibe la actividad de las metaloproteinasas.

Sus niveles se encuentran disminuídos en estados asociados con resistencia insulínica, tal como obesidad, diabetes tipo 2 y síndrome metabólico. Las concentraciones de adiponectina también se encuentran reducidas en la enfermedad coronaria.

Los marcadores de activación plaquetaria y del estado protrombótico son uno de los detonantes de la reacción inflamatoria tras la cirugía, estando además relacionados con las

microembolias cerebrales. Como reflejo del estado protrombótico se pueden medir marcadores de formación de fibrina (Fibrinopéptido A y B, Fibrina, Complejos trombina-ATIII, Fragmento 1.2 de la protrombina), marcadores de la degradación de fibrina y actividad fibrinolítica (t-PA, PAI-1 y PDFs (productos de degradación del fibrinógeno), Dímero-D) o el fibrinógeno.

- Las metaloproteinasas (MMPs) degradan el colágeno de la placa de ateroma. Las concentraciones de **MMP-9** están elevadas en pacientes con diversas afecciones cardiovasculares (aterosclerosis carotídea y síndrome coronario agudo) y son predictoras de mortalidad cardiovascular. En el corazón, estas sustancias participan en la inestabilidad de la placa, en la remodelación vascular y ventricular tras enfermedad cardíaca.

- La **mieloperoxidasa (MPO)** interviene en la formación de las células espumosas de las placas ateroscleróticas. Junto con las metaloproteinasas, degradan el colágeno del ateroma, lo que provoca su erosión o ruptura. Es por esto que la MPO se ha propuesto como un marcador de inestabilidad de la placa, aun en enfermedades no estrictamente cardíacas (infecciosas, inflamatorias, neoplásicas). De modo que su especificidad es relativa.

La mieloperoxidasa plasmática se eleva en sujetos con arterioesclerosis y es índice de inestabilidad de la placa. En el infarto miocárdico agudo tiene una sensibilidad similar a la de la creatinina MB, pero se eleva antes que ésta y que la troponina T. Además tiene capacidad predictiva de complicaciones graves al cabo de uno y seis meses en enfermos que han sufrido un infarto de miocardio.

- La molécula CD40, está presente en circulación sanguínea de forma soluble (**sCD40**), deriva de la activación de plaquetas y tiene actividad biológica que puede activar una reacción inflamatoria en las células del endotelio vascular, secreción de citocinas y quimiocinas. Por lo tanto, algunos investigadores sugieren la determinación en sangre periférica de sCD40L como un marcador de riesgo de enfermedad cardiovascular. En el contexto de un SCA, el CD40L ligado a la membrana y el sCD40L (soluble) interactúan con la molécula de receptor de CD40 provocando la liberación de la matriz de MMPs con la subsiguiente desestabilización de la placa.

Mieloperoxidasa, MPP9 y el ligando CD40 se han asociado con un aumento de mortalidad y aparición de ECV; sin embargo, se necesitan más estudios para establecer definitivamente su valor en la estratificación de riesgo cardiovascular (RCV).

- El **PAI** es una glicoproteína que pertenece a la familia de los inhibidores de proteasas serínicas. Es el principal inhibidor fisiológico de los activadores tipo t-PA y u-PA y juega un importante papel en la regulación de la fibrinólisis. Es sintetizado por células endoteliales y hepatocitos; está presente en los gránulos alfa de las plaquetas (90%) y en el plasma (10%).

Es otro factor a tener en cuenta en los procesos de coagulación y reparación tisular subsiguientes a toda lesión endotelial como la producida por la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP). Por una parte, este péptido inhibe los procesos de fibrinólisis y, por tanto, favorece la formación del trombo, lo que permite caracterizarlo como uno de los promotores potenciales de reestenosis post-ACTP, ya que sus niveles de expresión aumentan tras la realización de este procedimiento.

Se encuentra elevado en pacientes con angina inestable, en los procesos inflamatorios, infecciones, tumores malignos, sepsis y período postoperatorio por tratarse de un reactante de fase aguda.

El valor de referencia: 4-43 ng/mL.

El **dímero D** es uno de los productos de degradación de la fibrina. Tiene un valor predictivo negativo superior al 90%. Esto significa que un resultado negativo es excluyente de la activación de la coagulación y consecuentemente de fibrinólisis.

Este marcador se utiliza para evaluar la activación fibrinolítica en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, pacientes que han sufrido infarto de miocardio, angina inestable o coagulación intravascular diseminada; y para el diagnóstico de eventos tromboembólicos.

Un análisis de Dímero-D positivo indica la presencia de una concentración anormalmente elevada de productos de degradación de la fibrina en el organismo. Está indicando al médico que ha existido una formación y destrucción significativa de trombos (coágulos) en el organismo, pero no informa sobre el lugar donde está aconteciendo ni la causa. Una concentración elevada de Dímero-D puede deberse a un tromboembolismo venoso o a una CID pero también a intervenciones quirúrgicas recientes, traumatismos o infecciones.

Valor de referencia: inferior a 100 ng/ml. Valores aumentados son indicativos de infarto de miocardio agudo y tromboembolismo; y valores superiores a 500 ng/ml sugieren fuertemente coagulación intravascular diseminada. (Métodos cuantitativos).

Los niveles de **BNP** permiten diferenciar la insuficiencia cardíaca de otras patologías como las enfermedades pulmonares. Valores de BNP más altos de lo normal sugieren que el paciente está en insuficiencia cardíaca y estas concentraciones en la sangre están relacionadas con la gravedad de la insuficiencia cardíaca. Los valores elevados de BNP pueden asociarse también a un peor pronóstico del paciente.

Una concentración de BNP de hasta 100pg/mL permite descartar IC

Con concentraciones de 100-500 se debe valorar AP y clínica.

Concentraciones de BNP>500 son diagnósticas de IC.

Los péptidos natriuréticos son liberados por los cardiomiocitos en respuesta a un aumento de tensión de las fibras miocárdicas, tanto auriculares (péptido natriurético auricular [ANP]) como ventriculares (péptido natriurético de tipo B [BNP] y fragmento amino-terminal del BNP [NT-proBNP]). Estos péptidos tienen un papel fundamental en el remodelado cardiovascular, la homeostasis y la respuesta a la isquemia, por lo que su valor pronóstico se ha explorado en la totalidad del continuo cardiovascular. En la población general, la concentración plasmática de BNP y de NT-proBNP se relaciona directamente con la mortalidad y los eventos cardiovasculares (IAM, angina, fibrilación auricular, ICC y ACV).

Su elevación se asocia a diversas alteraciones cardíacas estructurales asintomáticas y al desarrollo de ICC⁴³. En ICC, además de su valor diagnóstico, ambos péptidos se relacionan directamente con la clase funcional de la NYHA, días de hospitalización, respuesta al tratamiento y mortalidad. En el SCA, sus concentraciones reflejan el daño isquémico e identifican a los pacientes con un elevado riesgo de mortalidad y ECV.

B. Estudio cardiológico

B1.- Ecocardiograma normal

Se realizaba un ecocardiograma al ingreso, al alta, al mes y a los 4 meses, empleando en todos los estudios el mismo equipo (ATL HDI 5000) con una sonda de 2-4 mHz y el mismo observador o ecocardiografista experto. Esto fue así al comienzo del estudio, después se analizó sólo el eco de después de la cirugía y el de los 4 meses.

Se determinaban los diámetros de cavidades, **fracción de eyección** por Simpson biplano, análisis de motilidad segmentaria en una segmentación de 16 segmentos, **índice de motilidad regional** (IMR) global y el IMR de los segmentos dependientes de la descendente anterior.

La **fracción de eyección** es la relación entre el volumen de eyección y el volumen diastólico, es decir, es el porcentaje del volumen diastólico que es eyectado en cada sístole. Este índice es relativamente constante en condiciones fisiológicas y se altera en forma significativa en condiciones de fallo miocárdico. Consideramos patológico una fracción de eyección inferior a 55%.

En la práctica clínica para la cuantificación de la contractilidad regional se utiliza el **índice de motilidad regional** (IMR). Se clasifica cada segmento de acuerdo a la motilidad y el engrosamiento sistólico, con una puntuación que varía de 1 a 4: 1 para la contractilidad normal, 2 hipocinesia, 3 acinesia y 4 discinesia. El IMR se obtiene al sumar las puntuaciones y dividir entre el número de segmentos visualizados. De esta forma se obtiene un parámetro que es independiente de la clasificación segmentaria utilizada y del número de segmentos estudiados. Este índice es una medida fácil de obtener en la que se integran la extensión y la severidad de la isquemia. Se consideró patológico un IMR superior a 1.

Se utilizó el mismo equipo ecocardiográfico con una sonda de 12 MHz para medir el **grosor intromedial carotídeo (GIM)** en la carótida común entre la bifurcación y un centímetro proximal a la misma. Determinándose el promedio de al menos 5 determinaciones. El GIM refleja el grado de severidad de la enfermedad aterosclerótica a nivel general, considerándose normal un GIM por debajo de 0,08mm.

Otros datos cardiológicos que se estudian y recogen son: volumen telediastólico, volumen telesistólico, frecuencia cardíaca, tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica. A excepción de los dos primeros, el resto se registran sólo para monitorizar al paciente durante la prueba y no se analizan sus valores

Volumen telediastólico: el volumen de sangre presente en el ventrículo izquierdo al final de la diástole, justo antes del siguiente latido. En reposo, unos 65-75 mlxm², pero aumenta con la edad. Durante el ejercicio, aumenta en las personas de mayor edad, sobre todo en los hombres a partir de los 40 años.

Valores de volumen telediastólico ventricular superior a 75ml/m² son patológicos.

Volumen telesistólico: cantidad de sangre que queda en el corazón al final del latido o sístole. En reposo, unos 25mLxm², pero aumenta con la edad hasta los 70 años más o menos. Durante el ejercicio disminuye, pero no tanto en las personas mayores como en las más jóvenes.

Se considera valor patológico, un valor del volumen telesistólico superior a 25ml/m².

B.2.- Ecocardiograma de estrés: ESTUDIO DE LA RESERVA CORONARIA.

La ecocardiografía de estrés supone la utilización de los ultrasonidos como técnica de imagen que se asocia a una situación de sobrecarga (ejercicio físico o fármacos), permitiendo objetivar las consecuencias de la isquemia miocárdica, habitualmente comprobando una anomalía regional de la función sistólica, pero también una disfunción global sistólica o regional y/o global diastólica.

Se determinaba la existencia de mejoría de la reserva coronaria (RC) en pacientes con protección perioperatoria (tratamiento con estatinas a altas dosis) tras la cirugía (fase

aguda) y a los 4 meses (fase crónica) de la intervención quirúrgica, es decir, en el perioperatorio y en el postoperatorio precoz.

Todos los estudios de RC eran realizados por el mismo investigador, que desconocía el tratamiento de los pacientes.

Se realizaba con un equipo ATL HDI 5000 (Phillips, USA). Con una sonda de 2-4 MHz y en decúbito lateral izquierdo, se localizaba la ventana donde mejor se obtenía un registro del plano de 4 cámaras apical anotando a qué distancia de la pared se encontraba el surco interventricular. Desde el mismo punto se comenzaba el estudio con una sonda 4-7 MHz analizando a una profundidad menor de 6 cms, de manera que se registraba el ápex de ambos ventrículos. En esta proyección se aprecia el triángulo graso del surco interventricular por donde discurre la DA. En este plano se comenzaba el estudio con Doppler Color con una FRP de 2000Hz y con el área color centrada en el surco interventricular. Si se conseguía ver un flujo diastólico se ampliaba la imagen centrada en el surco con el Zoom de alta resolución. La DA se aprecia como una pequeña estructura circular de color rojo de aparición en diástole. Una vez identificada se giraba el transductor en dirección antihoraria para buscar un plano longitudinal donde se registraba 1-2 cm de la DA. Se intentaba conseguir la mejor alineación del Doppler pulsado con el flujo de la DA, no se corrigen las determinaciones del Doppler pulsado por el ángulo entre ambos ejes.

En el estudio con Doppler pulsado se realizaban las siguientes determinaciones: velocidad pico diastólica y sistólica, VTI diastólica y sistólica, VTI total, relación VTI diastólica/ VTI total. Se utilizaba la medida promedio de tres determinaciones. Para la realización del estudio de la reserva coronaria se aconsejaba permanecer en ayunas 3 horas antes y que los pacientes no ingirieran café, té ni bebidas que contuvieran cafeína o cola durante las 24 horas previas al examen, ya que su contenido en xantinas podía limitar la acción del dipiridamol. A continuación se explicaba al paciente el procedimiento y los objetivos de la prueba. Se colocaba una vía venosa periférica y se monitorizaba el electrocardiograma de 12 derivaciones. Se registraba un trazado en situación basal y a continuación cada minuto se tomaba la tensión arterial antes del inicio de la prueba y a cada minuto durante ésta. Se localizaba la porción distal de la DA como se ha explicado previamente y manteniendo fijo el transductor se comenzaba la administración de dipiridamol por vía endovenosa a dosis de 0.84 mg/kg durante 6 minutos (0.14 mg/kg/min). Finalizada la infusión se determinaba la velocidad pico diastólica.

La reserva coronaria es el cociente entre la velocidad pico diastólica tras vasodilatación máxima y la velocidad pico diastólica basal, o dicho de otra manera, el cociente entre el flujo de la descendente anterior tras dipiridamol IV y el flujo antes de la infusión del dipiridamol. Se considera patológica una reserva coronaria inferior a 2.

Tras la administración de dipiridamol solo se analiza la RC. La tensión arterial y frecuencia cardíaca se registran para monitorizar al paciente durante la prueba y no se analizan sus valores.

C. Seguimiento clínico de los eventos clínicos postoperatorios

En el seguimiento de los pacientes se recogían a partir de la historia clínica cualquier acontecimiento que tuviera lugar fuera o dentro de las visitas programadas.

- Días de estancia en UVI y días de estancia hospitalaria.

- Reingreso en UVI
- Reintervenciones por sangrado.
- IAM perioperatorios
- Infección herida, mediastinitis
- Complicaciones pulmonares, renales, neurológicas, vasculares.
- Mortalidad

Todos los eventos en el postoperatorio fueron sometidos a discusión entre los miembros participantes en el estudio. Se consideró como complicación cualquier evento o empeoramiento no esperado en el postoperatorio.

2.5. RECOGIDA DE DATOS

En la siguiente tabla (TABLA 3) se resume el procedimiento de recogida de datos:

TABLA 3: Recogida de datos

	Ingreso	Cirugía	Alta UVI	Alta Hosp.	21 días	120 días
Datos paciente¹	X					
Datos cirugía²		X				
Datos cardiológicos						
- Eco	X			X	X	X
- GIM				X		X
- R.C.				X		X
Datos analíticos³	X	X	X	X	X	X
Eventos⁴		X	X	X	X	X

¹ Datos epidemiológicos básicos y factores de riesgo cardiovascular, tratamiento farmacológico y datos angiográficos. Apartados A a C de Datos Basales y FRCV (2.4).

² Datos quirúrgicos. Apartado D de Datos Basales y FRCV (2.4).

³ Datos apartado A de Instrumentos de Valoración (2.4).

⁴ Datos apartado C de Instrumentos de Valoración (2.4)

Archivo de la documentación

Existe un archivo de documentación para todos los datos, que se conservará íntegro en papel y en soporte electrónico durante 15 años tras la finalización del estudio. Este archivo contiene los siguientes elementos:

1. Aprobación por el CEIC del protocolo y de la hoja de consentimiento informado.
2. Copia del impreso de consentimiento por escrito, y del protocolo aprobados con cualquier enmienda si procede.
3. Cualquier correspondencia relativa al estudio con el promotor durante el transcurso del mismo.
4. Cualquier correspondencia con el CEIC.
5. Lista de miembros del CEIC que aprobó el protocolo del estudio.
6. Aceptación firmada del protocolo.
7. *Curriculum vitae* del investigador principal y de los otros investigadores que forman el equipo investigador.
8. Registro de firmas de los miembros del equipo investigador.
9. Comunicaciones de acontecimientos adversos graves.
10. Contrato entre el promotor y el equipo investigador.

11. Lista de identidad de los voluntarios.

12. Copias de los CRD.

La documentación será archivada siguiendo los procedimientos normalizados de trabajo (PNTs) de la unidad de ensayos clínicos.

Control de calidad. Monitorización

Se mantuvo un control de calidad que garantizaba la exactitud y rigor científico de los datos obtenidos, manteniendo condiciones de homogeneidad de la recogida de información y cumpliendo con los estándares habituales para la recogida de datos.

Manteniendo los criterios de control de calidad en la recogida de información, el equipo investigador coordinado por el Dr. Moya se reunía periódicamente para valorar el desarrollo del estudio y el cumplimiento del protocolo.

2.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó con el asesoramiento del Servicio de Estadística del Hospital Ramón y Cajal y la Unidad de Investigación de Álava.

Los resultados de la evolución de las concentraciones para cada marcador se interpretaron mediante la representación gráfica tanto para cada paciente de forma individual, como de los valores medios de todos ellos.

La correlación entre los distintos tipos de muestras se estudió mediante el coeficiente de correlación de Spearman, el método gráfico de Bland Altman y el coeficiente de correlación intraclase. Se considera una correlación buena cuando los valores de los coeficientes de Spearman y de correlación intraclase son superiores a 0,9; siendo inaceptable analíticamente valores inferiores.

La descripción general de la muestra de pacientes se realizó mediante la frecuencia absoluta y relativa para las variables categóricas (sexo, diabetes, hipertensión, dislipemia, obesidad, fumador, insuficiencia renal, infarto de miocardio, cirugía y tratamientos previos) y mediante la media y la desviación estándar ó mediana y rango intercuartilico para las variables continuas (edad, euroscore, número de lesiones, % de obstrucción del tronco, descendente anterior y circunfleja), según correspondiera.

Se evaluó la comparabilidad inicial de ambos grupos de tratamiento, basándonos en su relevancia clínica y sin aplicación de pruebas de contraste de hipótesis.

La descripción de los diferentes cambios que la cirugía de revascularización miocárdica produce en las concentraciones de estos marcadores en los pacientes tratados con atorvastatinas a altas y bajas dosis, se realizó gráficamente.

La comparación de las concentraciones medias de los distintos marcadores entre uno y otro grupo de tratamiento se realizó mediante la U de Mann-Whitney. Para la comparación de las concentraciones medias de los marcadores en distintos momentos dentro de un mismo grupo se empleó el test de Wilcoxon.

Se realizó un análisis de medidas repetidas mediante modelos mixtos para estudiar el efecto que tenía el tratamiento con atorvastatina sobre cada uno de los marcadores de inflamación a lo largo del estudio. Para ello se tomó como variable dependiente cada uno de los marcadores y como variables independientes, el momento de estudio, el tratamiento correspondiente y la interacción entre el momento del estudio y el tratamiento, ajustando el

modelo por aquellas variables que en la comparación inicial de los grupos aparecieran desequilibradas.

Por otro lado, se analizó la relación entre el tratamiento con estatinas a distintas dosis y los indicadores cardiológicos. Mediante ANCOVA se comparó el cambio de la determinación a los 4 meses y tras la cirugía del índice de motilidad regional, reserva coronaria, volumen telediastólico y telesistólico, fracción de eyección y grosor íntimo medio entre ambos grupos de tratamiento.

La relación entre los marcadores de inflamación y la reserva coronaria al mes y a los 4 meses se estudia mediante la correlación de Spearman. Análogamente se procedió con el resto de variables cardiológicas (fracción de eyección, IMR, volumen telediastólico y telesistólico).

Finalmente, se estudia la relación entre el tratamiento con estatinas a distintas dosis y los indicadores clínicos. Mediante la U de Mann-Whitney se compara la estancia hospitalaria y en UVI (días), nº de reintervenciones y de infartos perioperatorios. Mientras que la asociación del tratamiento con estatinas a altas dosis y complicaciones, IAM perioperatorio, muerte y reintervención se estudió mediante la prueba de Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher según correspondiese de acuerdo con el cumplimiento de los criterios de aplicación.

Todos los contrastes se realizaron de forma bilateral y el grado de significación exigido fue $p < 0,05$. Todo el análisis estadístico se elaboró con el programa IBM SPSS para Windows v.19.

Resultados

OBJETIVO 1:

Determinar la utilidad de los distintos marcadores de inflamación como marcadores clínicos a partir de la cinética de sus concentraciones a lo largo del estudio y establecer qué tipo de muestra es la más eficiente para analizarlos.

1. Cinética de los marcadores de inflamación.
2. Tipo de muestra para el análisis de los marcadores de inflamación.

1. TIPO DE MUESTRA PARA EL ANÁLISIS DE LOS MARCADORES DE INFLAMACIÓN

En la siguiente tabla se presentan las principales características del grupo de pacientes del estudio preliminar y del estudio definitivo:

	Estudio Piloto (n=22)	Estudio definitivo (n=52)
Sexo (Hombre)	111 (84,7%)	47 (90,4%)
Edad	65,0±10,0	64,1±9,2
Diabetes	35 (27,8%)	19 (36,5%)
Hipertensión	73 (57,9%)	30 (57,7 %)
Dislipemia	75 (59,5%)	17 (32,7%)
Infarto de miocardio	51 (41,5%)	12 (54,5%)
Cirugía previa	4 (3,2%)	--
Grado funcional NYHA 3 ó 4	14 (17,9%)	6 (11,5%)
EUROSCORE	3,7±2,5	3,0±3,1
Obstrucción DA >75%	98 (79,0%)	37 (71,2%)
% obstrucción medio DA	85,2±23,4	78,1±31,2
Fracción de eyección	63,2±15,5	65,2±11,1
GIM (mm)	0,11±0,11	0,10±0,02

Los pacientes seleccionados cumplían los mismos criterios de inclusión y exclusión y presentaban idénticas características iniciales.

A continuación se muestran los resultados correspondientes al estudio de validación de las determinaciones de los distintos marcadores en los distintos tipos de muestra recogidos.

Se observó una buena correlación de las concentraciones de PCR, C4, dimero D, IL6, IL10, y TNFalfa, entre los diferentes tipos de muestras analizados, con coeficientes de correlación de Spearman y de correlación intraclase próximos a 1. La correlación para C3, IFN, MCP1 e ICAM es moderada, con coeficientes entre 0,6 y 0,8. Y en el resto de marcadores (MMP9, MPO y tPAI) la correlación fue pobre, con coeficientes de correlación inferior a 0,5.

Las concentraciones de dimero D, IL6, IL10, IFN y TNF fueron superiores en plasma EDTA que en el tipo de muestra con que se comparó en cada caso; y menores para el resto de marcadores. Además, las diferencias de PCR, MCP1 y MPO encontradas fueron tanto mayores cuanto mayor era la concentración. Y en el caso del dimero D mayores cuanto menor era la concentración del marcador.

En las próximas páginas (apartados 1.1 a 1.4) se exponen estos resultados de forma detallada.

En algunos casos no concide la diferencia de medias con la calculada por el método de altman porque hay algún valor que falta en alguna de las muestras.

1.1. PCR

La mediana de la concentración de PCR en suero de las 30 muestras analizadas fue de 0,56 mg/dL y el rango intercuartílico 0,20 a 6,63. En plasma EDTA, la mediana y rango intercuartílico era de 0,51 mg/dL y 0,19 a 6,33, respectivamente.

Las concentraciones de PCR medidas en suero y en plasma EDTA estaban linealmente correlacionadas, con un valor del coeficiente de correlación de 0,998 ($p < 0,001$) (FIGURA 18A).

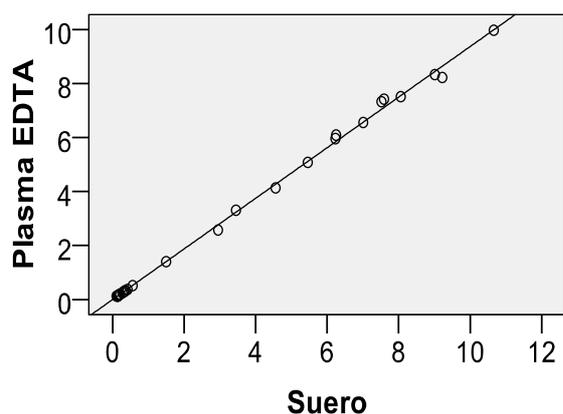
El coeficiente de correlación intraclase obtenido de 0,997 (con un intervalo de confianza del 95% de 0,994 a 0,999).

En la FIGURA 16B se representa la concordancia entre ambos tipos de muestra según el método de Bland Altman. La línea roja representa la media de las diferencias y las azules los límites de confianza del 95% para esa diferencia (límite de concordancia). La diferencia de concentración media de PCR entre suero y plasma EDTA en las 30 muestras analizadas fue de 0,20 mg/dL (IC95% -0.105 a 0.295). Por tanto, la concentración media de PCR en plasma EDTA era 0,20 mg/dL inferior al suero. Además, a concentraciones más altas estas diferencias eran de mayor magnitud.

FIGURA 16

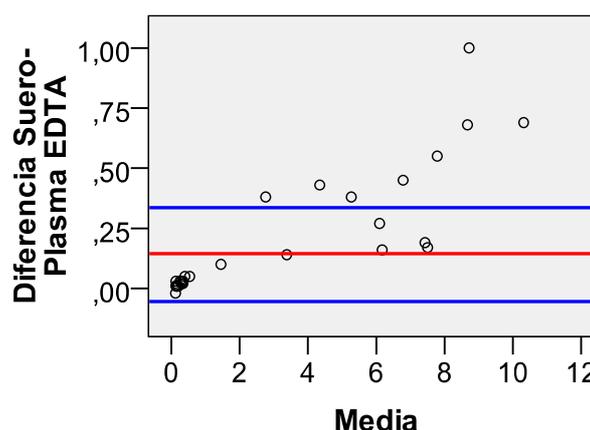
PCR (mg/L)

A. Correlación entre la concentración de PCR plasmática y sérica.



Existía una buena aproximación de tipo lineal entre las concentraciones de PCR plasmáticas y séricas.

B. Representación gráfica de Bland Altman. Diferencias de concentración de PCR entre suero y plasma EDTA.



La mitad de las mediciones concordaron (diferencia igual a cero). En la otra mitad, la concentración en plasma estaba infraestimada. Además las diferencias aumentaban a valores más altos de concentración de PCR.

1.2. COMPLEMENTO

La concentración media de C3 y C4 en plasma EDTA en las 12 muestras analizadas fue 1,10 y 0,18 g/L con una desviación típica de 0,14 y 0,11; y en plasma heparina de litio de $1,18 \pm 0,14$ y $0,22 \pm 0,012$ g/L, respectivamente.

Las concentraciones en suero y plasma de C3 y C4 estaban linealmente correlacionadas, con unos valores del coeficiente de correlación de Pearson de 0,612 ($p = 0,045$) y 0,927 ($p < 0,001$) (FIGURA 16A).

El coeficiente de correlación intraclassa obtenido para C3 fue 0,854 (IC95%=0,548 a 0,959) y para C4 de 0,973 (IC95%=0,904 a 0,993).

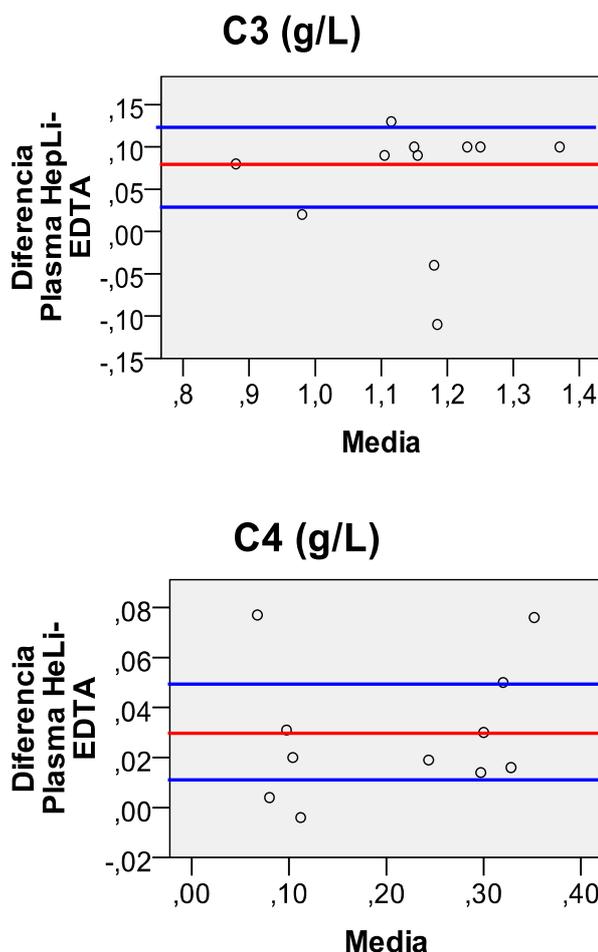
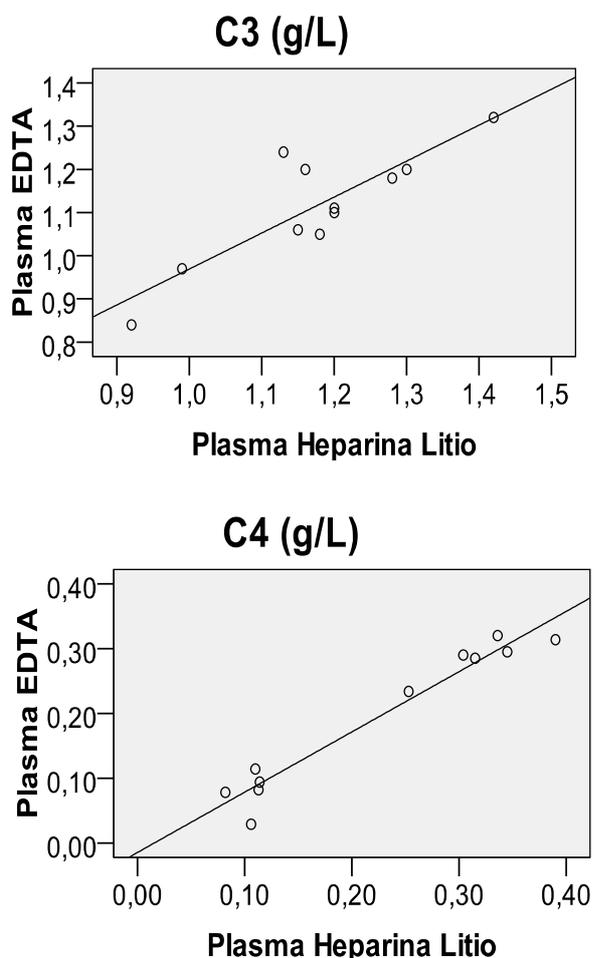
La diferencia de concentración media de C3 y C4 entre las muestras que llevaban como anticoagulante heparina de litio y las que llevaban EDTA, fue de 0,06 g/L y 0,03 g/L respectivamente (límite del intervalo de concordancia IC95% 0,014 a 0,106 y 0,013 a 0,047). Es decir, la concentración media de C3 y C4 en las muestras de plasma con EDTA como anticoagulante era 0,06 g/L y 0,03 g/L menor que en las muestras con heparina de litio.

En el gráfico de Bland Altman (FIGURA 17B) se observa que la mayoría de las determinaciones estaban dentro de los límites de concordancia.

FIGURA 17

A. Correlación de las concentraciones de C3 y C4 entre plasma-heparina de litio y plasma EDTA.

B. Representación gráfica de Bland Altman. Diferencias de concentración de C3 y C4 entre plasma heparina de litio y plasma EDTA.



1.3. DIMERO D

La concentración media de dimero D en las 24 muestras de plasma EDTA, heparina de litio y citrato sódico fue de 930 ± 393 , 884 ± 515 y 840 ± 486 ng/mL, respectivamente.

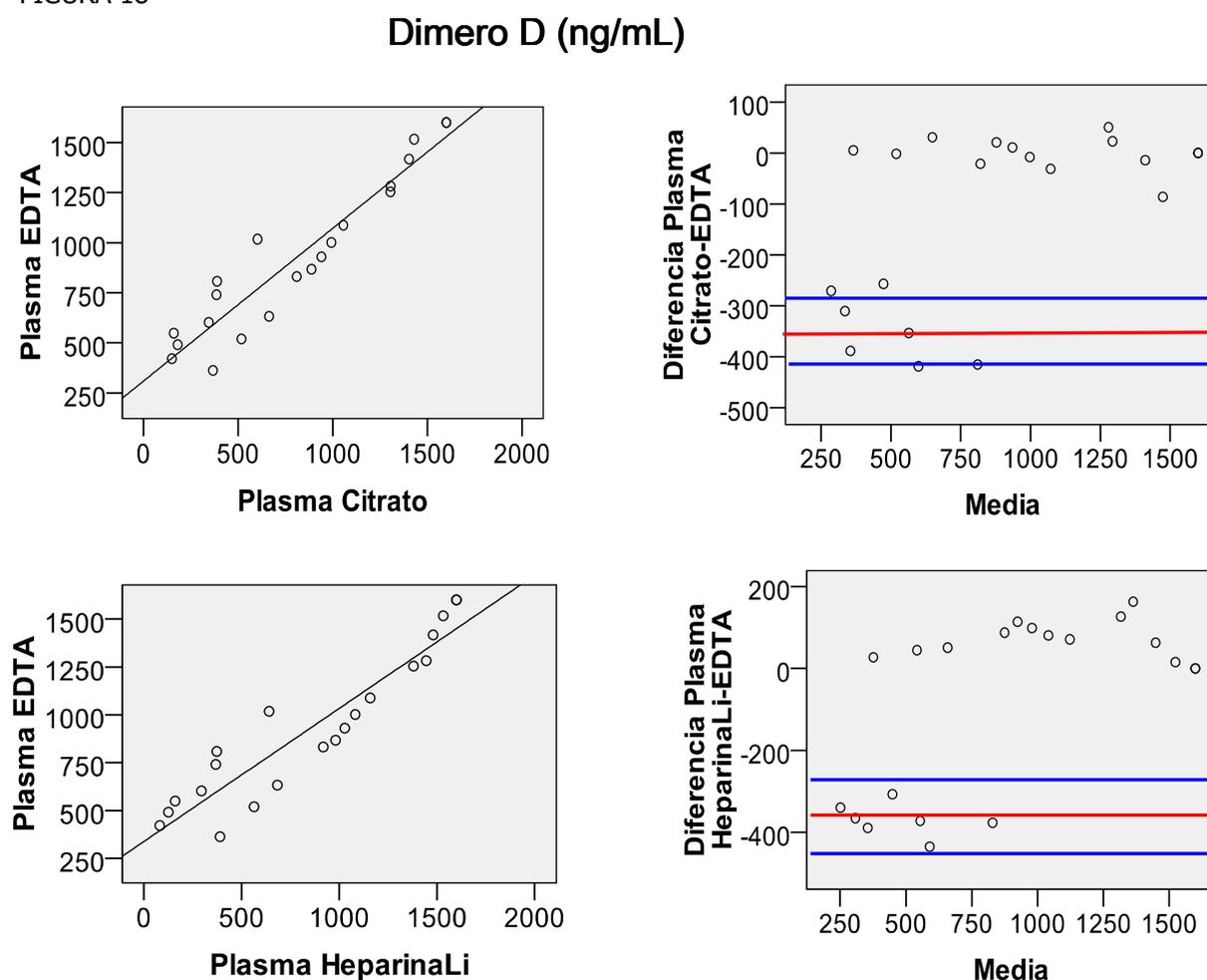
Las concentraciones en plasma EDTA y plasma heparina y citrato estaban linealmente correlacionadas, con unos valores del coeficiente de correlación de 0,923 para el primer caso (EDTA y heparina) y 0,940 para el segundo (EDTA y citrato) ($p < 0,001$ en ambos casos) (FIGURA 17A).

El coeficiente de correlación intraclassa obtenido fue 0,893 (IC95% 0,754 a 0,955) y 0,925 (0,824 a 0,969).

La diferencia de concentración media de dimero D entre las muestras que llevaban como anticoagulante heparina de litio y las que llevaban EDTA, fue de $-78,26$ mg/L (IC95% $-166,26$ a $9,74$). Y la diferencia de concentración media entre las muestras con citrato y EDTA fue $-116,01$ (IC95% $-186,18$ a $-45,84$). De modo que la concentración media de dimero D en las muestras de plasma con EDTA como anticoagulante era superior que en las muestras con heparina y citrato (78 y 118 mg/L más, respectivamente).

En los gráficos de Bland Altman (FIGURA 18B), muy pocos puntos se incluyen dentro de los límites de concordancia. Además se observa que a concentraciones bajas la diferencia era mayor en EDTA, y a concentraciones altas lo era en heparina de litio y citrato.

FIGURA 18



1.4. MARCADORES ANALIZADOS MEDIANTE ARRAYS

En la siguiente tabla (TABLA 4) se resumen los resultados del estudio de correlación para los marcadores citados.

TABLA 4: Correlación entre las muestras de suero y plasma EDTA

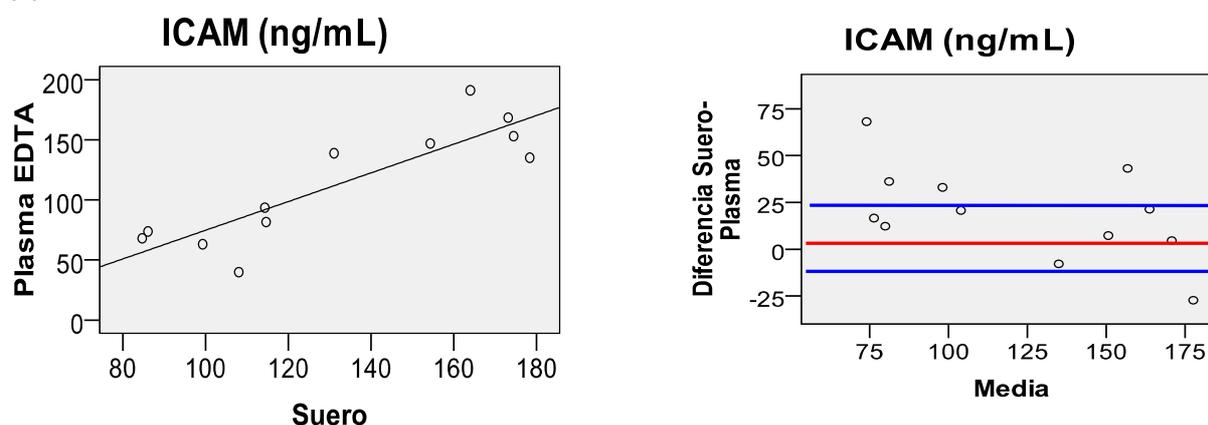
	SUERO	PLASMA	coef. Corr Spearman (p)	CCI (IC95%)	Dif. media
	Media±sd	Media±sd			
ICAM (ng/mL)	131,9±35,4	112,8±48,5±	0,797 (0,002)	0,830 (0,512 a 0,948)	19
MCP1 (pg/mL)	338,4±315,9	180,3±166,1	0,697 (0,025)	0,700 (0,169 a 0,916)	164
IL6 (pg/mL)	107,6±91,1	119,2±148,1	0,992 (<0,001)	0,879 (0,588 a 0,969)	-18
IL10 (pg/mL)	1052,2±1893,2	1226,9±1849,8	0,879 (0,001)	0,978 (0,915 a 0,995)	-58
TNFalfa (pg/mL)	14,6±20,0	9,4±11,3	0,986 (<0,001)	0,726 (0,220 a 0,924)	-3
IFN (pg/mL)	43,5±56,5	32,6±10,7	0,661 (0,038)	0,672 (0,117 a 0,907)	-11
MMP9 (ng/mL)	318,4±123,3	134,2±148,9	0,168 (0,002)	0,346 (-0,256 a -0,755)	184
MPO (ng/mL)	151,2±73,1	55,7±93,3	-0,091 (0,778)	0,444 (-0,144 a -0,801)	95
tPAI (ng/mL)	47,9±20,2	25,2±18,6	-0,007 (0,983)	0,146 (-0,443 a -0,647)	23
CD40L (pg/mL)	10000	4104,4±3573,3	--	--	5895

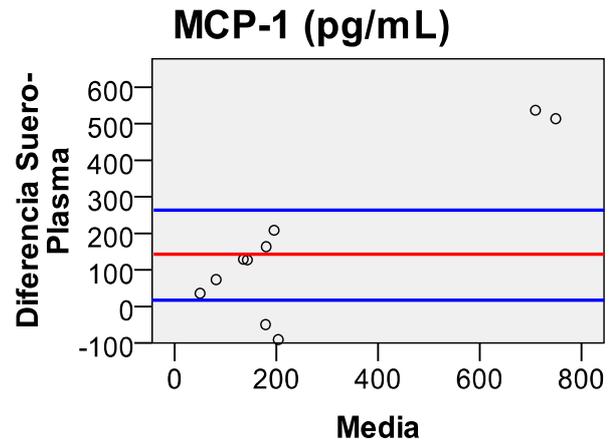
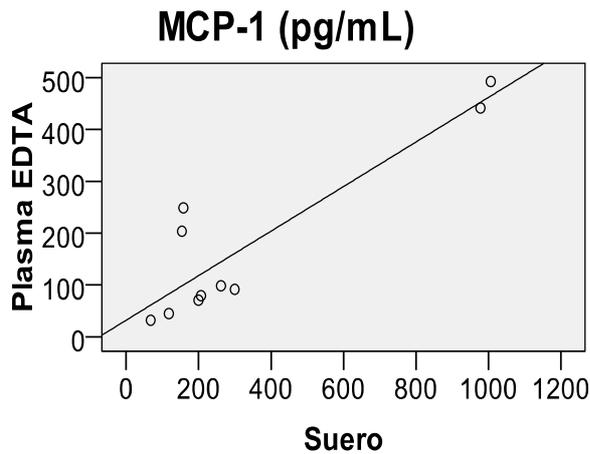
Los coeficientes de correlación obtenidos indicaban una asociación fuerte en el caso de IL6, IL-10, TNFalfa e ICAM, con coeficientes de correlación superiores a 0,8 (0,922; 0,879; 0,986; 0,797); moderada para IFN y MCP1, con coeficientes de 0,661 y 0,697 respectivamente; y débil para el caso de MMP9, MPO y tPAI (0,168; 0,091 y 0,007). En la FIGURAS 21A se puede observar gráficamente.

El coeficiente de correlación intraclase indicaba que el grado de acuerdo era bueno (>0,7) para todos los marcadores excepto para MMP9, MPO y tPAI.

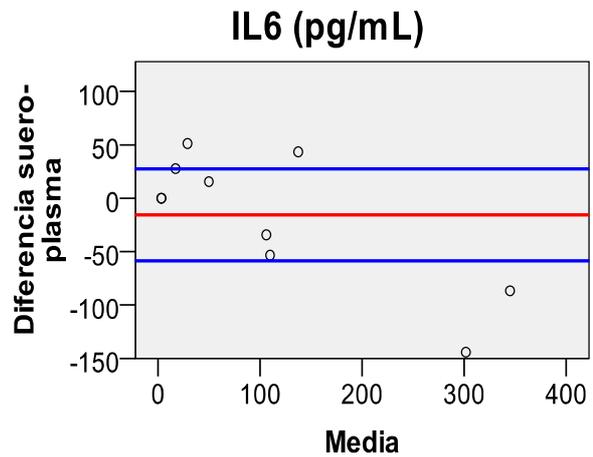
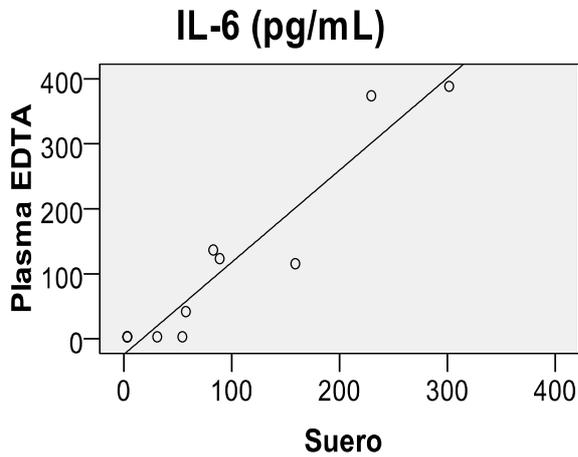
IL6, IL10, TNF e IFN presentaban concentraciones en plasma EDTA superiores a las de suero, mientras que con el resto de marcadores sucedía lo contrario. En los gráficos de Bland Altman (FIGURA 19B) se puede observar esta sobreestimación de las concentraciones de IL6, IL10, IFN y TNF alfa en plasma EDTA y la infraestimación de ICAM, MCP1, CD40L, MMP9, MPO, tPAI. Además, las diferencias de concentración entre suero y plasma para estos 4 últimos MCP1, MMP9 y CD40L eran muy grandes.

FIGURA 19: Correlación de las concentraciones plasmáticas y séricas de los marcadores analizados mediante arrays. Y representación gráfica de Bland Altman. Diferencias de concentración entre suero y plasma EDTA

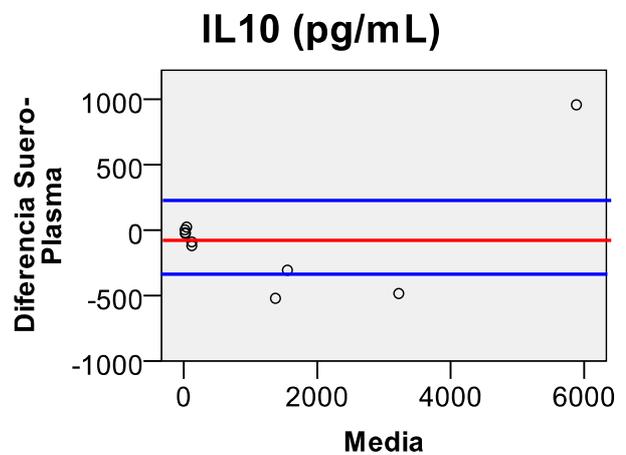
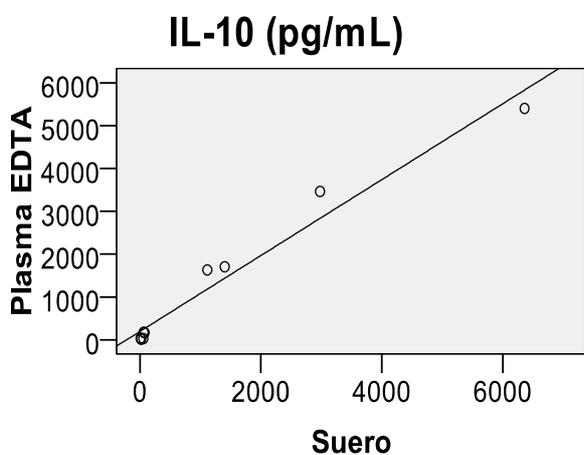




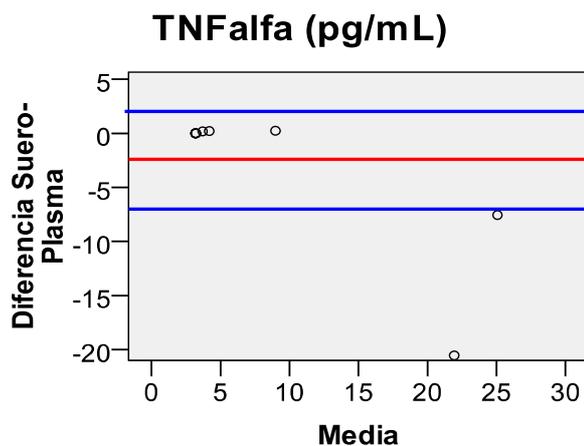
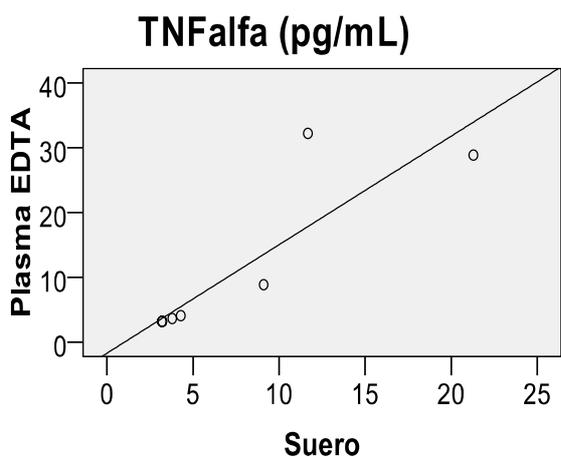
A medida que aumenta la concentración de MCP1, también aumentan sus diferencias de concentración entre suero y plasma.



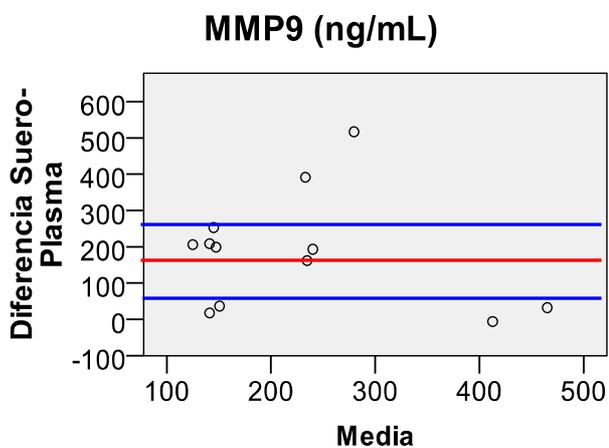
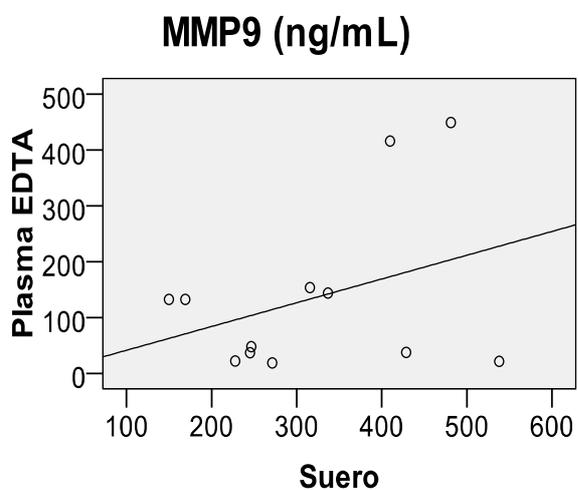
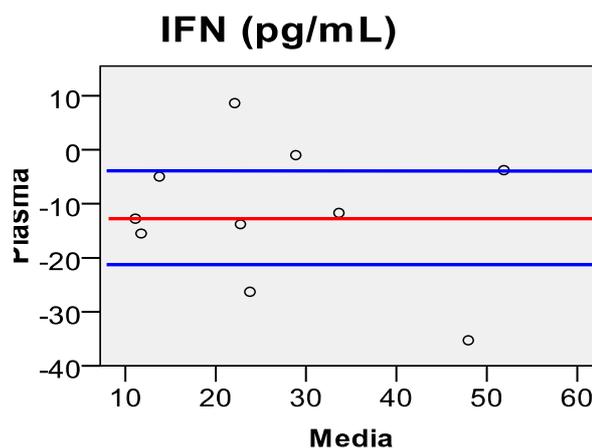
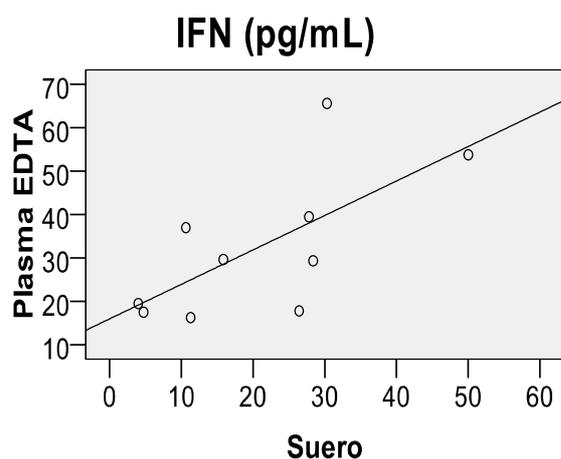
Los puntos se distribuyen de forma aleatoria a uno y otro lado del valor correspondiente a la diferencia 0 entre medias, lo que significa que no hay error sistemático.

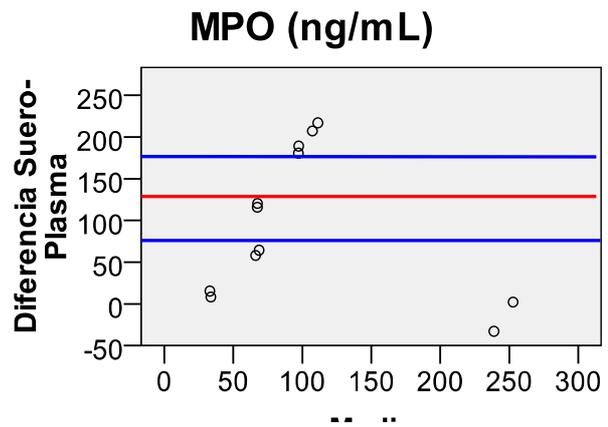
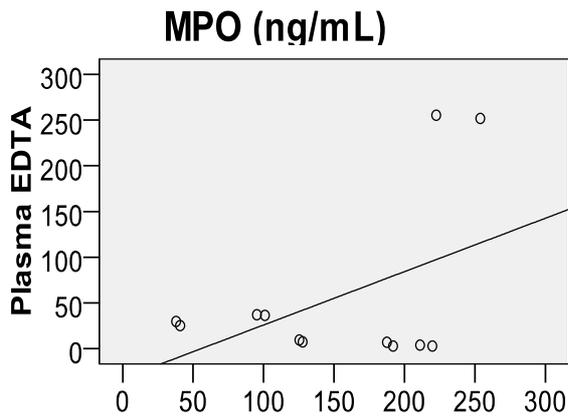


Se observa una sobreestimación en la concentración plasmática de IL10 respecto a la sérica.

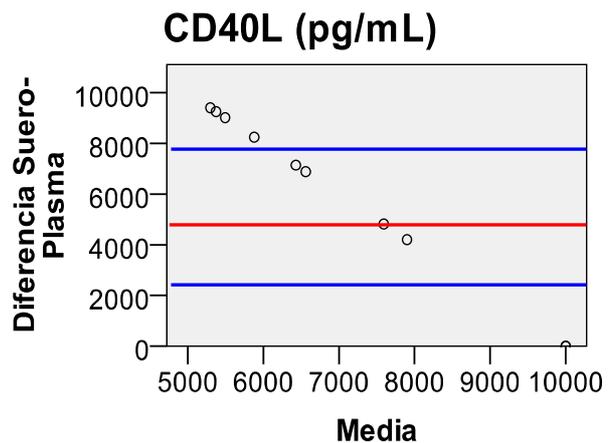
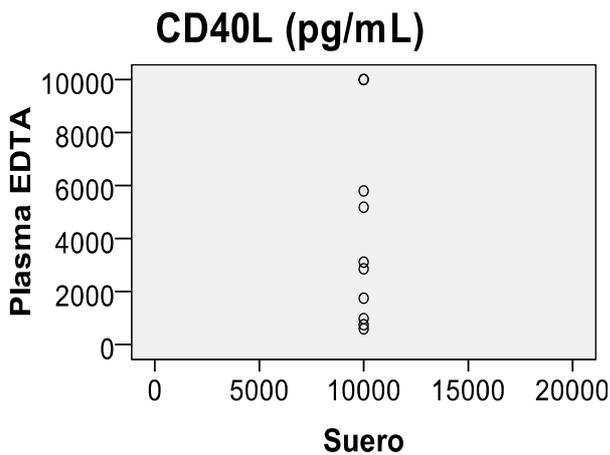
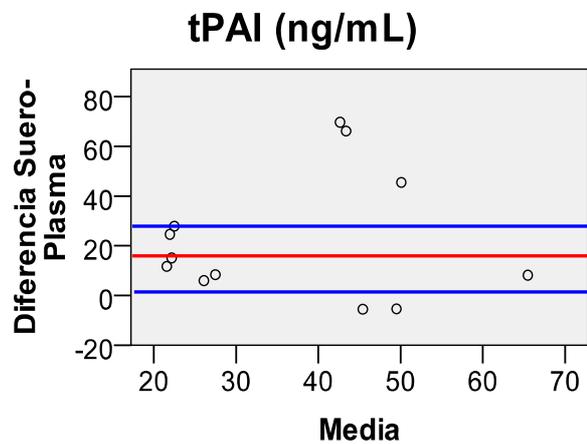
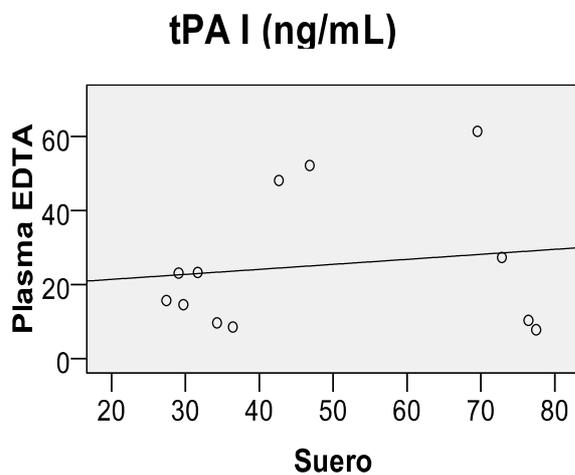


La diferencia de concentración entre ambas muestras es prácticamente nula en todos los casos salvo en 2.





A medida que aumenta la concentración de MPO, también aumentan sus diferencias de concentración entre suero y plasma.



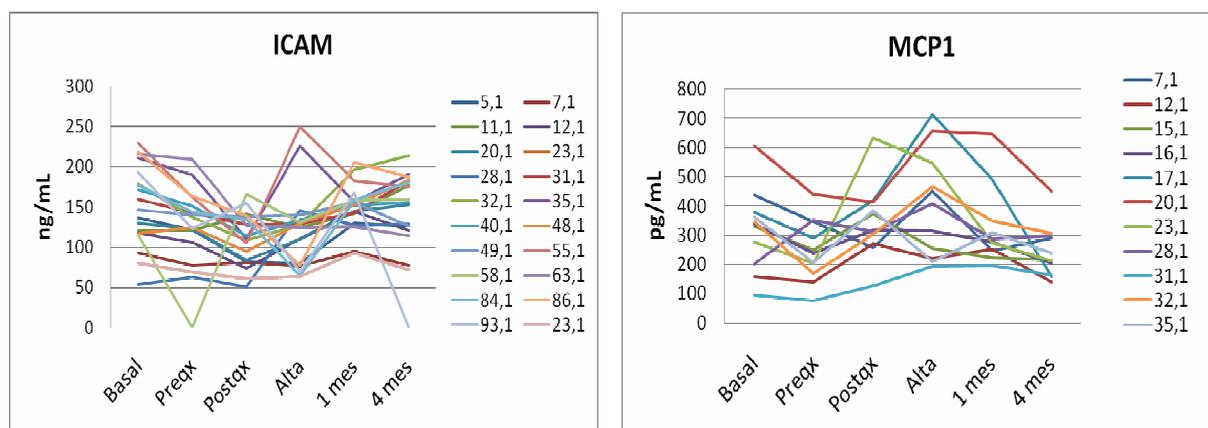
Cuando se analiza CD40L en la mayoría de casos se alcanza el límite de detección máximo de la técnica (10000mg/mL), de modo que su representación gráfica a lo largo del estudio sería una recta paralela al eje de las X. En las muestras de suero encontramos más frecuentemente este valor de concentración, motivo también por el que la representación de la concentración plasmática sérica respecto a la plasmática tiene la apariencia que muestra la figura.

2. CINÉTICA DE LOS MARCADORES DE INFLAMACIÓN

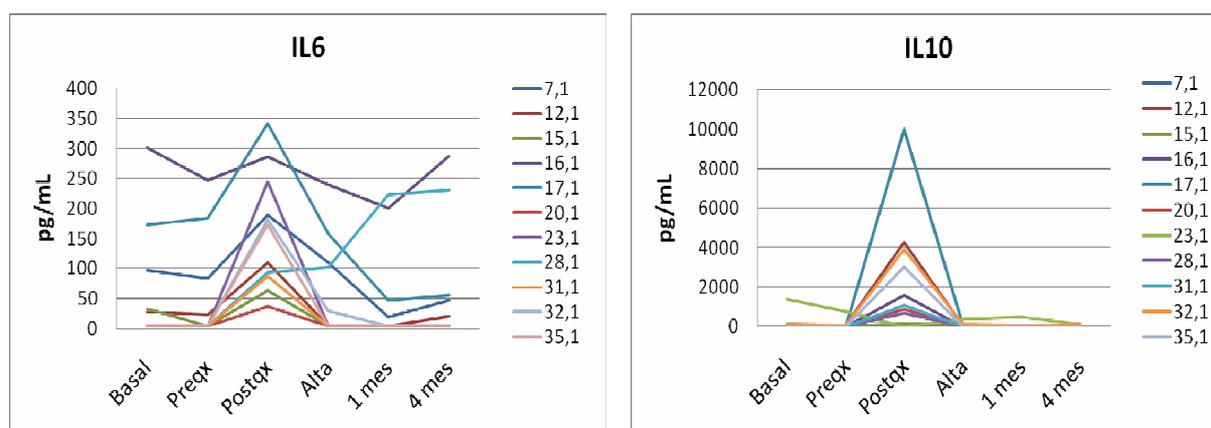
A continuación se muestra el perfil evolutivo de las concentraciones sanguíneas de los distintos marcadores llevado a cabo en 11 pacientes (FIGURAS 20 y 21) en el momento basal, preoperatorio y postoperatorio, al mes y a los 4 meses de la cirugía.

Todos los marcadores estudiados experimentaron algún cambio de concentración aparente en alguno de los momentos estudiados a excepción de ICAM. Las concentraciones de MCP1, PCR, adiponectina, MMP9, MPO, tPAI y BNP se elevaban bruscamente en el momento del alta, mientras que las de IL6, IL10 y dimero D (aunque con muy pocos casos) se elevaban más precozmente (tras la cirugía). Por otra parte, las de C3 y CD40L disminuían tras la cirugía, mientras que la de C4 disminuía al alta. Finalmente, las concentraciones de IFN y TNF que aparentemente no tenían un claro patrón de variación cuando se analizaban las concentraciones de cada paciente por separado (FIGURA 20), cuando se hace globalmente con el valor de la media (FIGURA 21), se observaba un pequeño aumento al alta.

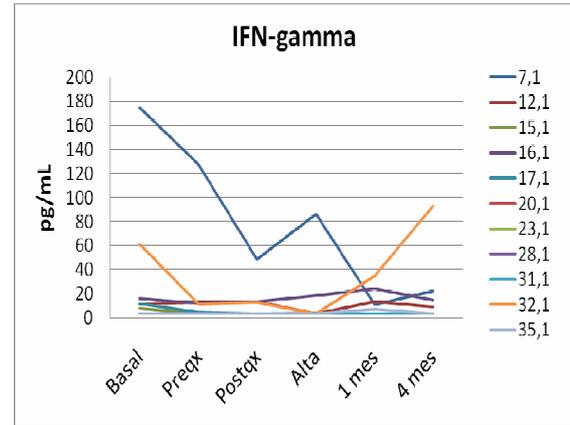
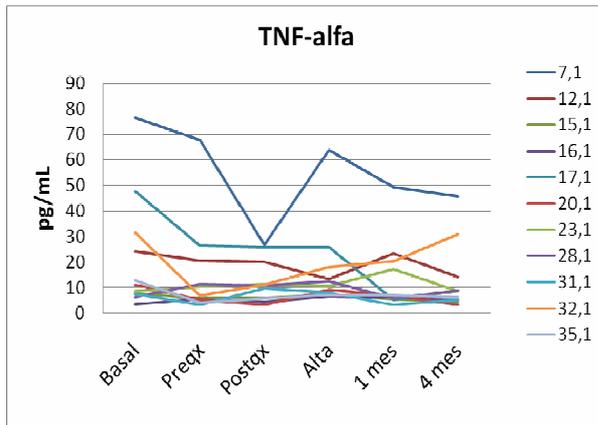
FIGURA 20: Concentraciones plasmáticas de los distintos marcadores en 12 pacientes en el momento basal, preoperatorio, postoperatorio, al alta hospitalaria, al mes y a los 4 meses de la operación.



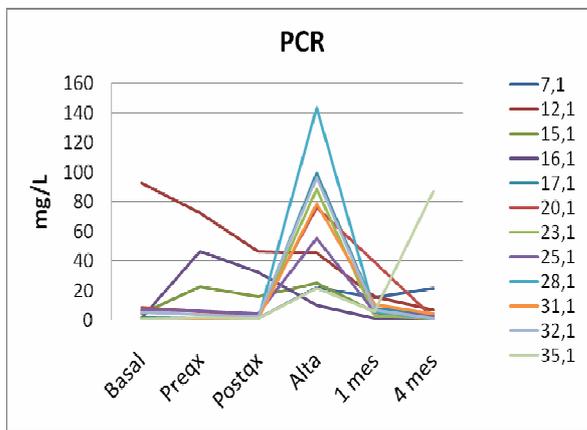
Las concentraciones de ICAM se modificaban de forma variable en unos pacientes y en otros. Mientras que la concentración de MCP1 se elevaba en el momento del alta en la mayoría de casos.



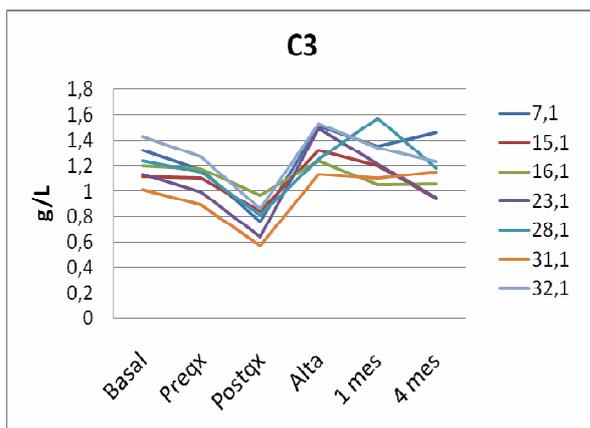
Las concentraciones de IL6 e IL10 se elevaban bruscamente en el postoperatorio, con valores de concentración de IL10 superiores a IL6. Se observaban pequeñas oscilaciones entre el momento basal y el preoperatorio, y a partir de éste momento aumentaban alcanzando un pico. Después de la operación y hasta el alta, descendían a niveles basales. Se producían pequeñas fluctuaciones de concentración, disminuyendo ligeramente hasta el primer mes, y aumentando ligeramente hasta el cuarto mes. Las concentraciones finales en la mayoría de los casos eran inferiores a las iniciales.



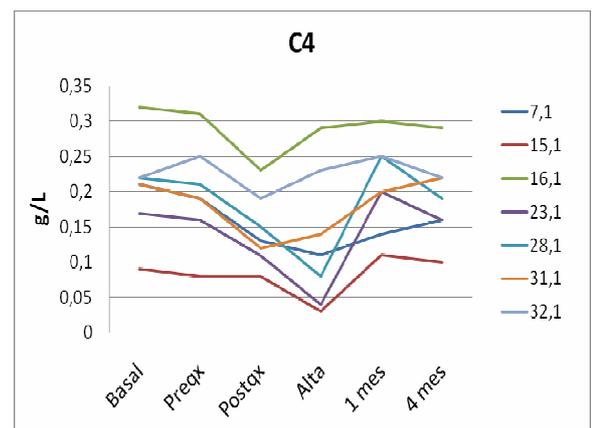
Las variaciones de las concentraciones de IFN y TNFalfa no seguían el mismo o similar comportamiento en todos los pacientes, y además, la mayoría de los casos estaban sujetos a pequeños cambios de concentración.



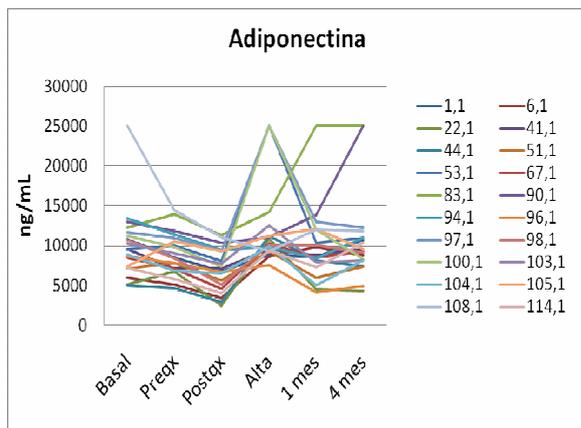
Hasta el postoperatorio no había gran oscilación en las concentraciones de PCR. En el momento del alta se alcanzaba un pico de concentración máxima, volviendo al mes a sus niveles iniciales y manteniéndose hasta llegado el cuarto mes tras la intervención.



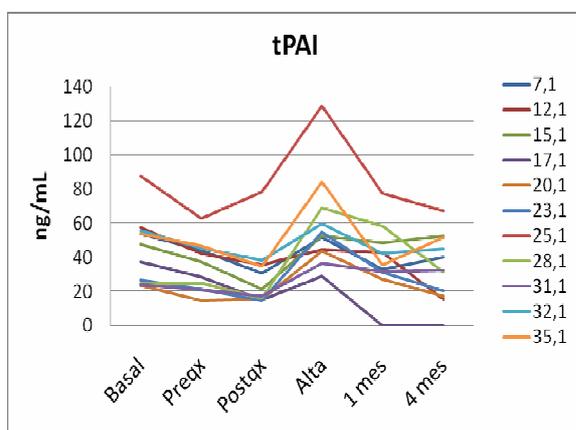
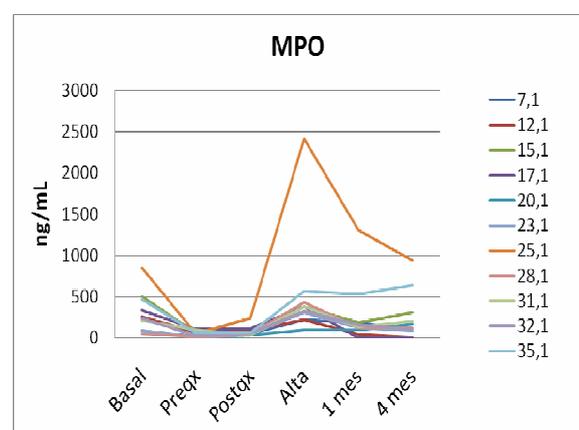
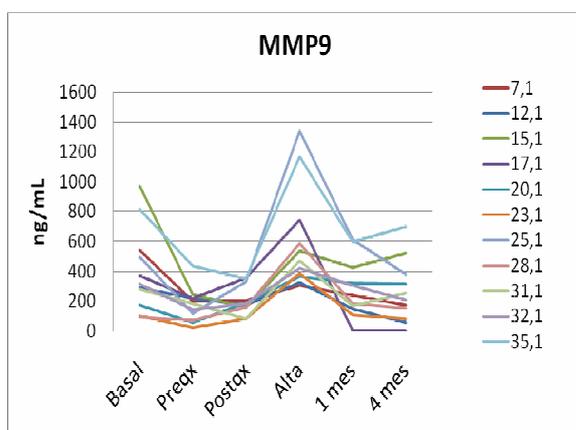
La concentración de C4 se mantenía prácticamente estable o descendía ligeramente hasta el alta hospitalaria. Momento en que se produce una pequeña disminución, para volver a alcanzar concentraciones próximas a las iniciales al mes de la operación y mantenerse hasta el cuarto mes.



Entre el momento basal y el preoperatorio las concentraciones de C3 se mantenían iguales o descendían ligeramente. Entre el pre y el postoperatorio se producía un descenso. Aumentaba hasta el alta hospitalaria, donde alcanzaba valores superiores a los basales. Y desde ahí hasta el primer mes descendía ligeramente, manteniéndose prácticamente estable hasta el 4º mes.

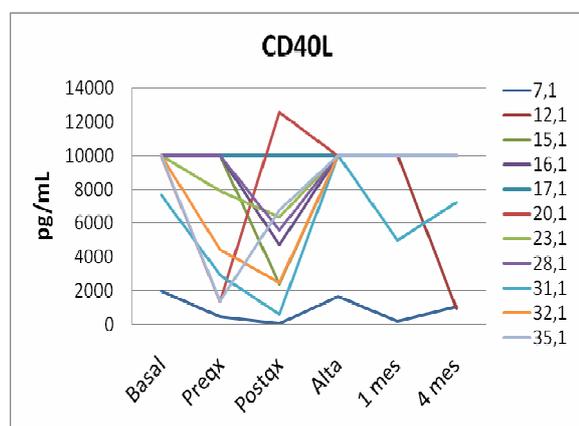


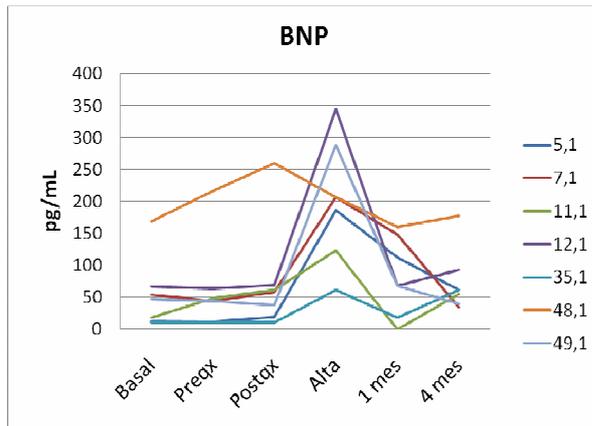
Se observaba un ligero descenso de las concentraciones de adiponectina desde el momento basal hasta el preoperatorio. A partir de aquí se producía un aumento, alcanzando un pico de concentración al alta hospitalaria. Descendían hasta alcanzar niveles prácticamente basales al mes de la operación, y de ahí al cuarto mes se mantenían prácticamente estables.



En el momento previo a la cirugía la concentración de MMP9, MPO y tPAI disminuían, manteniéndose más o menos constantes hasta después de la operación. Desde ese momento y hasta el alta, se elevaban, alcanzando un máximo de concentración. Entre el alta y el primer mes descendía nuevamente, permaneciendo constante hasta los 4 meses. La concentración final era ligeramente inferior a la inicial.

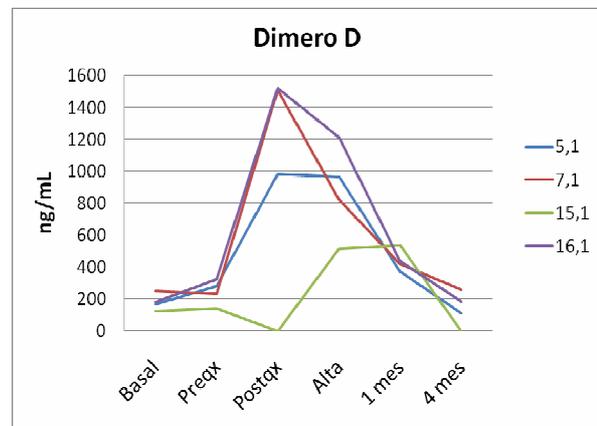
A pesar de la heterogeneidad del comportamiento en las concentraciones plasmáticas de CD40L, en la mayoría de casos se observaba un descenso de la concentración de CD40L respecto al momento basal, hasta alcanzar un mínimo tras la operación. Tras lo cual aumentaba, regresando a los niveles iniciales al alta hospitalaria.





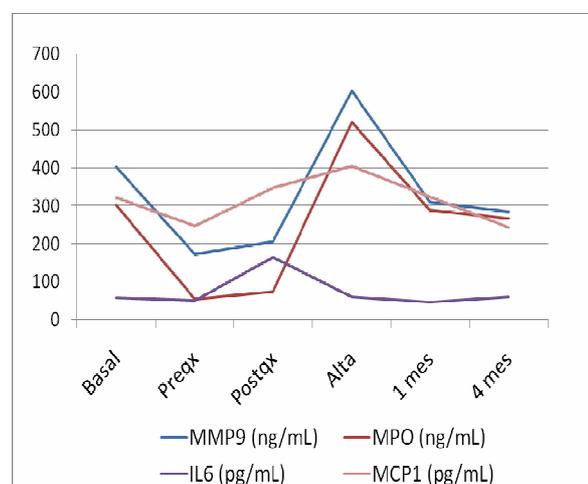
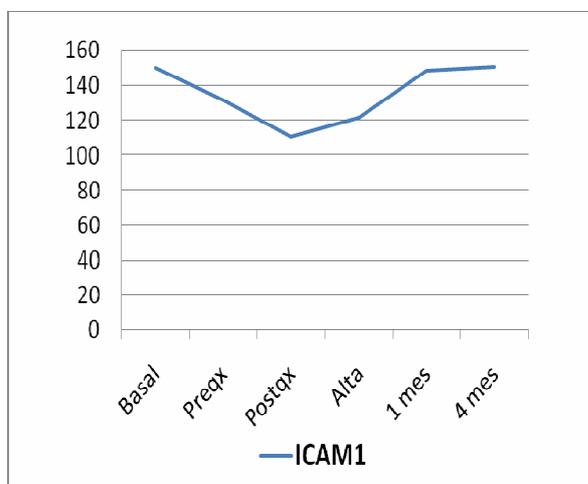
Las concentraciones plasmáticas de BNP se mantenían estables hasta el momento del postoperatio, cuando comenzaban a aumentar hasta alcanzar un pico en el alta hospitalaria. A partir de ese momento disminuían hasta alcanzar valores próximos a las concentraciones iniciales al cabo de un mes tras la intervención. De ahí hasta los 4 meses aumentaban de nuevo ligeramente.

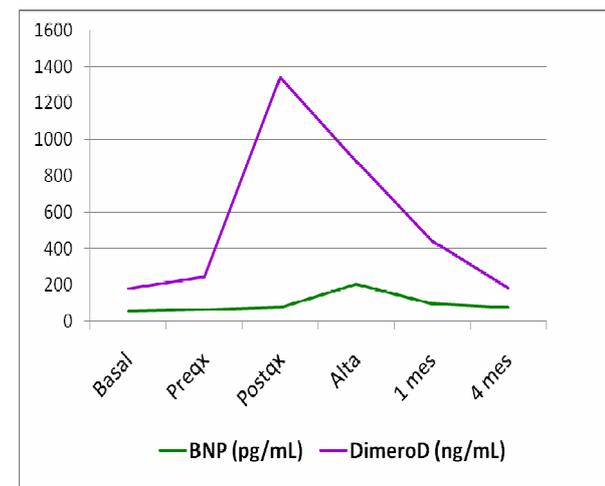
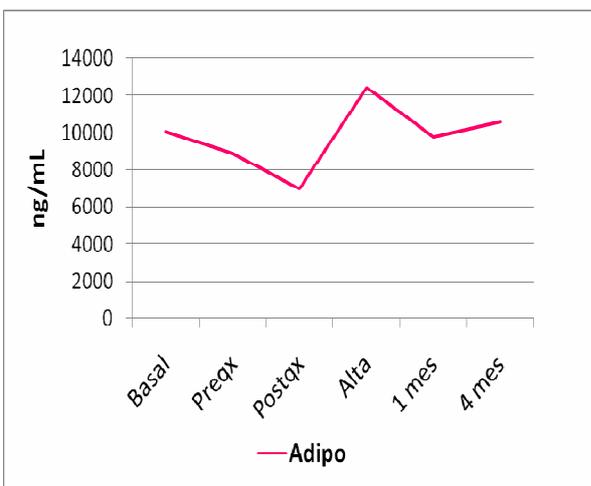
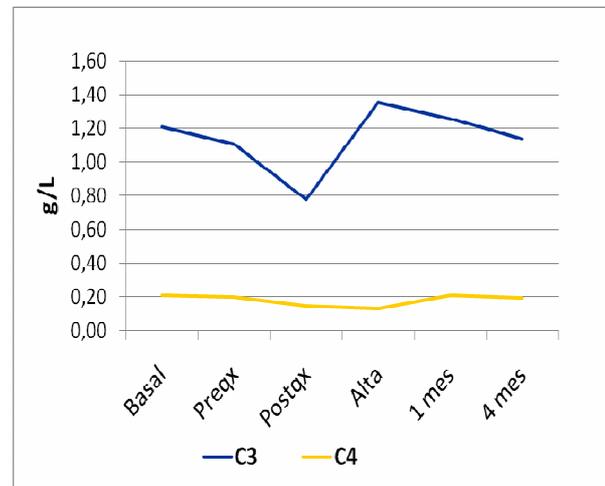
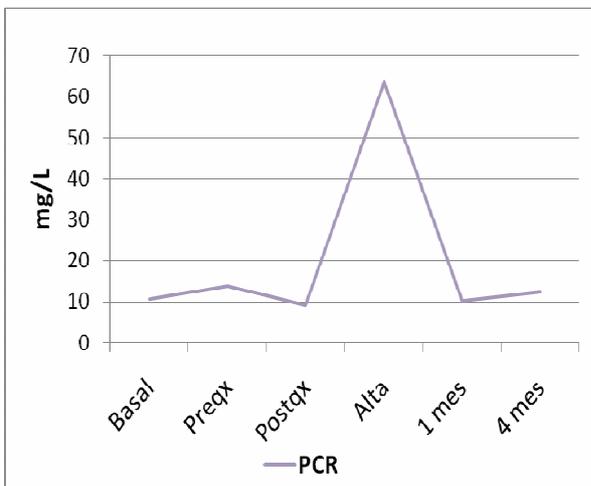
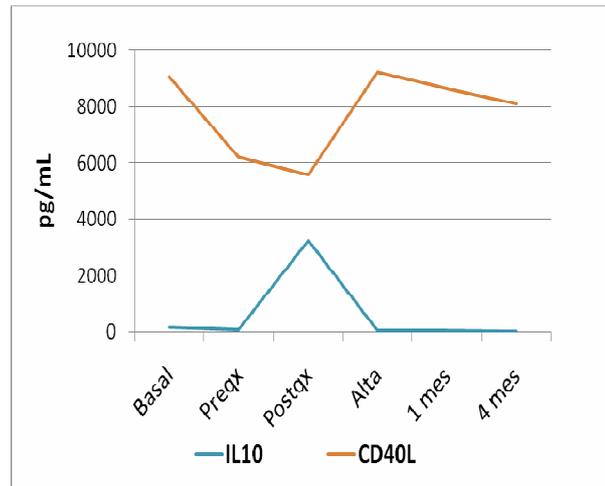
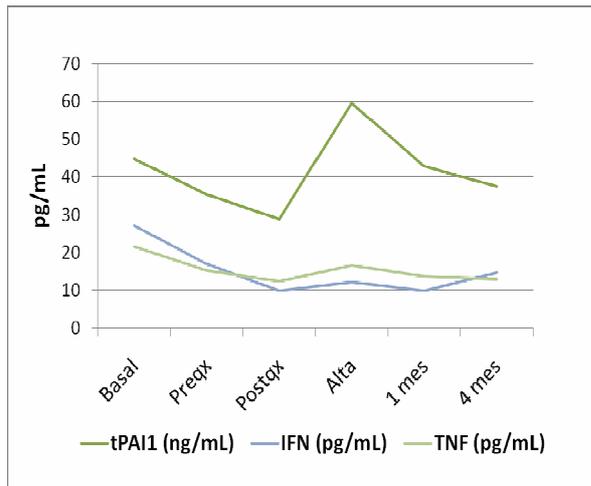
Las concentraciones plasmáticas de Dimero D apenas sufrían modificaciones hasta el preoperatorio, momento a partir del cual se elevaban alcanzando un máximo de concentración en el postoperatorio. A partir de entonces descendían paulatinamente hasta el 4º mes tras la operación, cuando se observaban unas concentraciones iguales e incluso ligeramente inferiores a las iniciales.



En la FIGURA 21 se muestran las representaciones gráficas de la evolución de las concentraciones plasmáticas medias en el conjunto de pacientes estudiados, para los distintos marcadores.

FIGURA 21: Concentración plasmática media de los distintos marcadores en los 12 pacientes estudiados.





En general se observaba, un comportamiento similar del TNF, IFN, PCR, C3, adiponectina, MMP9, MPO, tPAI, y BNP, con un pico de concentración máxima al alta hospitalaria. Con MCP1 sucedía lo mismo pero de forma menos marcada. IL6, IL10 y Dimero D presentaban este máximo de concentración tras la cirugía (postoperatorio). Mientras que CD40L e ICAM presentaban un mínimo de concentración en este mismo momento. El C4 es el que menos oscilaciones de concentración mantenía a lo largo del estudio.

OBJETIVO 2:

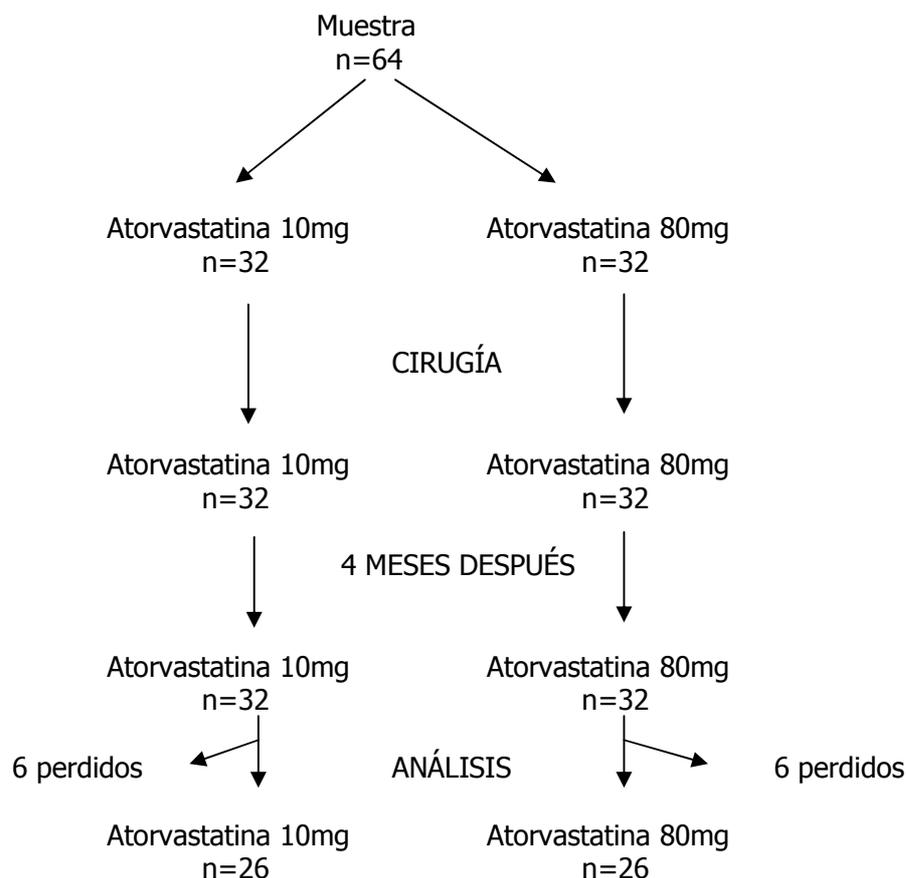
Comparar las concentraciones de diferentes marcadores séricos (de inflamación, disfunción endotelial y trombosis) a lo largo del estudio en sujetos de revascularización coronaria que hayan recibido altas o bajas dosis de estatinas.

1. Características principales de los sujetos del estudio.
2. Marcadores de inflamación y estatinas.

3. CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE LOS SUJETOS DEL ESTUDIO

Se incluyeron 64 pacientes en el estudio, de los cuales se perdieron 6 del grupo de atorvastatina 10mg y otros 6 del grupo de atorvastatina 80mg, debido a problemas relacionados con el almacenamiento de las muestras. (FIGURA 22).

FIGURA 22: diagrama de flujo del estudio



Los 52 pacientes finalmente estudiados eran mayoritariamente hombres (90%), con grado funcional I (81%), no fumadores (55%) y una edad media de 64 años. Más del 50% presentaba antecedentes de hipertensión (58%) o dislipemia (52%), aunque la inmensa mayoría estaba bajo tratamiento farmacológico. Menos frecuente era la diabetes (37%), infarto (33%), obesidad (25%), enfermedad carotídea (26%), arteriopatía periférica (12%), insuficiencia renal (10%) o accidente cerebrovascular previo (4%). Por otro lado, todos tenían un porcentaje de obstrucción elevado de las arterias coronaria derecha (CD) (82%), la descendente anterior (78%), coronaria circunfleja (CX) (65%) y, en menor medida del tronco (32%). No había ningún caso con cirugía cardíaca previa.

En la TABLA 5 se muestra para cada grupo de tratamiento, el resultado del análisis descriptivo con las distribuciones de frecuencias o media y desviaciones de los principales factores de riesgo.

TABLA 5: Descriptivos con los principales factores.

	Atorvastatina 10mg (n=26)	Atorvastatina 80mg (n=26)	Total (n=52)	Perdidos (n=12)
1. Datos Epidemiológicos				
Sexo (Hombre)	25 (96,2%)	22 (84,6%)	47 (90,4%)	10 (83,3%)
Edad	66,0±9,8	61,9±9,2	64,1±9,6	64,4±9,1
2. Factores de Riesgo Cardiovascular				
Diabetes	6 (23,1%)	13 (50,0%)	19 (36,5%)	5 (41,7%)
Hipertensión	12 (46,2%)	18 (69,2%)	30 (57,7%)	4 (33,3%)
Dislipemia	12 (46,2%)	15 (57,7%)	27 (51,9%)	10 (83,3%)
Obesidad	4 (15,4%)	9 (34,6%)	13 (25,0%)	3 (25,0%)
Fumador	12 (46,2%)	11 (44,0%)	23 (45,1%)	4 (33,3%)
Insuficiencia renal	2 (7,7%)	3 (11,5%)	5 (9,6%)	1 (8,3%)
Arteriopatía periférica	3 (11,5%)	3 (11,5%)	6 (11,5%)	1 (8,3%)
Infarto de miocardio	8 (30,8%)	9 (34,6%)	17 (32,7%)	6 (50,0%)
Accidente cerebrovascular	1 (3,8%)	1 (3,8%)	2 (3,8%)	1 (8,3%)
Enfermedad carotídea	4 (17,4%)	8 (33,3%)	12 (25,5%)	--
Cirugía previa	--	--	--	1 (8,3%)
Grado funcional NYHA				
- 1	21 (80,8%)	21 (80,8%)	42 (80,8%)	12 (100%)
- 2	1 (3,8%)	3 (11,5%)	4 (7,7%)	--
- 3	4 (15,4%)	2 (7,7%)	6 (11,5%)	--
EUROSCORE	3,3±3,8	2,7±2,5	3,0±3,1	3,3±2,6
PARSONET	7,5±6,9	6,8±5,7	7,3±6,2	5,8±5,5
3. Factores relacionados con la enfermedad				
Nº lesiones DA	1,1±0,6	1,0±0,6	1,3±0,5	1,0±0,6
Localización lesiones				
- Tronco	10 (38,5%)	5 (19,2%)	15 (28,8%)	1 (8,3%)
- DA proximal	10 (38,5%)	13 (50,0%)	23 (42,4%)	6 (50,0%)
- DA media	6 (23,3%)	8 (30,8%)	14 (26,9%)	5 (41,7%)
Obstrucción del Tronco >50%	11 (44,0%)	5 (19,2%)	16 (30,8%)	3 (25,0%)
Obstrucción DA >75%	15 (60%)	21 (80,8%)	37 (71,2%)	11 (91,7%)
% obstrucción medio DA	76,9±27,8	79,4±35,2	78,1±31,4	85,0±27,4
Obstrucción Cx >50%	17 (68,0%)	21 (80,8%)	39 (75%)	11 (91,7%)
Obstrucción CD >50%	21 (84,0%)	24 (92,3%)	46 (88,5%)	10 (83,3%)
Calidad del vaso (mm)	1,67±0,32	1,50±0,41	1,60±0,39	1,68±0,45
Fracción de eyección	66,2±17,2	63,5±17,1	64,7±16,9	55,9±11,2
GIM (mm)	0,097±0,017	0,098±0,022	0,098±0,019	0,088±0,015
Bajo gasto cardíaco	0	1 (3,8%)	1 (1,9%)	2 (16,7%)
4. Tratamientos				
IECAS	1 (4,0%)	3 (11,5%)	4 (7,8%)	2 (18,2%)
ARA2	1 (4,0%)	--	1 (2,0%)	--
Betabloqueantes	21 (84%)	25 (96,2)	46 (90,2%)	9 (81,8%)
Calcioantagonistas	--	2 (7,7%)	2 (3,9%)	21 (18,2%)
Nitratos	--	--	--	1 (9,1%)

	Atorvastatina 10mg (n=26)	Atorvastatina 80mg (n=26)	Total (n=52)	Perdidos (n=12)
5. Factores relacionados con la cirugía				
Circulación extracorpórea	21 (84,0%)	23 (88,5%)	45 (86,5%)	9 (75,0%)
Tº CEC (min)	74,2±36,5	76,4±33,9	75,6±34,6	66,6±33,9
Tº isquemia (min)	45,8±22,7	48,1±21,2	47,3±21,7	40,4±26,3
Tº intubación (horas)	13,0±13,6	8,7±5,5	10,7±10,2	14,1±12,2
Nº Bypass	2,9±0,9	2,7±1,0	2,8±0,9	2,9±0,9
Revascularización completa	16 (64,0%)	14 (53,8%)	31 (59,6%)	10 (80,3%)

Los pacientes en tratamiento con atorvastatina 10 y 80mg eran similares en todas las características analizadas salvo en el grado de obstrucción del tronco, donde el grupo con atorvastatina 80mg presenta un menor porcentaje de obstrucción que el grupo de atorvastatina 10 mg (22 frente a 42%); y en diabetes, con una mayor proporción de casos (50% frente a 23%).

Los pacientes que se pierden tenían características similares a los que continuaron en el estudio, con algunas diferencias en dislipemia e hipertensión (mayor proporción de dislipemia y menor de hipertensión en los perdidos). También presentan mayor proporción de infarto de miocardio y accidente cardiovascular, un grado funcional más leve y menor obstrucción del tronco.

4. MARCADORES DE INFLAMACIÓN Y ESTATINAS

La duración del seguimiento y las pruebas que se llevaron a cabo fueron las mismas para todos los participantes. A todos ellos se les tomó una muestra de sangre al ingreso hospitalario (M1), otra antes de la cirugía (M2), tras la cirugía (M3), al alta hospitalaria (M4), al mes (M5) y a los 4 meses (M6). En todas las muestras de sangre se analizaron los siguientes marcadores bioquímicos: MCP-1, IL6, IL10, TNF-alfa, IFN-gamma, PCR-ultrasensible, C3, C4, adiponectina, MMP9, MPO, tPAI-1 y sCD40L. No se pudo analizar el dímero D y el BNP tan sólo se hizo en 12 pacientes.

A continuación se presentan los cambios que se produjeron en la concentración de los diferentes marcadores a lo largo del estudio (desde el ingreso, pasando por la cirugía, el alta, al mes y a los 4 meses). En estas representaciones (FIGURA 23) se puede observar el comportamiento de cada uno de ellos en cada grupo de tratamiento (atorvastatina 10 y 80mg). Más adelante se estudia la existencia de diferencias entre los distintos momentos del estudio dentro (comparación intragrupo), y entre ambos grupos (comparación intergrupo).

La evolución de las concentraciones sanguíneas de los marcadores tenía un comportamiento similar en ambos grupos de tratamiento.

En general, la concentración de la mayoría de marcadores disminuyó desde el momento basal hasta el momento previo a la cirugía.

Las concentraciones de IL-6 e IL-10 comenzaron a elevarse rápidamente en el momento previo a la cirugía disminuyendo también rápidamente después de la misma (máxima concentración postcirugía) y variando muy poco en el resto de momentos. Lo mismo sucedió con MCP1, pero con una elevación de concentración no tan acusada.

Las concentraciones de PCR, C3, C4, MPP-9, MPO, y t-PAI se elevaban más tardíamente, alcanzando la concentración máxima en el momento del alta y disminuyendo posteriormente hasta alcanzar niveles próximos a los basales o incluso inferiores. Además, las concentraciones de C3 y C4 alcanzan también un mínimo tras la cirugía.

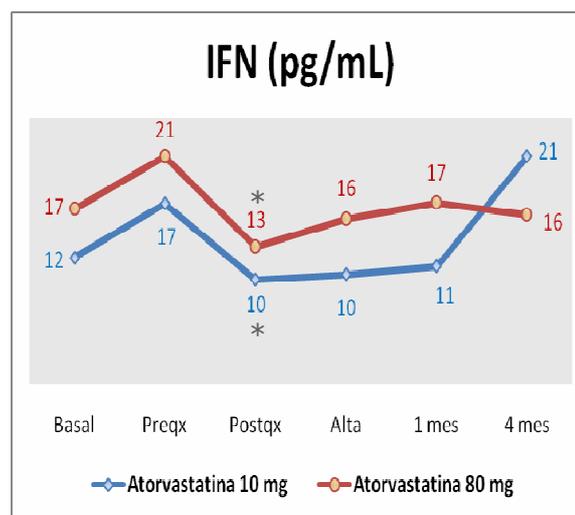
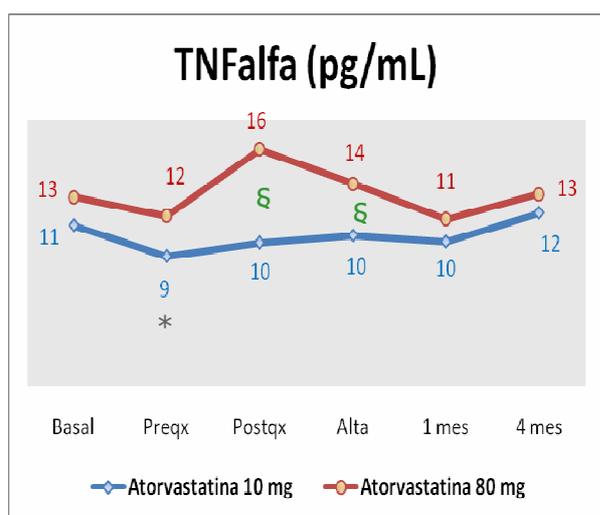
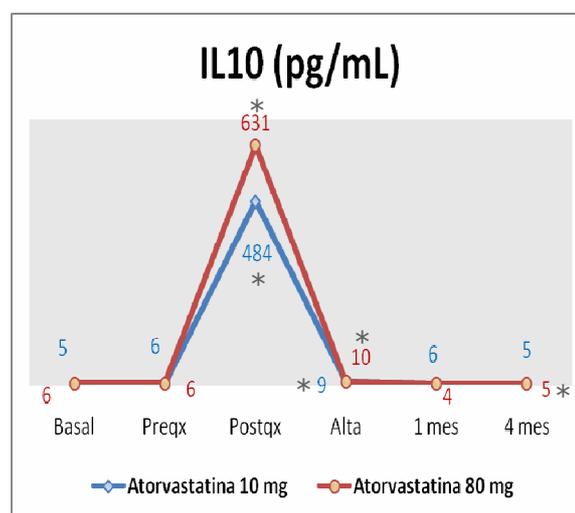
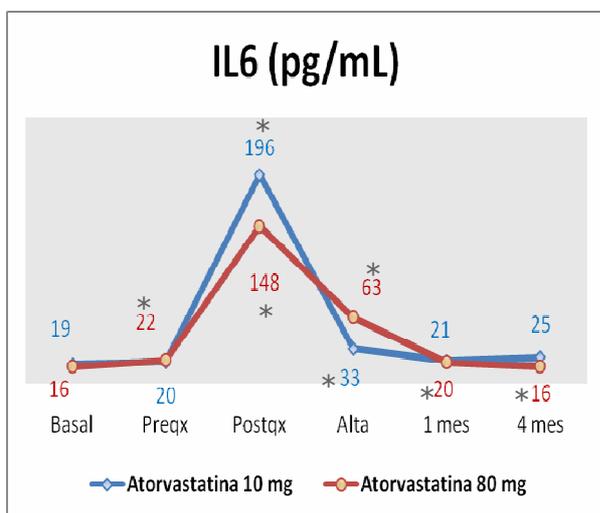
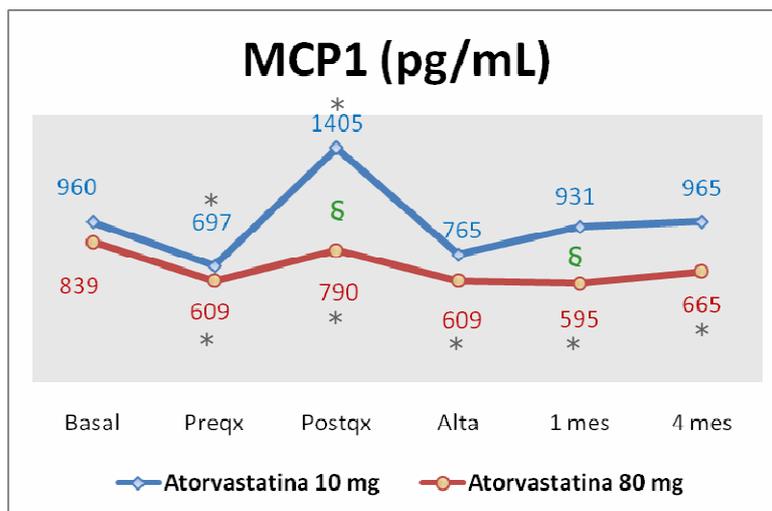
Las concentraciones de TNF, IFN y CD40L variaron muy poco a lo largo del estudio.

El BNP se comportó de forma distinta en uno y otro grupo, con concentraciones superiores en el grupo de atorvastatina 80mg hasta el alta, e inferiores a partir del mes y hasta los 4 meses.

Por último, la concentración de adiponectina cayó hasta después de la cirugía para elevarse posteriormente de forma continua hasta el cuarto mes.

En la mayoría de los casos, las concentraciones finales eran ligeramente inferiores a las concentraciones iniciales, a excepción de adiponectina (en el grupo de atorvastatina 80mg) y BNP que son superiores.

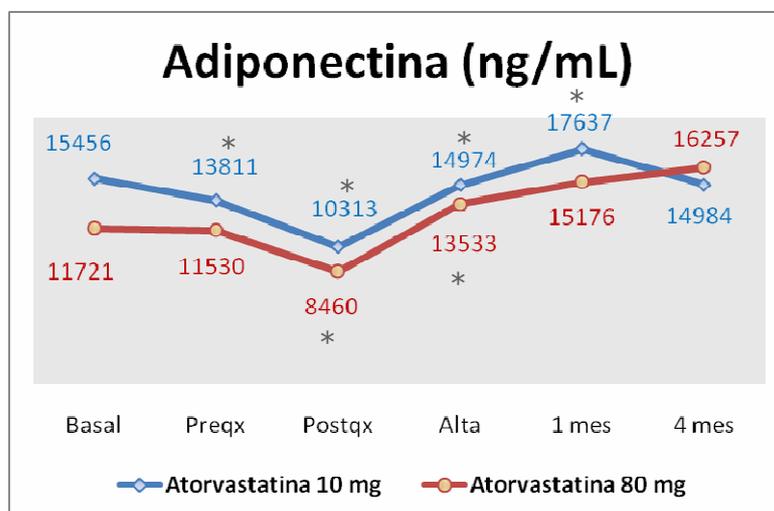
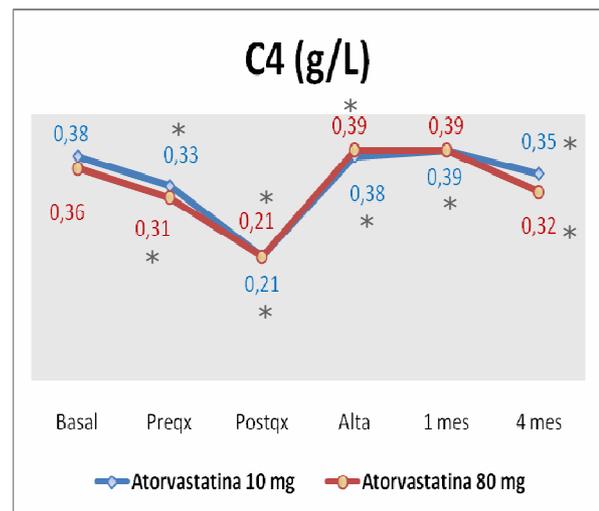
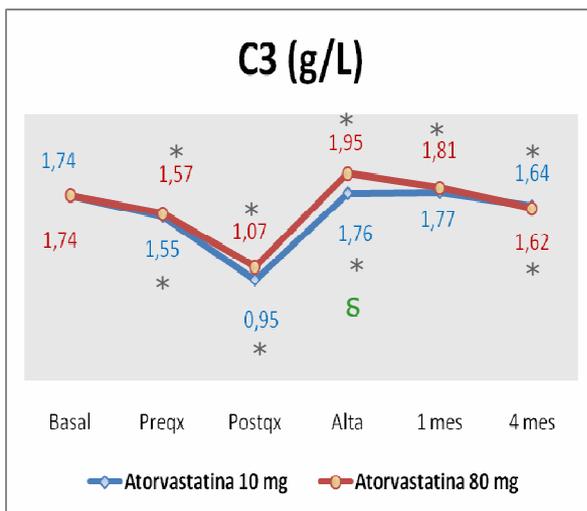
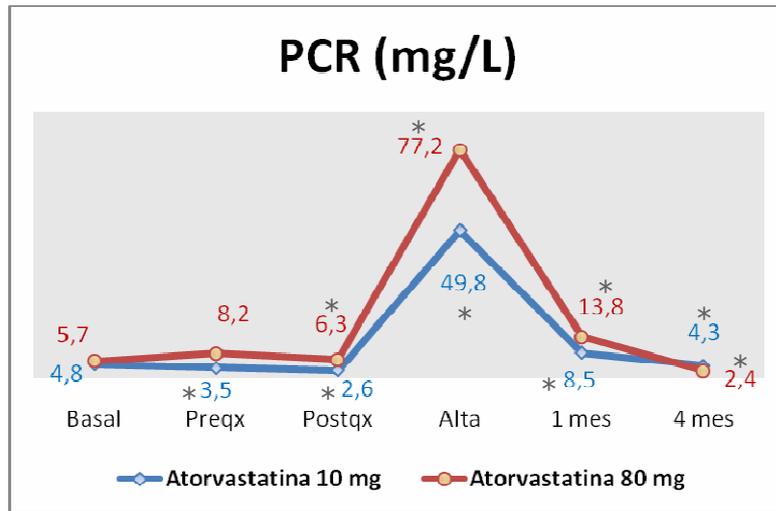
FIGURA 23: Variaciones de las concentraciones de los distintos marcadores a lo largo del estudio.

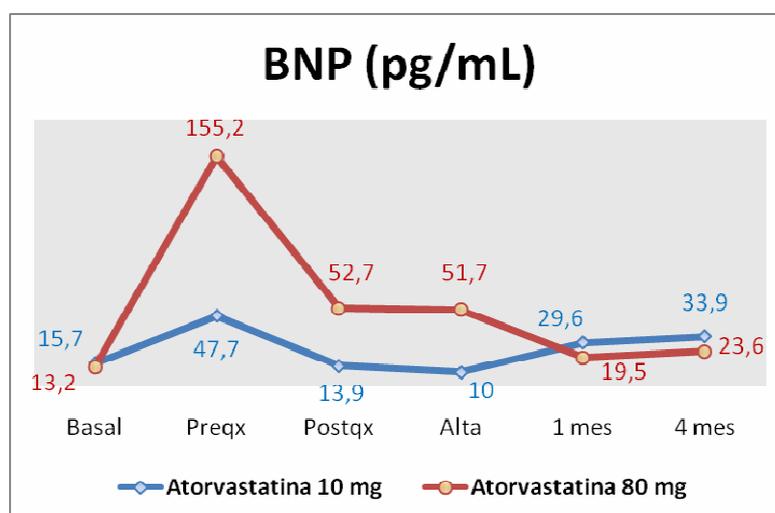
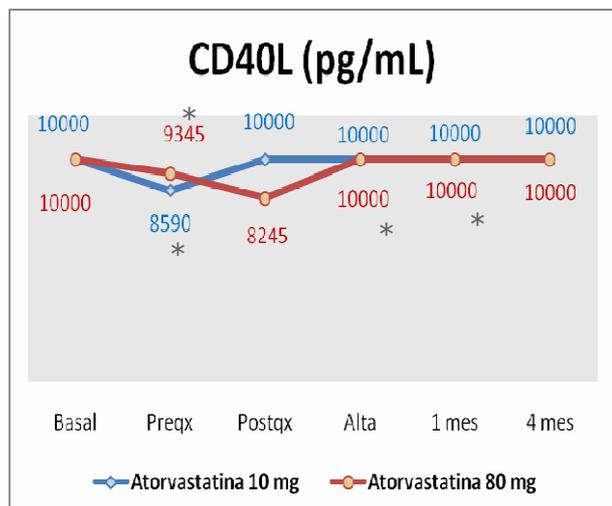
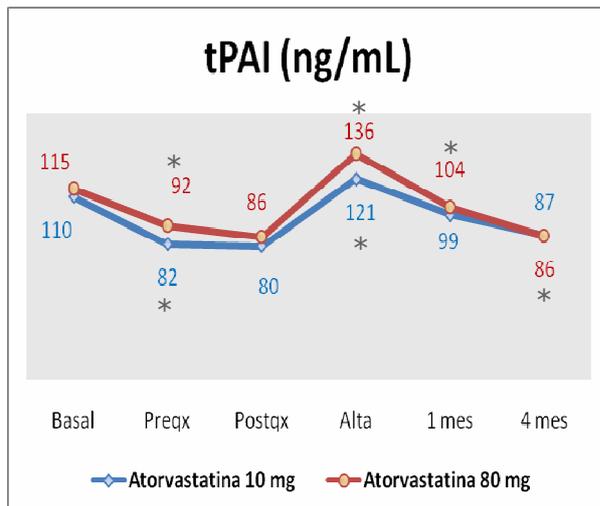
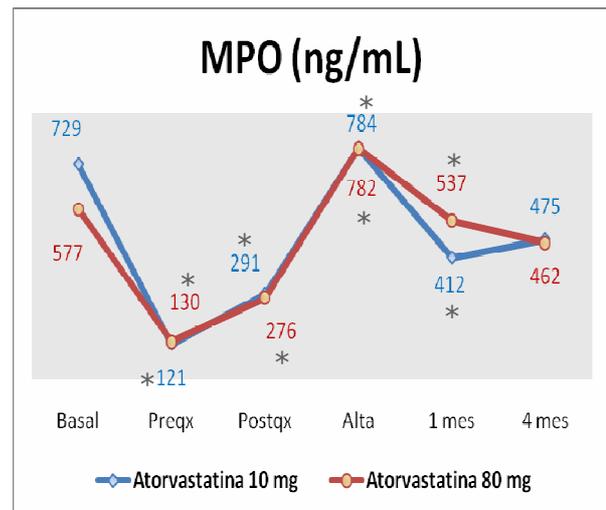
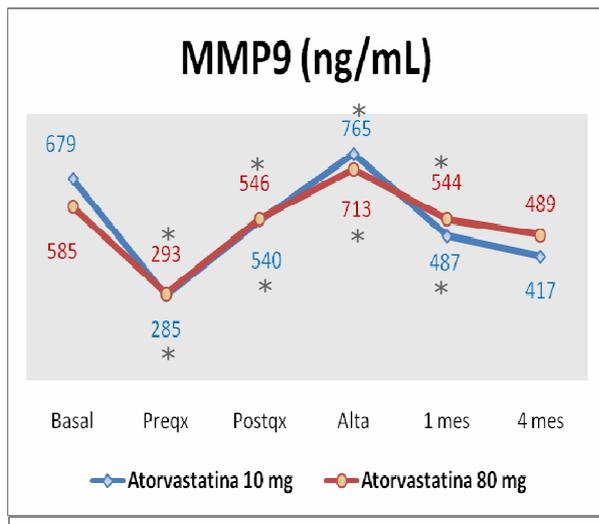


* Comparación intragrupo de concentraciones respecto a muestra anterior, $p < 0,05$.

‡ Comparación de concentraciones entre grupos de tratamiento, $p < 0,05$.

En los gráficos de C3, C4, MPO, MMP9, tPAI y adiponectina se representan las concentraciones medias (distribuciones normales de valores), y en los marcadores restantes las medianas (distribuciones no normales).





Acabamos de ver las variaciones de las concentraciones de los marcadores a lo largo del estudio (FIGURA 23). Ahora estudiaremos, en cada grupo de tratamiento, si estas diferencias en la concentración de los marcadores entre los distintos momentos del estudio eran estadísticamente significativas (TABLA 6).

En general, se observa que la concentración de la mayoría de los marcadores disminuía significativamente en el **momento anterior a la cirugía** en ambos grupos de tratamiento, con algunas excepciones. Este descenso fue más acusado en el caso de los marcadores de estado protrombótico MMP9, MPO y tPAI.

En ambos grupos de tratamiento, encontramos los siguientes resultados estadísticamente significativos:

- **Tras la cirugía**, las concentraciones de los marcadores proinflamatorios IL6 y MCP1 eran superiores a la concentración en el momento previo a la cirugía. La concentración del marcador antiinflamatorio IL10 también era mayor mientras que la de adiponectina era menor. Las concentraciones de los marcadores de estado protrombotico MMP9 y MPO aumentaban, pero sin alcanzar un pico máximo de concentración como sucedía con los otros marcadores. Y las concentraciones de los reactantes de fase aguda PCR, C3 y C4 disminuían.
- En el momento del alta, las concentraciones de los marcadores proinflamatorios PCR, C3, C4; de los marcadores de estado protrombótico MMP9, MPO, tPAI; y el marcador antiinflamatorio adiponectina eran mayores que tras la cirugía. Mientras que la concentración de IL6 e IL10 era menor.
- Al mes de la cirugía disminuía la concentración de PCR, MMP9 y MPO respecto al momento posterior a la cirugía. En el grupo de altas dosis de atorvastatina, además, disminuía MCP1, IL6, C3, tPAI y CD40L. Mientras que en el grupo de dosis estándar aumentaba la concentración de adiponectina y C4. Comparada con la concentración inicial, la concentración de MCP1 al mes era significativamente menor y la de adiponectina significativamente mayor en el grupo con tratamiento intensivo.
- **A los 4 meses de la cirugía** disminuían PCR, C3, C4. En el grupo con atorvastatina 80mg, además, las concentraciones de IL6, tPAI, IL10 eran menores que al mes y la de MCP1, mayor; y comparada con la concentración inicial PCR y C4 presentaban concentraciones significativamente menores a los 4 meses.

En resumen, encontramos dos grupos de marcadores:

- Aquellos que se elevaban más precozmente (pico de máxima concentración tras la cirugía, FIGURA 23): las concentraciones de IL6, IL10 y MCP1 tras la cirugía eran estadísticamente diferentes a las concentraciones de las muestras anteriores ($p < 0,001$) en ambos grupos de tratamiento.
- Aquellos que se elevaban más tardíamente (pico de máxima concentración al alta, FIGURA 23): PCR, C3, C4, MMP9, MPO y tPAI.
- Al mes tanto los reactantes de fase aguda como los de trombosis disminuían su concentración en sangre en ambos grupos de tratamiento, mientras que a los 4 meses sólo lo hacían los reactantes de fase aguda.
- Los pacientes tratados con altas dosis de estatinas presentaban un mayor número de marcadores con una concentración menor al mes y a los 4 meses respecto al momento anterior y respecto al momento basal.

A continuación se muestran más detalladamente los resultados anteriormente explicados.

TABLA 6: Comparación de las concentraciones medias respecto a la la MUESTRA ANTERIOR en cada grupo de tratamiento (Test de Wilcoxon).

	Atorvastatina	Basal	Preqx	Postqx	Alta	1 mes	4 mes	p final respecto basal
MCP1	10 mg	959,9	697,1	1404,8	765,1	930,8	965,2	0,695
	80 mg	839,2	608,9	790,0	609,4	594,7	664,8	0,650
IL6	10 mg	18,5	20,2	196,0	32,7	21,4	24,7	0,055
	80 mg	16,3	21,9	147,9	62,8	20,0	16,4	0,552
IL10	10 mg	5,0	5,6	483,9	9,2	6,2	4,9	0,953
	80 mg	6,4	6,0	631,0	10,1	3,8	4,8	0,470
TNF	10 mg	10,9	8,8	9,7	10,2	9,8	11,7	0,753
	80 mg	12,8	11,5	16,0	13,7	11,3	13,0	0,156
IFN	10 mg	11,9	17,0	9,8	10,3	11,1	21,4	0,552
	80 mg	16,5	21,4	12,9	15,5	17,1	15,9	0,470
PCR	10 mg	4,8	3,5	2,6	49,8	8,5	4,3	0,754
	80 mg	5,7	8,2	6,3	77,2	13,8	2,4	0,055
C3	10 mg	1,74	1,55	0,95	1,76	1,77	1,64	0,151
	80 mg	1,74	1,57	1,07	1,95	1,81	1,62	0,080
C4	10 mg	0,38	0,33	0,21	0,38	0,39	0,35	0,177
	80 mg	0,36	0,31	0,21	0,39	0,39	0,32	0,023
Adipo	10 mg	15456,4	13811,0	10313,1	14974,2	17636,9	14983,5	0,861
	80 mg	11721,0	11530,4	8460,0	13533,1	15176,1	16257,0	0,004
MMP-9	10 mg	678,5	285,4	539,9	764,8	487,3	417,0	0,096
	80 mg	584,8	292,5	546,3	712,7	543,8	489,3	0,532
MPO	10 mg	728,8	120,6	290,7	783,8	412,1	474,6	0,035
	80 mg	577,1	129,8	275,7	782,1	537,3	462,0	0,427
tPAI1	10 mg	109,6	81,5	80,0	120,6	98,9	86,6	0,397
	80 mg	114,6	92,4	85,5	135,7	103,5	86,4	0,281
CD40L	10 mg	10000,0	8589,5	10000,0	10000,0	10000,0	10000,0	0,317
	80 mg	10000,0	9344,7	8245,0	10000,0	10000,0	10000,0	0,655
BNP	10 mg	15,7	47,7	13,9	10,0	29,6	33,9	0,917
	80 mg	13,2	155,2	52,7	51,7	19,5	23,6	0,593

En color morado: concentraciones significativamente menores al momento inmediatamente anterior ($p < 0,05$).

En color naranja: concentraciones significativamente mayores a la muestra anterior ($p < 0,05$).

En la tabla se representan las concentraciones medias de C3, C4, MPO, MMP9, tPAI y adiponectina (distribuciones normales), y las medianas en los marcadores restantes (distribuciones no normales).

En la FIGURA 23 las concentraciones de C3, C4, MMP9, MPO, tPAI y CD40L no parecían variar mucho a lo largo del estudio entre uno y otro grupo de tratamiento. Sin embargo sí se podían observar pequeñas diferencias en las concentraciones de los distintos marcadores entre los grupos de atorvastatina 10mg y 80mg.

MCP1, TNF e IFN eran los marcadores que mayores diferencias de concentración presentaban entre uno y otro grupo de tratamiento en todos los momentos del estudio. E IL6, IL10 y PCR presentaban diferencias de concentración entre ambos grupos en momentos puntuales del estudio.

Inicialmente, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento en ninguno de los marcadores de inflamación estudiados, a excepción de adiponectina, que presentaba una concentración inferior en los pacientes con tratamiento intensivo de atorvastatina.

En el momento previo a la cirugía ninguno de los marcadores presentó una concentración significativamente diferente en los grupos de tratamiento.

Tras la cirugía, los pacientes tratados con altas dosis de estatinas presentaban una concentración de MCP1 significativamente menor que el grupo de dosis estándar y una concentración de TNFalfa mayor. Y aunque de forma no significativa, también se observaba una mayor concentración de los reactantes de fase aguda PCR, C3, C4 y de los marcadores antiinflamatorios IL10; y una menor concentración de IL6.

En el momento del alta hospitalaria, la concentración de TNF y C3 era significativamente mayor en los pacientes que recibían tratamiento intensivo con atorvastatina. Y aunque de forma no significativa, también se observaba una mayor concentración del reactante de fase aguda PCR.

Al mes de la cirugía, la concentración de MCP1 era significativamente menor en los pacientes con atorvastatina 80mg. Las concentraciones de los marcadores de estado protrombótico MMP9 y MPO eran mayores que con dosis de atorvastatina de 10mg, pero esta diferencia no era estadísticamente significativa.

A los 4 meses de la cirugía, no se encontraron diferencias de concentración entre ambos grupos de tratamiento estadísticamente significativas en ninguno de los marcadores de inflamación. Aunque las concentraciones de la mayoría de ellos eran menores en el grupo con atorvastatina a altas dosis, mientras que el marcador antiinflamatorio adiponectina era mayor.

Especialmente interesante desde el punto de vista clínico resulta el valor de concentración de PCR en uno y otro grupo de tratamiento; así tras la cirugía los pacientes con altas dosis de estatinas con una PCR de 6,3mg/L tendrían un riesgo alto de desarrollar un evento cardiovascular según la AHA/CHC (PCR superior a 3 mg/L), mientras que los pacientes con dosis más bajas de atorvastatina presentarían un riesgo medio (2,6 mg/L). Y a los 4 meses esta situación se invertía: los pacientes con atorvastatina 80mg tendrían un riesgo cardiovascular moderado (2,4mg/L) y los pacientes con atorvastatina 10mg un riesgo alto (4,3mg/L).

Resumiendo, en los pacientes con estatinas a altas dosis, se encontraron concentraciones de C3 y TNFalfa estadísticamente superiores en algún momento del estudio (postcirugía y alta); y concentraciones de MCP1 inferiores (postcirugía y 1 mes).

A continuación se presentan los resultados detallados de las comparaciones de las concentraciones medias de los distintos analitos entre cada uno de los grupos de tratamiento (TABLA 7). La p representa la probabilidad del 95% de encontrar diferencias, si estas realmente existen, y corresponde al resultado de la aplicación del test estadístico U de Mann-Whitney.

TABLA 7: Comparación de las concentraciones medias de los distintos marcadores plasmáticos entre el grupo con atorvastatina 10mg (n=26) y atorvastatina 80mg (n=26) en cada momento. U de Mann-Whitney.

	Atorvastatina	Basal	Preqx	Postqx	Alta	1 mes	4 mes
MCP1	10 mg	959,9	697,1	1404,8	765,1	930,8	965,2
	80 mg	839,2	608,9	790,0	609,4	594,7	664,8
IL6	10 mg	18,5	20,2	196,0	32,7	21,4	24,7
	80 mg	16,3	21,9	147,9	62,8	20,0	16,4
IL10	10 mg	5,0	5,6	483,9	9,2	6,2	4,9
	80 mg	6,4	6,0	631,0	10,1	3,8	4,8
TNF	10 mg	10,9	8,8	9,7	10,2	9,8	11,7
	80 mg	12,8	11,5	16,0	13,7	11,3	13,0
IFN	10 mg	11,9	17,0	9,8	10,3	11,1	21,4
	80 mg	16,5	21,4	12,9	15,5	17,1	15,9
PCR	10 mg	4,8	3,5	2,6	49,8	8,5	4,3
	80 mg	5,7	8,2	6,3	77,2	13,8	2,4
C3	10 mg	1,74	1,55	0,95	1,76	1,77	1,64
	80 mg	1,74	1,57	1,07	1,95	1,81	1,62
C4	10 mg	0,38	0,33	0,21	0,38	0,39	0,35
	80 mg	0,36	0,31	0,21	0,39	0,39	0,32
Adipo	10 mg	15456,4	13811,0	10313,1	14974,2	17636,9	14983,5
	80 mg	11721,0	11530,4	8460,0	13533,1	15176,1	16257,0
MMP-9	10 mg	678,5	285,4	539,9	764,8	487,3	417,0
	80 mg	584,8	292,5	546,3	712,7	543,8	489,3
MPO	10 mg	728,8	120,6	290,7	783,8	412,1	474,6
	80 mg	577,1	129,8	275,7	782,1	537,3	462,0
tPAI1	10 mg	109,6	81,5	80,0	120,6	98,9	86,6
	80 mg	114,6	92,4	85,5	135,7	103,5	86,4
CD40L	10 mg	10000,0	8589,5	10000,0	10000,0	10000,0	10000,0
	80 mg	10000,0	9344,7	8245,0	10000,0	10000,0	10000,0
BNP	10 mg	15,7	47,7	13,9	10,0	29,6	33,9
	80 mg	13,2	155,2	52,7	51,7	19,5	23,6

En color morado: concentraciones de marcador en grupo con estatinas a altas dosis significativamente menores al grupo con atorvastatina 10mg ($p < 0,05$).

En color naranja: concentraciones de marcador en grupo con estatinas a altas dosis significativamente mayores al grupo con atorvastatina 10mg ($p < 0,05$).

En la tabla se representan las concentraciones medias de C3, C4, MPO, MMP9, tPAI y adiponectin, y las medianas en los marcadores restantes.

Se realizó el análisis de medidas repetidas mediante modelos mixtos, por cada uno de los marcadores de inflamación, para estudiar el efecto que tenía sobre ellos el tratamiento con atorvastatina a lo largo del estudio. El BNP no fue posible analizarlo de este modo debido al pequeño número de casos. El resultado de este análisis se presenta en la TABLA 8. Como puede observarse, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos en ninguno de los momentos estudiados para ninguno de los marcadores de inflamación, a excepción de PCR, C3 y adiponectina. La concentración de PCR al mes y la de C3 al alta es menor en los pacientes tratados con dosis bajas de atorvastatina. Mientras que la concentración de adiponectina basal, tras la cirugía y al mes es mayor.

De manera no estadísticamente significativa, tras la cirugía, al alta y al mes, las concentraciones de los marcadores proinflamatorios MCP1, TNF, IFN y los marcadores protrombóticos MMP9 y CD40L eran superiores en los pacientes con dosis estándar de atorvastatina. Y también la concentración de los marcadores antiinflamatorios IL10 y adiponectina.

A los 4 meses todos los marcadores presentaban concentraciones mayores con atorvastatina 10mg, excepto MMP9 y MPO.

TABLA 8: Diferencia de concentración de cada marcador entre ambos grupos de tratamiento, tomando el grupo de dosis altas de estatinas como referencia. Modelo lineal mixto ajustado por diabetes y porcentaje de obstrucción del tronco.

	Basal (p)	Preqx (p)	Postqx (p)	Alta (p)	1 M (p)	4 M (p)
MCP1	502,6 (0,182)	125,0 (0,112)	387,6 (0,132)	610,5 (0,109)	608,9 (0,106)	532,3 (0,163)
IL6	45,4 (0,503)	-29,3 (0,476)	-41,0 (0,593)	-24,8 (0,548)	-5,9 (0,881)	7,5 (0,788)
IL10	33,1 (0,815)	-1,9 (0,952)	17,2 (0,942)	16,6 (0,818)	27,6 (0,715)	26,6 (0,768)
TNF	324,8 (0,325)	98,0 (0,325)	208,0 (0,327)	159,9 (0,345)	228,9 (0,316)	120,4 (0,354)
IFN	44,5 (0,409)	2,0 (0,944)	23,6 (0,540)	36,0 (0,254)	102,7 (0,125)	34,2 (0,376)
PCR	-11,3 (0,134)	-8,0 (0,222)	-8,8 (0,067)	-14,1 (0,329)	-17,0 (0,031)	4,6 (0,586)
C3	0,01 (0,876)	0,03 (0,736)	-0,05 (0,555)	-0,16 (0,036)	0,01 (0,892)	0,06 (0,432)
C4	0,03 (0,200)	0,04 (0,121)	0,01 (0,570)	-0,004 (0,887)	0,01 (0,594)	0,05 (0,129)
Adipo	4766,2 (0,011)	4104,9 (0,043)	3407,3 (0,053)	3583,9 (0,077)	4363,5 (0,024)	1638,1 (0,389)
MMP-9	128,3 (0,397)	25,2 (0,635)	50,6 (0,655)	101,5 (0,408)	13,7 (0,868)	-89,2 (0,303)
MPO	138,8 (0,265)	-11,5 (0,749)	31,1 (0,680)	21,6 (0,850)	-60,2 (0,575)	-35,9 (0,747)
tPAI1	4,6 (0,723)	-1,6 (0,890)	7,2 (0,625)	-5,1 (0,789)	11,8 (0,433)	15,1 (0,218)
CD40L	409,9 (0,328)	-845,7 (0,422)	1327,1 (0,179)	29,9 (0,951)	1190,4 (0,124)	265,6 (0,644)

OBJETIVO 3

Identificar qué marcador o marcadores séricos se asocian a una mejoría de la función microvascular determinada mediante el cálculo de la reserva coronaria o a una mejoría de otras variables cardiológicas y determinar si el tratamiento con altas dosis está asociado con menores complicaciones e ingresos postoperatorios

5. MARCADORES DE INFLAMACIÓN E INDICADORES CARDIOLÓGICOS

De los 52 pacientes incluidos en el estudio, 12 (23,1%) mejoraban su reserva coronaria a los 4 meses, 27 (51,9%) permanecían en la misma situación y tan sólo uno (1,9%) no mejoraba.

De los 12 pacientes que mejoraban su reserva coronaria, 5 (25%) pertenecían al grupo de tratamiento con estatinas a altas dosis con un valor medio a los 4 meses de 2,3 y 7 (38,8%) correspondían al grupo de tratamiento con atorvastatina 10mg y tenían una reserva coronaria media de 2,6 ($p=0,116$).

La reserva coronaria media a los 4 meses en los pacientes con tratamiento intensivo era de 1,98 frente a 2,25 del grupo con dosis estándar ($p=0,129$). En este último grupo el 5,3% de los pacientes no mejoraba su reserva respecto a la reserva tras la cirugía frente al 0% de los pacientes con atorvastatina 80mg ($p=0,226$).

En la TABLA 9 se presentan los resultados de la comparación del cambio de los indicadores cardiológicos a los 4 meses respecto al momento posterior a la cirugía, entre el grupo de atorvastatina 10 y 80mg.

A los 4 meses ajustando/controlando diabetes y porcentaje de obstrucción del tronco, el volumen telesistólico es significativamente mayor en los pacientes con dosis estándar de atorvastatina. En el resto de indicadores cardiológicos no se obtienen resultados estadísticamente significativos. Sin embargo se observa que la reserva coronaria en los pacientes tratados con dosis estándar se espera que sea un valor 0,045 superior que en los pacientes tratados con dosis más altas. Análogamente el grosor íntimo medio es 0,001mm mayor, el IMR 0,013 mayor, el volumen telediastólico 5,8mL mayor y volumen telesistólico 8,2mL. Mientras que la fracción de eyección es 3,1% inferior.

TABLA 9: comparación del cambio de las variables cardiológicas del grupo de atorvastatina 10mg respecto a atorvastatina 80, teniendo en cuenta su valor en el momento posterior a la cirugía y ajustando por diabetes y porcentaje de obstrucción del tronco.

	Cambio a los 4M	IC (95%)	p
Reserva coronaria	0,045	-0,308 a 0,399	0,797
Fracción de eyección (%)	-3,094	-7,990 a 1,801	0,207
GIM (mm)	0,001	-0,006 a 0,008	0,697
Índice motilidad regional	0,013	-0,14 a 0,041	0,327
Volumen telediastólico (mL)	5,801	-9,374 a 20,975	0,442
Volumen telesistólico (mL)	8,188	1,855 a 14,521	0,013

La relación entre los marcadores de inflamación y los indicadores cardiológicos tras la cirugía y a los 4 meses en cada grupo de tratamiento, se representa en la siguiente tabla (TABLA 10).

En general en ambos grupos de tratamiento, tras la cirugía, los parámetros cardiológicos mejoraban con concentraciones menores de un mayor número de marcadores que a los 4 meses.

En el grupo de pacientes con altas dosis de estatinas, concentraciones menores de C4 se asociaban con mejoría de los parámetros cardiológicos de reserva coronaria, fracción de eyección, índice de motilidad regional y volúmenes ventriculares izquierdo tras la cirugía.

Otros marcadores que se asociaban con mejoría de estos parámetros aunque no significativamente, son los proinflamatorios, otros reactantes de fase aguda y marcadores de estado protrombótico.

En el grupo de pacientes con dosis estándar de estatinas, los marcadores anteriores se correlacionaban negativamente con reserva coronaria, fracción de eyección e IMR; y sólo reactantes de fase aguda y estado protrombótico se correlacionaban positivamente con los volúmenes ventriculares.

TABLA 10. Relación entre los marcadores de inflamación y varios indicadores cardiológicos tras la cirugía y a los 4 meses. Correlación de Spearman.

	ATOR	RESERVA CORONARIA		FRACCIÓN DE EYECCIÓN		IMR	
		Postqx	4 M	Postqx	4 M	Postqx	4 M
		<i>Coef corr</i>	<i>Coef. cor</i>	<i>Coef corr</i>	<i>Coef. cor</i>	<i>Coef corr</i>	<i>Coef. cor</i>
MCP-1 (pg/mL)	80mg	0,179	-0,247	-0,105	0,223	-0,068	-0,393
	10mg	0,167	0,437	-0,094	0,284	0,222	0,087
IL6 (pg/mL)	80mg	-0,086	0,641*	-0,305	0,316	0,443	-0,220
	10mg	-0,208	-0,310	-0,203	0,004	0,074	-0,061
IL10 (pg/mL)	80mg	0,090	0,054	0,344	0,063	-0,477*	0,044
	10mg	0,206	0,140	0,188	0,203	0,111	0,072
TNFalfa (pg/mL)	80mg	-0,255	0,113	-0,177	-0,181	0,307	-0,218
	10mg	0,061	0,068	0,159	0,088	0,037	-0,026
IFN (pg/mL)	80mg	-0,133	0,302	-0,014	0,086	0,308	-0,451
	10mg	-0,425*	-0,130	0,439	0,200	-0,222	-0,507
PCR (mg/L)	80mg	-0,197	-0,223	-0,457*	-0,221	0,409	-0,407
	10mg	-0,112	-0,412	-0,075	-0,209	0,099	-0,124
C3 (g/L)	80mg	-0,303	-0,372	-0,574*	-0,672*	0,409	0,174
	10mg	-0,318	0,044	-0,104	0,022	-0,020	-0,097
C4 (g/L)	80mg	-0,433*	-0,408	-0,734*	-0,642*	0,477*	0,174
	10mg	-0,059	0,059	-0,027	0,101	0,100	0,052
Adiponectina (ng/mL)	80mg	0,174	-0,504	-0,471*	-0,238	0,239	0,044
	10mg	0,040	0,235	-0,328	-0,209	0,222	0,463
MMP-9 (ng/mL)	80mg	0,220	-0,097	-0,208	-0,522*	0,170	0,480
	10mg	-0,012	0,068	-0,187	-0,225	-0,037	0,079
MPO (ng/mL)	80mg	0,256	-0,036	-0,197	-0,013	0,102	-0,131
	10mg	-0,295	-0,125	-0,377	-0,300	-0,261	0,026
tPAI-1 (ng/mL)	80mg	-0,252	-0,490	-0,353	-0,386	0,375	0,480
	10mg	-0,265	0,024	-0,283	0,018	-0,222	-0,061
CD40L (pg/mL)	80mg	0,270	-0,296	0,204	-0,085	0,146	0
	10mg	-0,033	0,034	-0,302	-0,103	-0,120	0,123
BNP (pg/mL)	80mg	-0,233	-1,000	-,091	1,000	-0,423	
	10mg	-0,894*	0,200	-0,057	-0,800		

* p<0,05

	ATORV	VTS		VTD		GIM	
		Postqx	4 M	Postqx	4 M	Postqx	4 M
		<i>Coef corr</i>	<i>Coef. cor</i>	<i>Coef corr</i>	<i>Coef. cor</i>	<i>Coef. cor</i>	<i>Coef. cor</i>
MCP-1 (pg/mL)	80mg	0,179	-0,119	0,352	-0,370	0,188	0,109
	10mg	-0,222	-0,125	-0,210	-0,227	-0,073	0,275
IL6 (pg/mL)	80mg	0,322	0,248	0,223	-0,086	0,180	0,067
	10mg	-0,100	-0,085	-0,088	-0,004	0,129	0,178
IL10 (pg/mL)	80mg	-0,179	0,066	-0,144	-0,046	-0,011	-0,316
	10mg	-0,077	-0,277	0,035	-0,321	0,005	0,399
TNFalfa (pg/mL)	80mg	0,053	0,295	0,128	0,139	0,029	0,016
	10mg	-0,169	-0,279	-0,056	-0,216	-0,024	0,492
IFN (pg/mL)	80mg	0,071	0,039	0,169	-0,245	-0,037	-0,043
	10mg	-0,516*	-0,427	-0,192	-0,462	0,502*	0,270
PCR (mg/L)	80mg	0,201	0,335	0,033	0,267	0,356	-0,218
	10mg	0,196	-0,423	0,333	-0,055	-0,112	-0,245
C3 (g/L)	80mg	0,399	0,158	0,239	0,364	0,368	-0,160
	10mg	0,264	-0,505	0,364	-0,341	-0,318	-0,375
C4 (g/L)	80mg	0,701*	0,063	0,469*	0,354	0,240	-0,323
	10mg	0,273	-0,275	0,524*	-0,304	-0,059	0,006
Adiponectina (ng/mL)	80mg	0,281	0,040	0,254	0,260	0,011	-0,072
	10mg	-0,165	-0,407	-0,074	-0,310	-0,086	0,283
MMP-9 (ng/mL)	80mg	0,117	0,273	0,038	0,427	-0,393	0,254
	10mg	0,215	0,048	0,047	0,264	-0,303	-0,014
MPO (ng/mL)	80mg	0,002	-0,295	-0,035	-0,414	-0,133	0,150
	10mg	0,113	0,097	-0,110	0,350	-0,390	0,127
tPAI-1 (ng/mL)	80mg	0,150	0,128	0,069	0,293	-0,273	0,387
	10mg	0,047	-0,046	-0,082	-0,152	0,087	0,396
CD40L (pg/mL)	80mg	-0,165	0	-0,093	0,117	-0,183	0,042
	10mg	-0,022	-0,413	-0,274	-0,241	-0,366	0,386
BNP (pg/mL)	80mg	0,308	1,000	0,334	1,000	0,356	1,000
	10mg	0,447	1,000	0,783	1,000	0,224	0,400

6. INDICADORES CLÍNICOS Y ESTATINAS

Hasta aquí hemos visto el efecto del tratamiento sobre los marcadores séricos. Ahora estudiaremos el efecto que el tratamiento produce sobre otras variables clínicas.

En la TABLA 11 se presentan los resultados de la comparación de estas variables entre el grupo de atorvastatina 10 y 80mg.

Los factores relacionados con la cirugía eran similares en los dos grupos de tratamiento. Sin embargo, durante el postoperatorio, la estancia hospitalaria tras la cirugía era significativamente menor en el grupo con atorvastatina 80mg (9 días frente a 13, $p=0,041$), y la frecuencia de complicaciones respiratorias se sitúa en el límite de la significación estadística (0 frente a 16%, $p=0,051$). Respecto al resto de variables estudiadas durante la cirugía e indicadores clínicos a lo largo del estudio, no se observaron diferencias estadísticamente significativas. Aunque en general se observa menor morbi-mortalidad con el tratamiento intensivo de atorvastatina.

TABLA 11: Comparación de las variables clínicas entre el grupo de atorvastatina 10mg y 80mg. U de Mann-Whitney y Chi cuadrado.

	Atorvastatina 10mg (n=26)	Atorvastatina 80mg (n=26)	p
Estancia postoperatoria (días)	12,6±10,0	8,5±3,6	0,041
Estancia UCI (días)	3,9±4,4	3,0±2,7	0,562
Reingreso en UCI	--	--	
Reintervención por sangrado	--	1 (3,8%)	1,000
Complicaciones renales	2 (8,0%)	2 (7,7%)	1,000
Complicaciones pulmonares	4 (16,0%)	--	0,051
Complicaciones neurológicas	4 (16,0%)	3 (11,5%)	0,703
Complicaciones vasculares	--	--	
Mediastinitis	--	--	
Infección	1 (4,0%)	--	0,490
IAM perioperatorio	2 (8,0%)	--	0,235
Mortalidad TOTAL	1 (4,3%)	--	1,000

Discusión

1. ESTUDIO PRELIMINAR

El tipo de anticoagulante utilizado en las muestras juega un papel importante en la determinación de los diferentes analitos. En el caso de los marcadores de inflamación, además, el almacenamiento de las muestras sin previa separación del suero o plasma incrementa su concentración, dependiendo de la temperatura y el tiempo que pasa hasta la separación del suero o plasma.

Realizamos un estudio preliminar para conocer el efecto del tipo de muestra en las concentraciones de los distintos marcadores analizados, comparando los distintos tipos de muestra con la muestra habitual.

El tipo de muestra habitual para PCR es el suero, aunque en las recomendaciones para el ensayo el fabricante considera aceptable tanto las muestras de suero como las de plasma (con EDTA, heparina de litio o citrato de sodio como anticoagulantes). Análogamente sucede con los marcadores analizados con arrays. Tras analizar las concentraciones de todos ellos en muestras de suero y plasma EDTA, observamos que las concentraciones séricas eran generalmente superiores a las plasmáticas aunque con grandes diferencias individuales. Esto es lo que sucede con PCR, MCP1, ICAM, CD40L, MMP9, MPO y tPAI, pero no con IL6, IL10, IFN y TNFalfa, cuyas concentraciones séricas son inferiores a las plasmáticas. Nuestros resultados coinciden con los de K. Skogstrand et al²⁴ para PCR, IL10, IFN y TNFalfa. No es así, en el caso de IL6 y MCP1, encontrando estos autores concentraciones MCP1 más altas en plasma que en suero; y de IL6 más altas en suero que en plasma.

El tipo de muestra habitual para el análisis de dimero D es el heparinizado o con citrato de sodio. Comparando la concentración de dimero D en estos tipos de muestra con las de plasma EDTA, observamos que era superior en este último (plasma EDTA).

Finalmente encontramos concentraciones inferiores de C3 y C4 en plasma EDTA que en plasma heparina de litio de C3 y C4.

Los estudios de concordancia y correlación llevados a cabo en nuestro estudio indican una correlación entre las concentraciones séricas y plasmáticas entre buena (0,7-0,9) y moderada (0,5-0,7), con valores del coeficiente de correlación intraclass superiores a 0,6 en todos los casos a excepción de MMP9, MPO y tPAI. Los coeficientes de correlación más próximos a 1 (coeficiente de correlación de Spearman o coeficiente de correlación intraclass superior a 0,9), que son los que habitualmente se usan en laboratorio, corresponden a PCR, C4, dimero D, IL6, IL10 y TNFalfa. Sin embargo, los gráficos de Bland Altman revelan que sólo IL6, IL10 y TNF alfa presentan una diferencia de concentraciones medias entre ambos tipos de muestras próxima a cero. Por tanto salvo en estos casos, difícilmente se podrían utilizar indistintamente uno u otro tipo de muestra. No obstante, en ningún momento hubo necesidad de utilizar un tipo de muestra diferente.

Encontramos una infraestimación en plasma de los marcadores analizados mediante inmunoensayo (PCR, C3, C4 y dimero D), excepto dimero D; y una sobrestimación en suero de los marcadores analizados mediante microarrays, excepto de IL6, IL10 y TNF que presentan concentraciones similares (diferencias de cero). Dado que para la determinación de las concentraciones de marcadores se utiliza siempre el mismo tipo de muestra, la posibilidad de sobreestimación o infraestimación respecto a la muestra habitual será la misma en todos los casos.

Sin embargo no creemos que los resultados del estudio puedan verse afectados porque lo que interesa no es tanto el valor de concentración en sí como las variaciones que tienen lugar a lo largo de los distintos momentos del estudio.

Para BNP, dimero D, PCR, C3 y C4 se utilizaron muestras de plasma EDTA en lugar de suero a pesar de que es el tipo de muestra indicado para estos tres últimos porque el fabricante para el ensayo ARCHITECT BNP recomienda utilizar plasma recogido en tubo de EDTA y de plástico para su recogida y almacenamiento, y para simplificar el procedimiento de análisis se quería analizar de forma conjunta todos ellos a partir de la misma muestra.

Los resultados del estudio INTERHEART²²⁵ nos revelan que con la presencia de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales sólo conseguimos explicar el 80% de los casos de enfermedad coronaria. Queda un porcentaje importante de casos por explicar, siendo ahí donde cobran importancia los nuevos marcadores de riesgo. El conjunto de nuevos factores de riesgo de enfermedad vascular aterosclerótica y sobre todo coronario, son numerosos y están dentro de todas las líneas que afectan a nuestro estudio, entre ellos: inflamación (PCR, interleuquinas, amiloide sérica A, moléculas de adhesión celular y vascular, ligando soluble CD40, recuento leucocitario), hemostasia/trombosis (fibrinógeno, antígeno del factor von Willebrand, PAI-1, activador de plasminógeno tisular, factores V, VII y VIII, dimero D, fibrinopéptido A), relacionados con las plaquetas (agregación y activación plaquetar, tamaño y volumen plaquetar), relacionados con los lípidos (LDL, lipoproteína A, apolipoproteínas, HDL,..) y otros como homocisteína, microalbuminuria, resistencia a la insulina, neopterina, adiponectina, leptinas...etc.

Precisamente debido a esta variedad de marcadores existentes en la literatura, realizamos una selección representativa del proceso inflamatorio global para valorar la utilidad de algunos de ellos como marcadores clínicos tras la cirugía de revascularización. Como indicadores del estadio inicial de la reacción inflamatoria (disfunción endotelial) se analizan sICAM-1 e IL6; como indicadores de formación de placa de ateroma se seleccionan PCR-us, complemento, MCP-1, IFN- γ , TNFalfa, adiponectina; y en estadios más avanzados que incluyen la desestabilización de la placa y trombosis, MMP9, MPO, sCD40L, tPAI1 y Dimero D. También se estudian IL10 como marcador antiinflamatorio y el BNP como marcador funcional. Analizamos la cinética de sus concentraciones durante 4 meses en un grupo de pacientes revascularizados y tratados con distintas dosis de estatinas. Independientemente del tratamiento recibido observamos que IL6, IL10 y dimero D eran los marcadores que más precozmente se elevaban, haciéndolo inmediatamente después de la cirugía. Mientras que MCP1, PCR, C3, MMP9, MPO, tPAI y CD40L lo hacían más tardíamente, concretamente en el momento del alta. TNFalfa e IFNgamma, también se elevan en el momento del alta aunque de forma más modesta. Además, CD40L, ICAM, tPAI y C3 alcanzan un mínimo de concentración tras la cirugía. Sin embargo ICAM no presenta un claro patrón de variación de su concentración a lo largo del estudio. Como la determinación de su concentración no es reproducible ni estable, no cumple con dos de los criterios para que un marcador pueda ser utilizado en la práctica clínica y por tanto se decide estudiar otro marcador en su lugar. El marcador elegido es adiponectina, porque está disponible dentro del panel de microarrays ofertado por el fabricante y porque nos proporciona información de la reacción inflamatoria a otro nivel diferente. Éste resulta ser un marcador tardío que se eleva en el momento del alta hospitalaria y que alcanza un mínimo tras la cirugía.

Sin embargo, poco podemos afirmar acerca de su utilidad clínica como marcadores de riesgo cardiovascular puesto que ante el escaso número de eventos cardiovasculares que han tenido lugar en el corto período de seguimiento (4 meses), no se ha podido realizar el análisis multivariante correspondiente que hubiera permitido evaluar la probabilidad de aparición de la enfermedad (regresión logística y análisis de supervivencia de Cox) asociada a estos marcadores.

Sólo en unos pocos estudios se ha evaluado la utilidad de la PCR preoperatoria en la cirugía de revascularización coronaria y en menos aún alguno de los otros marcadores de inflamación mencionados. Mientras que Gaudino et al²²⁶ no encontraron un mayor riesgo en pacientes con PCR preoperatoria elevada, Milazzo et al²²⁷ hallaron un peor pronóstico a largo plazo en pacientes con PCR $\geq 0,30$ mg/dl, y Biancari et al²²⁸ encontraron un mayor riesgo de complicaciones precoces en pacientes con PCR ≥ 1 mg/dl. Según otro estudio realizado en pacientes de cirugía de revascularización coronaria sin circulación extracorpórea²²⁹ aseguran que los valores preoperatorios de PCR, IL-6 y TNF- α no mostraron ninguna asociación significativa con la aparición de muerte o IAM en el postoperatorio inmediato (30 días).

2. MARCADORES DE INFLAMACIÓN

Tras la cirugía cardíaca se produce una respuesta inflamatoria sistémica, que se caracteriza por un aumento de las concentraciones sanguíneas de marcadores de inflamación como las interleucinas proinflamatorias IL6, IL8 y TNF α ²³⁰, y también de citocinas antiinflamatorias como la IL10. El grado de aumento de estas citocinas está directamente relacionado con la duración de la isquemia²³¹. El corazón es capaz de sintetizar TNF α biológicamente activo tras ser estimulado por endotoxinas y moléculas del complemento durante el bypass coronario. También puede aumentar la concentración de IL6 e IL8 durante la angioplastia con balón. Otros órganos que contribuyen al aumento de las citocinas IL6, IL8 e IL10 tras la isquemia reperusión son los pulmones y el hígado.

COMPARACIÓN INTRAGRUPPO

En nuestro estudio, con 52 pacientes entre 35 y 75 años diagnosticados de cardiopatía isquémica y con indicación de revascularización quirúrgica de la arteria descendente anterior comprobamos que, en general, en el momento previo a la inducción anestésica se produce una disminución en la concentración de los marcadores de inflamación y especialmente de los marcadores de estado protrombótico MMP0, MPO y tPAI, que podría deberse al efecto de hemodilución durante el bypass cardiopulmonar.

De acuerdo con los mecanismos fisiopatológicos de la inflamación, los marcadores de disfunción endotelial y de formación de placa MCP1 (marcador de activación de las células endoteliales), IL6 e IL10 (citocinas) son los marcadores que más precozmente aumentan sus concentraciones en suero. Lo hacen inmediatamente **después de la cirugía** y en el caso de las citocinas hasta 2 veces por encima de su concentración inicial. Además, estas variaciones de concentración son estadísticamente significativas tanto en el grupo tratado con altas dosis de atorvastatina como en el tratado con dosis más bajas. Las concentraciones de las otras citocinas estudiadas presentes en esta fase de la reacción inflamatoria, TNF α e IFN, varían muy poco y de forma no estadísticamente significativa, a lo largo de todo el estudio. Mientras que el marcador antiinflamatorio adiponectina experimenta un descenso significativo en su concentración hasta el momento posterior a la cirugía, a partir del cual se eleva.

Dado que TNF e IL6 disminuyen la secreción de adiponectina por los adipocitos, el aumento de concentración de éstos coincide con una disminución de la concentración de TNF.

En el momento del alta hospitalaria, las concentraciones de todos estos marcadores descienden hasta alcanzar valores próximos a los niveles basales o incluso inferiores, manteniéndose más o menos iguales hasta 4 meses después de la cirugía. A excepción de adiponectina cuya concentración se eleva hasta alcanzar valores próximos a los iniciales.

La disfunción miocárdica y respiratoria que tiene lugar tras la cirugía cardíaca se ha asociado con un aumento de las concentraciones de citocinas proinflamatorias como IL6 y TNFalfa. Así se demuestra tanto en nuestro estudio como en otros estudios, con máximos de concentración de IL6, IL10 y TNFalfa a las 4h de la cirugía y posterior descenso a las 72h^{232,233}. De Mendonça-Filho et al²³⁴ observaron máximos de concentración e MCP1 e IL6 3h después de la cirugía, observándose marcados cambios relacionados con la cirugía. Sin embargo, la concentración de IL10 no sufrió cambios significativos durante dicho estudio.

Siguiendo con la fisiopatología de la inflamación, los siguientes marcadores en elevarse, ya en el **momento del alta** (24-72h tras la cirugía), son los reactantes de fase aguda PCR, C3 y C4, liberados tras la estimulación hepática de las citocinas. Los indicadores de desestabilización de la placa ateromatosa y de trombosis MPO (marcador de activación monocito-macrófago), MMP9 y tPAI se elevan también en este momento.

Las concentraciones de todos ellos descienden nuevamente hasta alcanzar niveles basales o ligeramente inferiores al mes y a los 4 meses de la cirugía, a excepción del CD40L que no experimenta grandes cambios en su concentración lo largo del estudio. Salvo en este último caso, estas variaciones de concentración son estadísticamente significativas en ambos grupos de tratamiento. Al mes disminuyen la concentración del reactante de fase aguda PCR y los marcadores de estado protrombótico MMP9 y MPO; y a los 4 meses los reactantes de fase aguda PCR, C3 y C4 disminuyen aún más su concentración respecto al momento anterior.

El dímero D no se pudo analizar y el BNP tan sólo se hizo en 12 pacientes, con las consiguientes limitaciones. Se observa una elevación de la concentración de BNP previamente a la cirugía, con posterior descenso, pero su concentración a los 4 meses es superior a los valores basales.

La mayoría de estudios coinciden en que a partir del tercer mes se produce una reducción de la concentración de PCR en el grupo de tratamiento con estatinas. Así Kinley et al. observan una reducción de la concentración de PCR a las 16 semanas en un grupo de pacientes tratados con atorvastatina 80mg²³⁵. Lo mismo sucede en otro estudio²³⁶ pero a los 3 meses y con dosis más bajas de atorvastatina (10mg) frente a placebo. Pero también encontramos otros estudios con una disminución más precoz de la concentración de PCR. De esta forma Patti et al. muestran una tendencia no significativa hacia la atenuación del aumento de PCR a las 8h de la cirugía en el grupo de atorvastatina 40mg respecto a placebo. Idénticos resultados encontramos en nuestro estudio, con una reducción de la concentración de PCR no tan precoz como 8h ni tan tardía como 3 meses. En nuestro caso la reducción tiene lugar tanto al mes como a los 4 meses y es significativa tanto en los pacientes con altas como con bajas dosis de estatinas. Nuestros resultados también muestran que la PCR alcanza su concentración máxima durante el alta, al igual que otros estudios que indican que se mantiene elevada así durante las 24-96h de hospitalización²⁴³.

Por otro lado, durante el bypass cardiopulmonar, desciende la concentración del complemento y se generan productos de degradación del complemento (fracciones C3a y C5a). De este modo se explica el descenso en la concentración de C3 y C4 durante la cirugía que encontramos en nuestro estudio. A diferencia de un estudio²³⁷ llevado a cabo en un grupo de pacientes sometidos a cirugía abierta y otro grupo con operaciones cerradas nosotros sí que encontramos diferencias en las concentraciones del complemento antes y después del bypass.

Diferentes trabajos han analizado el efecto del tratamiento hipolipemiante con estatinas en las concentraciones plasmáticas de CD40L y demuestran que el tratamiento con atorvastatina durante 8 semanas disminuye la expresión de CD40L en plaquetas procedentes de sujetos hiperlipémicos²³⁸. Hugo et al.²³⁴ no observaron cambios en CD40L hasta 6h

después de la cirugía, disminuyendo a las 10 y 24h. En nuestro estudio alcanzamos el límite de detección de la técnica en la mayoría de muestras analizadas, no siendo posible observar estas variaciones de concentración.

En definitiva, la situación señalada en nuestro estudio refleja que durante la cirugía se produce un daño inflamatorio a nivel local en los vasos coronarios, que se pone de manifiesto con la elevación de la concentración de MCP1, IL6 e IL10 y TNFalfa tras la cirugía. La afectación a nivel sistémico consiste en una disminución de la concentración de adiponectina producida por TNFalfa. En una fase posterior del proceso inflamatorio, las moléculas liberadas localmente acceden a la circulación sistémica estimulando a nivel hepático la liberación de PCR y complemento, cuya concentración se muestra elevada en el alta hospitalaria. Al mismo tiempo, a medida que la reacción inflamatoria avanza, la placa de aterosclerosis inicialmente formada se muestra vulnerable y susceptible de ser destruida lo que a su vez favorece la formación de trombos y con ello la aparición de fenómenos trombóticos. Esto explica que encontremos concentraciones elevadas en el momento del alta de MPO, MMP9 y tPAI.

En todos los casos, salvo TNFalfa, estas variaciones de concentración a lo largo del estudio fueron estadísticamente significativas. De modo que todos estos marcadores podrían resultar de utilidad en el manejo y seguimiento clínico de estos pacientes tras la cirugía de revascularización como indicadores de evolución del proceso inflamatorio. Si bien, para ello además debería evaluarse su valor pronóstico como predictores de riesgo cardiovascular. Cosa que no ha sido posible debido al corto período de seguimiento y al pequeño número de eventos cardiovasculares producidos, lo que no ha posibilitado la realización de un estudio multivariante de supervivencia de Cox ni la creación de un modelo de regresión logística.

Puesto que conocemos los valores de referencia y utilidad clínica de algunos de estos marcadores empleados hasta el momento en la práctica clínica, es importante destacar la relevancia de algunos de ellos. Así, la concentración de C3 y C4 a lo largo del estudio se mantiene dentro de los valores de normalidad en ambos grupos de tratamiento. Mientras que la concentración de PCR se mantiene por encima de 3mg/L (riesgo cardiovascular alto según la AHA/CDC) a lo largo de todo el estudio, bajando a 2,6mg/L tras la cirugía en los pacientes con dosis de atorvastatina estándar y a 2,4 a los 4 meses en los pacientes con dosis altas (riesgo cardiovascular moderado). Sin embargo en el estudio llevado a cabo por van Straten AH et al²³⁹ utilizan valores de referencia diferentes para estratificar el riesgo en la cirugía de bypass coronario; una concentración superior a 10mg/L como factor de riesgo de mortalidad temprana y una concentración superior a 5mg/L como factor de riesgo de mortalidad tardía.

Sin embargo debemos ser cautelosos con esta interpretación puesto que las concentraciones de estos marcadores se analizaron en plasma EDTA, y en el estudio preliminar veíamos que había una sobreestimación de la concentración respecto a su muestra habitual.

También es importante desde el punto de vista clínico señalar que los pacientes tratados con altas dosis de atorvastatina presentaban un mayor número de marcadores con una concentración menor al mes y a los 4 meses tanto respecto al momento anterior como respecto al momento basal.

Por otro lado, hemos de advertir que se observan con bastante frecuencia valores de concentración extremos en los marcadores de inflamación, pero dado que el análisis de todos ellos se realiza por duplicado, se descarta que éstos fueran errores analíticos y no se eliminan del estudio estadístico. En estos casos los resultados se muestran mediante la mediana y rango intercuartilico y se emplean técnicas estadísticas no paramétricas.

Finalmente, señalar que en el estudio preliminar se analiza la cinética de las concentraciones de los marcadores de inflamación en 11 pacientes sin tener en cuenta el tratamiento que recibe cada uno. Por esta razón los resultados cuando se tiene en cuenta el tratamiento no coinciden totalmente. Así sin tener en cuenta el tratamiento tras la cirugía se elevaban IL6, IL10 y dimero D, mientras que teniéndolo en cuenta se elevan además MCP1 y TNFalfa.

COMPARACIÓN INTERGRUPO

En nuestro estudio, 26 pacientes fueron tratados perioperatoriamente con altas dosis de estatinas (80mg) y otros 26 con dosis estándar (10mg). Encontramos concentraciones diferentes en uno y otro grupo a lo largo de todo el estudio para MCP1 mientras que las concentraciones de IL6 e IL10 difieren sobre todo tras la cirugía. La mediana de la concentración del marcador proinflamatorio IL6 es 48pg/mL superior en los pacientes con dosis más bajas; y la del marcador antiinflamatorio IL10 es 147pg/mL inferior. A pesar de ello, la única diferencia estadísticamente significativa que encontramos fue en la concentración de MCP1; con concentraciones significativamente menores en los pacientes con altas dosis de atorvastatina tras la cirugía y al mes de la misma (mediana 790pg/mL tras la cirugía y 595pg/mL al mes en atorvastatina 80mg frente a 1404 y 930 respectivamente en atorvastatina 10mg; $p=0,030$ y $0,003$). Sin embargo, si consideramos estos resultados globalmente en lugar de por separado, todas estas diferencias podrían ser clínicamente relevantes, ya que los valores de concentración encontrados en los marcadores de inflamación indican que los pacientes con altas dosis de estatinas cuentan con un estado inflamatorio más atenuado al presentar concentraciones inferiores de citocinas proinflamatorias como son IL6 y MCP1, y concentraciones superiores de citocinas antiinflamatorias IL10. No obstante, no debemos olvidar que estos marcadores no se utilizan en la práctica clínica y no conocemos con certeza el significado clínico de las diferencias encontradas.

La concentración de TNFalfa e IFN son ligeramente superiores a lo largo del estudio en los pacientes con tratamiento intensivo de atorvastatina, siendo la concentración de TNFalfa tras la cirugía y al alta significativamente superior en los pacientes con altas dosis (mediana 16pg/mL tras la cirugía y 14pg/mL al alta frente a 10 y 10pg/mL, respectivamente; $p=0,027$ y $0,011$). Estas diferencias son más pequeñas en magnitud en comparación con el resto de marcadores que se elevan en este momento.

La concentración de adiponectina es inferior en los pacientes con altas dosis de estatinas a lo largo de todo el estudio, excepto a los 4 meses que es ligeramente superior.

Un mes y 4 meses después de la cirugía las concentraciones de los marcadores en ambos grupos de tratamiento son similares, a excepción de MCP1 que en el grupo de pacientes con altas dosis de atorvastatina presenta una mediana de 594ng/mL y 664pg/mL frente a 930 y 965pg/mL de los pacientes con dosis de atorvastatina más bajas. Si bien, sólo las diferencias de este marcador al mes son estadísticamente significativas. Además, la mediana de la concentración de adiponectina a los 4 meses es mayor en los pacientes con dosis altas (16257ng/mL frente a 14983ng/mL, $p=0,570$), aunque no es estadísticamente significativo.

Parte de nuestros resultados coinciden con otros estudios anteriormente citados^{233, 232}, en los que observan también una atenuación del aumento de IL6 en el grupo de estatinas a las 4 y 10h, comparado con placebo y una mayor concentración de IL10 a la hora de la cirugía²¹⁷. Concretamente, Chello et al.²³² encuentran una concentración de IL6 significativamente menor a las 4h en los pacientes tratados con atorvastatina 20mg frente placebo, pero a diferencia de nuestros resultados la concentración de TNFalfa en este grupo es menor aunque estas diferencias no son estadísticamente significativas. Radielli et al.²¹⁷, encuentran una diferencia de concentración de IL6 y TNF alfa entre ambos grupos más precozmente

incluso, con concentraciones significativamente menores a los 10 y 60 minutos del clampado en el grupo de pacientes tratado con altas dosis de atorvastatina y ramiprilo. El grupo de Martín Ventura et al. ha demostrado que el tratamiento con atorvastatina sola o en combinación con amlodipino reduce la expresión de MCP-1 en células mononucleares periféricas de pacientes con aterosclerosis carotídea^{240,241}, en un mes, aunque no encuentran diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en las concentraciones plasmáticas de este marcador. En el estudio AIM comprueban que todas las dosis disponibles de atorvastatina son capaces de disminuir las concentraciones plasmáticas de MCP-1 tras 3 meses de tratamiento en sujetos con alto riesgo cardiovascular²⁴². Por el contrario, Florens et al²⁴³ afirman que el tratamiento perioperatorio con estatinas no mitiga la respuesta inflamatoria que tiene lugar durante la cirugía. A diferencia de estos estudios, nuestros resultados indican que tras la cirugía ambas dosis de atorvastatinas reducen el aumento de estos marcadores de forma similar salvo en el caso de MCP1 y TNFalfa. Sin embargo añadimos la importancia clínica de las diferencias halladas y encontramos estudios frente a placebo que señalan la existencia de un efecto protector de las estatinas frente a la reacción inflamatoria que tiene lugar durante la cirugía, al reducir la concentración de los diferentes marcadores de inflamación. Por tanto las diferencias encontradas, sean o no estadísticamente significativas, de acuerdo con estos estudios encontrados podrían ser clínicamente relevantes. De modo que el tratamiento con altas dosis de estatinas ejercería un efecto protector atenuando el aumento de los marcadores de inflamación IL6, y MCP1 y elevando el del marcador antiinflamatorio IL10. Por otro lado todos los estudios encontrados muestran una concentración de TNFalfa igual o inferior en este grupo de pacientes mientras en el nuestro encontramos una concentración superior. Para interpretar correctamente tanto este resultado como el anterior, lo apropiado sería realizar un análisis de regresión lineal múltiple. Esto nos permitiría estimar el efecto del tratamiento sobre la concentración de los marcadores de inflamación ajustado por otros factores que pudieran afectar dicha relación. Sobre todo teniendo en cuenta que inicialmente los pacientes tratados con altas dosis de estatinas presentaban más factores de riesgo que los tratados con dosis más bajas. Sin embargo esto no ha sido posible debido al pequeño número de sujetos estudiados, lo que limita la creación de un modelo válido.

Kuei-Chuan Chan et al²³⁶ encontraron concentraciones de adiponectina más bajas en un grupo de pacientes tratados con atorvastatina 10mg comparándolo con placebo a los 3 y 6 meses de una intervención coronaria percutánea. Es el primer estudio que revela que el tratamiento con atorvastatina tras la cirugía tiene un efecto negativo sobre la adiponectina, y los efectos antiinflamatorios y antiaterogénicos del fármaco están afectados por la disminución en la concentración de adiponectina. Según este estudio, los efectos beneficiosos de la atorvastatina podrían contrarrestar los efectos negativos sobre la adiponectina. Nuestros resultados coinciden en parte con los de este estudio, con una concentración inferior en el grupo de altas dosis de atorvastatina desde el ingreso previo a la cirugía hasta un mes después; pero a diferencia de éstos, a los 4 meses la concentración en nuestro grupo de pacientes es superior. Por otro lado, los resultados del estudio ACTFAST²⁴⁴, según el cual las estatinas son menos efectivas en el aumento de adiponectina en pacientes diabéticos y con síndrome metabólico, explicaría las diferencias en la concentración inicial encontradas en nuestro estudio entre los pacientes con atorvastatina 10mg y 80mg. Ya que en la comparación inicial de los grupos de tratamiento encontrábamos una mayor proporción de diabéticos en los pacientes que toman altas dosis de atorvastatina, y la concentración de adiponectina correspondiente (inicial) era inferior en este grupo que en el de dosis más bajas. En el citado estudio encuentran menores concentraciones de adiponectina en pacientes con riesgo cardiovascular alto y muestran además que la atorvastatina aumenta las concentraciones plasmáticas de adiponectina, indicando que el tratamiento a corto plazo

con estatinas produce efectos antiinflamatorios en estos sujetos. Concluyen diciendo que el aumento en la concentración de adiponectina que produce la atorvastatina es dosis dependiente, observando el máximo efecto con las dosis más altas de estatinas (80mg). En nuestro estudio la concentración de adiponectina en los pacientes con atorvastatina 80 permanece por debajo de la concentración del grupo de pacientes con dosis más bajas en todo momento hasta el cuarto mes que se sitúa por encima. Por tanto, el tratamiento con altas dosis de estatinas parece ser el responsable de esta elevación en la concentración de adiponectina, pero no podemos asegurarlo al no haber encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento. Además, la concentración de adiponectina a los 4 meses es mayor que la inicial en los pacientes con altas dosis de estatinas, e inferior en el de dosis bajas.

En el resto de marcadores se observan pequeñas diferencias de concentración a lo largo del estudio entre ambos grupos de tratamiento. En el momento de máxima concentración (alta hospitalaria) PCR es el marcador que mayor diferencia de concentración presenta, con una mediana de concentración 27,4 mg/L superior en los pacientes con altas dosis de atorvastatina. C3 y tPAI también presentan concentraciones superiores en este grupo de pacientes, siendo esta diferencia de medias más pequeña (0,19g/L y 15ng/mL, respectivamente). Mientras que las concentraciones de MMP9 y CD40L son inferiores. Sin embargo, estas diferencias en la concentración de los marcadores entre ambos grupos de tratamiento no son estadísticamente significativas, salvo en el caso de C3 donde la concentración al alta es significativamente mayor en el grupo de atorvastatina a altas dosis (1,95g/L frente a 1,75mg/L; $p=0,018$).

Los resultados de CD40L no son concluyentes ya que en la mayor parte de los casos la concentración superaba los límites de detección del ensayo, no siendo posible la dilución de la muestra para solucionar el problema pues afectaría también a las concentraciones de los otros marcadores analizados.

Al mes y a los 4 meses de la cirugía las concentraciones medias de estos marcadores en ambos grupos de tratamiento son similares o ligeramente inferiores en los pacientes con altas dosis de atorvastatina, a excepción de MMP9 (mediana de concentración de MMP9 en atorvastatina 80mg 489ng/mL frente a 419ng/mL en atorvastatina 10mg a los 4 meses). Sin embargo en ningún caso estas diferencias son estadísticamente significativas. Tampoco lo es la diferencia de 1,9 mg/L en la mediana de concentración de PCR a los 4 meses, sin embargo resulta ser clínicamente relevante no tanto por su magnitud sino por el valor de concentración de PCR en cada uno de los grupos. Así, en los pacientes tratados con altas dosis su concentración es de 2,4 mg/L, indicando riesgo cardiovascular moderado; mientras que en los que reciben la dosis estándar es de 4,3 mg/L, lo que indica riesgo cardiovascular alto según el criterio de la AHA/CDC.

En el momento previo a la cirugía la mediana de concentración de BNP es 107,5pg/mL superior en los pacientes con altas dosis de estatinas. Estas diferencias se van acortando a lo largo del estudio hasta prácticamente igualarse e incluso reducirse a 10pg/mL al mes y a los 4 meses. Al margen de las diferencias encontradas, el valor de 47,7pg/mL (mediana) alcanzado con el tratamiento estándar en el momento previo a la cirugía permite descartar la existencia de insuficiencia cardíaca, mientras que con el valor de 155,2pg/mL obtenido con el tratamiento intensivo de atorvastatina no es posible descartar el diagnóstico. Aún y todo, se deben interpretar cautelosamente estos resultados dado el pequeño número de casos analizados, siendo necesarios más estudios para valorar las discrepancias halladas.

El efecto agudo de las estatinas en la respuesta inflamatoria sistémica se refleja mediante la reducción de PCR dentro de las 24h en los pacientes con altas dosis de estatinas²⁴⁵. Al igual

que nosotros, Patti et al.²⁴⁶ no encuentran concentraciones de PCR significativamente diferentes entre atorvastatina 40mg y placebo en el momento de la cirugía, ni 8h, ni 24h después. Pero al igual que sucede en nuestro estudio, tomando el valor de 3mg/L como indicador de riesgo cardiovascular, los pacientes con atorvastatina tienen menor riesgo que los pacientes con placebo. En otro estudio en pacientes sin enfermedad cardiovascular previa y aleatorizado, pravastatina 40mg reduce la concentración de PCR un 16,9% en 24 semanas independientemente del LDLcolesterol y otras variables²⁴⁷. Tanto en la prevención primaria como en la secundaria, la reducción media de PCR en este grupo de pacientes es de 0,02mg/dL, mientras que en el grupo con placebo no varía.

La mayoría de estudios encontrados en la literatura revelan que el tratamiento hipolipemiante con estatinas es capaz de disminuir las concentraciones de CD40L, probablemente de manera independiente de su acción hipolipemiante. Sin embargo, hay tanto estudios de estatinas a altas dosis como de estatinas a dosis estándar, que dicen que en ambos casos disminuyen la concentración de CD40L^{248, 249}. Blanco Colio et al.²⁵⁰ encuentran concentraciones de CD40L más bajas a las 12 semanas en el grupo de pacientes con riesgo cardiovascular alto y con dosis de atorvastatina más altas, si bien, comparado con el grupo de atorvastatina 40mg, no es más efectiva que ésta en la reducción de la concentración. Una explicación que dan a este fenómeno es que la atorvastatina 80mg no proporciona efectos antiinflamatorios adicionales comparado con los obtenidos con atorvastatina a dosis intermedias (40mg). Sin embargo, en el estudio MIRACL, el tratamiento precoz con atorvastatina 80mg no modifica el cambio en la mediana de la concentración a las 16 semanas comparado con placebo. Si bien, en este estudio incluyen pacientes con enfermedad coronaria arterial inestable y en el de Blanco Colio pacientes con enfermedad estable.

Pocos son los estudios publicados hasta el momento sobre el resto de marcadores analizados.

Recordemos que las células endoteliales activadas producen MCP1 que atraen a los monocitos al lugar de la inflamación; que IL6 es la responsable de la coordinación de la respuesta de fase aguda, que consiste en fiebre, taquicardia, leucocitosis, alteración de la permeabilidad vascular y aumento de la producción de reactantes de fase aguda; y que IL10 tiene efectos antiinflamatorios, inhibiendo la producción de citocinas proinflamatorias. Por tanto, la reducción en la concentración de MCP1 e IL6 y la mayor concentración de IL10 hallada tras la cirugía en el grupo con atorvastatina 80mg (diferencias de medianas de concentración respecto a dosis más bajas de 615pg/mL, 48pg/mL y 147pg/mL, respectivamente), podría indicar que el tratamiento con altas dosis de atorvastatina produce una amortiguación de la respuesta inflamatoria aún cuando estas diferencias no eran estadísticamente significativas (salvo MCP1 que sí lo eran). Por otra parte, TNFalfa es uno de los factores proinflamatorios más importantes que activan la síntesis de otras citocinas e inducen la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales; y a nivel sistémico, TNF inhibe la liberación de adiponectina y con ello su efecto protector. De este modo encontramos concentraciones significativamente superiores de TNF que se corresponden con concentraciones inferiores de adiponectina en ambos grupos de tratamiento.

PCR, C3 y C4 son reactantes de fase aguda, tPAI es un marcador de trombosis y MMP9 un marcador de inestabilidad de placa. Los pacientes con tratamiento intensivo con atorvastatina presentaban una concentración significativamente mayor de C3 y de forma no significativa mayor concentración de PCR y tPAI y menor concentración de MMP9 en el momento del alta. Las diferencias encontradas respecto al tratamiento estándar eran

pequeñas (diferencias de medianas 0,19g/L, 27mg/L, y 15ng/mL y 52ng/mL, respectivamente). Tal y como se mencionaba anteriormente, lo apropiado en estos casos sería realizar un análisis de regresión lineal múltiple.

Al mes y especialmente a los 4 meses de la cirugía encontramos concentraciones inferiores de un mayor número de marcadores en los pacientes con altas dosis de atorvastatina que en los pacientes con dosis más bajas. Estas diferencias en la mayoría de casos no son estadísticamente significativas cuando se comparan los dos grupos de tratamiento. Por tanto, el efecto del tratamiento con altas dosis de estatinas sobre estos marcadores al mes y 4 meses de la cirugía no sería diferente al producido con el tratamiento estándar. Aunque insistimos en que habría que prestar especial atención a lo que sucede con MCP1 y PCR y comprobar su importancia clínica.

Por otra parte, en ambos grupos de tratamiento, encontramos un gran número de marcadores con concentraciones al mes y a los 4 meses menores que al inicio del estudio. En los pacientes con altas dosis de estatinas estas diferencias son estadísticamente significativas para MCP1 al mes, y para PCR y C4 a los 4 meses. Por el contrario, la concentración de adiponectina es significativamente mayor tanto al mes como a los 4 meses en este grupo de pacientes. Por tanto, el tratamiento con altas dosis de estatina mejora en parte el estado inflamatorio general del paciente respecto a su situación inicial.

El análisis de medidas repetidas nos permitió evaluar el efecto del tratamiento sobre las concentraciones de cada marcador a lo largo del estudio. De este modo, se encontró una concentración significativamente menor de PCR al mes y de C3 al alta en los pacientes tratados con dosis bajas de atorvastatina. Y una concentración de adiponectina basal, tras la cirugía y al mes mayor. No encontrando diferencias estadísticamente significativas en el resto de marcadores entre ambos grupos de tratamiento. Por tanto, el efecto del tratamiento con dosis altas y dosis estándares sobre las concentraciones de los marcadores estudiados a lo largo del estudio sería similar salvo en el caso de PCR, C3 y adiponectina en momentos anteriormente citados. No hemos encontrado ningún estudio en la literatura que analice los resultados de forma similar; tan sólo uno de Parolari et al²⁵¹, que investigaba si la activación de la coagulación y fibrinólisis durante 5 momentos distintos a lo largo del primer mes de la cirugía era diferente entre los pacientes con circulación extracorpórea y con bypass coronario.

Aunque no encontramos diferencias estadísticamente significativas, tras la cirugía, al alta y al mes, las concentraciones de los marcadores proinflamatorios MCP1, TNF, IFN γ ; los marcadores protrombóticos MMP9 y CD40L; y los marcadores antiinflamatorios IL10 y adiponectina eran superiores en los pacientes con dosis estándar de atorvastatina. Y a los 4 meses todos los marcadores presentaban concentraciones mayores en este grupo de pacientes, a excepción de MMP9 y MPO.

Como limitaciones importantes del análisis de los marcadores de inflamación, debemos subrayar que existen notables diferencias en la estandarización de los diversos procedimientos disponibles para la medición de cada una de las citocinas. Estas diferencias en buena parte son causadas por el empleo de anticuerpos dirigidos contra epitopos distintos de la citocina que se desea medir, así como a diferencias en el efecto matriz o bien a un efecto variable de las sustancias que, como receptores solubles, proteínas de unión y autoanticuerpos, pueden interferir en la determinación. El establecimiento, a instancias de la Organización Mundial de la Salud (OMS), de estándares internacionales para cada una de las citocinas por parte del *National Institut for Biological Standards and Controls* (NIBSC) debería permitir avanzar en la unificación de unidades y valores entre los distintos métodos

comercializados. Mientras tanto, esta es una de las principales limitaciones a la hora de comparar nuestros resultados con los de otros estudios.

Otro problema que encontramos es la utilización de puntos de corte distintos de los marcadores para predecir el riesgo cardiovascular en los diferentes estudios. Este estudio no se ha diseñado para analizar los eventos cardiovasculares por el corto período de seguimiento y no ha sido posible analizar la asociación entre los marcadores de inflamación, el tratamiento con atorvastatina y los eventos cardiovasculares que hubiera permitido evaluar el valor pronóstico de estos marcadores como predictores de riesgo cardiovascular. Además el estudio carecía de grupo control sin tratamiento por motivos éticos.

Por otro lado, la determinación conjunta de diferentes marcadores mediante microarrays tiene el inconveniente de que un mismo error analítico afecta de forma distinta a la determinación de cada uno de ellos. Aunque la tecnología empleada permite manejar separadamente cada marcador realizando los ajustes que se estimen oportunos para cada caso a posteriori, en el caso del CD40L no ha sido posible solucionar el problema que había en la mayoría de las muestras al alcanzar el límite de detección de la técnica. La única solución que había era la dilución de la muestra, lo que también afectaría al análisis del resto de analitos, por lo que fue desestimada. A pesar de ello no se prescindió de él como marcador clínico de inflamación porque la modificación de sus concentraciones era suficiente para observar el posible efecto que tenía sobre él el tratamiento con estatinas.

Finalmente, en el caso de los marcadores de activación plaquetaria y del estado protrombótico los resultados podrían ser difíciles de interpretar al estar sus concentraciones afectadas por los antiagregantes, anticoagulantes, etc. Sin embargo, afectaría por igual a los resultados en ambos grupos de estudio y las estatinas han demostrado disminuir la activación plaquetaria, por lo que al medir la actividad plaquetaria y el estado protrombótico, se analizan los mecanismos patogénicos a través de los cuales la atorvastatina puede interferir con la hiperactividad inflamatoria post-quirúrgica y sus consecuencias en la microvasculatura coronaria y cerebral^{252,233,253,254,255,256}. Análogamente sucede con el resto de marcadores analizados, dado que durante la cirugía cardíaca son numerosos/diversos marcadores de inflamación están implicados en la respuesta inflamatoria sistémica que tiene lugar durante la primera semana tras la cirugía, y el daño por isquemia-reperusión, endotoxemia, contacto de los componentes sanguíneos con la superficie artificial del circuito durante el bypass y el trauma quirúrgico per se, ejerce un efecto sinérgico en este proceso que dificulta una interpretación exhaustiva del significado clínico de los marcadores de inflamación en este escenario clínico. Por esta razón encontramos resultados controvertidos en la literatura.

3. INDICADORES CARDIOLÓGICOS Y CLÍNICOS

INDICADORES CARDIOLÓGICOS

La importancia del comportamiento de los marcadores de inflamación radica en los efectos que éstos producen sobre la vasculatura. Numerosos estudios incluyendo pacientes con y sin cirugía han mostrado el beneficio del tratamiento con estatinas en los resultados cardíacos^{222,223} relacionados con la reducción de la concentración de LDL colesterol e inflamación. Desde la publicación de estudios como el de Framingham Heart, el Seven Countries o el MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial), quedó patente el papel de la hipercolesterolemia como factor de riesgo principal en los estudios de morbilidad y mortalidad de origen cardiovascular^{257,258,259}. Con estudios como el Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention o el Helsinki Heart se demostró que la reducción de colesterol prevenía la aparición de estos eventos cardiovasculares^{260,261}. Esto llevó a la creación del

NCEP (National Cholesterol Education Program) en 1987 y a sus recomendaciones sobre el tratamiento de la hipercolesterolemia. Se iniciaron estudios angiográficos para corroborar anatómicamente los hallazgos de estos estudios y comenzaron los estudios con estatinas siguiendo las recomendaciones del NCEP. Desde ese momento han sido numerosos los estudios donde se evalúan dos tipos de resultados: regresión coronaria evaluada mediante arteriografía e incidencia de eventos cardiovasculares. El mecanismo a través del cual las estatinas producen efectos beneficiosos no se conoce totalmente. La reducción de la aterosclerosis sucede en una minoría de pacientes después de 6 meses de tratamiento. Sin embargo, en un tiempo inferior a 6 meses podrían observarse otros factores que contribuyen a la reducción o retraso de la aparición de aterosclerosis. Estos factores son la estabilización de placa, restauración de la disfunción endotelial y disminución de la trombogenicidad. Numerosos estudios han demostrado que las estatinas son mejores que la dieta para detener la progresión e inducir la regresión de las lesiones ateroscleróticas tanto en los vasos nativos como en los injertos de bypass coronarios.

En nuestro estudio, la reserva coronaria a los 4 meses respecto al momento posterior a la cirugía, aumenta tanto en el grupo de atorvastatina con dosis estándar como en el grupo con dosis altas (37% frente a 25%). La menor proporción de pacientes que mejora la reserva coronaria hallada en el grupo con altas dosis de atorvastatina posiblemente sea debido a la existencia de una mayor proporción de sujetos diabéticos en este grupo de pacientes. El 5,3% de los pacientes tratados con dosis estándar de atorvastatina no mejoraba su reserva coronaria a los 4 meses, frente al 0% del grupo con tratamiento intensivo ($p=0,226$). Y el resto permanecía con una reserva igual o normal (58% frente a 75%).

El volumen telesistólico aumenta de forma significativa a los 4 meses en los pacientes con dosis estándar de atorvastatina, cuando se compara con dosis más altas y teniendo en cuenta el volumen telesistólico tras la cirugía, el porcentaje de obstrucción del tronco y la diabetes. También encontramos resultados desfavorables con atorvastatina 10mg para el resto de indicadores cardiológicos, aunque no de forma significativa. La reserva coronaria es una excepción, presentando valores favorables aunque de pequeña magnitud y de forma no significativa.

En general en ambos grupos de tratamiento, tras la cirugía, los parámetros cardiológicos mejoran con concentraciones menores de un mayor número de marcadores que a los 4 meses. En el grupo de pacientes con altas dosis de estatinas, concentraciones menores de C4 se asocian significativamente con mejoría de los parámetros cardiológicos de reserva coronaria, fracción de eyección, índice de motilidad regional y volúmenes ventriculares izquierdo tras la cirugía. Otros marcadores que se asocian con mejoría de estos parámetros son los proinflamatorios, otros reactantes de fase aguda y marcadores de estado protrombótico. Y como observábamos antes, la concentración de los marcadores proinflamatorios (sobre todo MCP1, IL6 e IL10) era menor en este grupo de tratamiento. Mientras que en el grupo de pacientes con dosis estándar de estatinas, los marcadores anteriores se relacionan con reserva coronaria, fracción de eyección e IMR; y sólo reactantes de fase aguda y estado protrombótico con los volúmenes ventriculares.

Encontramos escasos estudios en la literatura que utilicen parámetros cardiológicos para evaluar el estado cardiológico y vascular del paciente sometido a cirugía cardíaca. En uno de ellos, realizado en 40 pacientes con IAM y elevación del segmento ST y aleatorizados a recibir atorvastatina 80mg tras el ingreso o atorvastatina 20mg el día del alta, los volúmenes ventriculares izquierdos y la fracción de eyección a los 4 meses de seguimiento fueron similares en ambos grupos de tratamiento²⁶². Resultados que coinciden en parte con los de nuestro estudio y que podrían deberse al corto período de seguimiento (es posible que 4

meses no sea tiempo suficiente para observar un cambio significativo importante en la funcionalidad ventricular) y al pequeño tamaño de muestra. Sin embargo, a diferencia de este estudio, nosotros encontramos un volumen telesistólico a los 4 meses significativamente mayor en los pacientes tratados con dosis estándar de atorvastatina. Otros 2 ensayos previos centrados en el efecto de estos agentes en la reestenosis angiográfica, the Prevention of Restenosis by Elisor After Transluminal Coronary Angioplasty (PREDICT²⁶³) y the Lovastatin Reestenosis Trial²⁶⁴, tampoco consiguieron demostrar una reducción de la reestenosis angiográfica a los 6 meses de tratamiento con estatinas. Sin embargo hay publicados otros estudios que indican lo contrario, encontrando diferencias entre ambos grupos tanto en la fracción de eyección como en los volúmenes sistólico y diastólico. Así, según un estudio doble ciego randomizado con 108 pacientes²⁶⁵, al cabo de los 12 meses los pacientes con atorvastatina tenían una fracción de eyección significativamente más alta que los que tomaban placebo (0,37 frente a 0,31, $p=0,004$). Además, se observó una disminución estadísticamente significativa en el volumen sistólico y diastólico en el grupo de atorvastatina tras el tratamiento, mientras que estos parámetros permanecieron elevados en los pacientes con placebo.

Por otra parte, según Mannami et al. existe asociación entre el grosor íntimo medio y la enfermedad cardiovascular²⁶⁶. Las estatinas reducen el GIM medio en un período de años, siendo las mayores reducciones proporcionales a la concentración de LDL. Se ha demostrado que dos años con tratamiento intensivo con estatinas produce una regresión de la placa coronaria actual por ultrasonido²⁶⁷. En nuestro estudio encontramos un valor de GIM a los 4 meses superior con el tratamiento de atorvastatina 10mg, pero no es estadísticamente significativo. Es posible que el período de seguimiento sea demasiado corto para encontrar diferencias significativas.

Sola et al²⁶⁵ añaden que en los pacientes con atorvastatina la concentración de IL6 disminuyó a los 12 meses de 17,1 a 13,3ng/dL ($p=0,001$); mientras que en el grupo con placebo no había diferencias estadísticamente significativas (de 17,1 a 16,7 $p=NS$). Se encontraron reducciones similares en TNFalfa y PCR en el grupo de atorvastatina (34, a 24,3ng/dL, $p=0,001$ y 1,9 a 1,7 mg/dL, $p=0,002$), sin cambios significativos en el grupo con placebo (33,4 a 33,3 y 1,9 a 2,0, respectivamente). Node et al²⁶⁸ en un estudio en 63 pacientes con cardiomiopatía dilatada sintomática y no isquémica, también encontraron que la fracción de eyección a las 14 semanas/3 meses en el grupo de simvastatina era significativamente mayor en el grupo con simvastatina que en el grupo con placebo, con un aumento de 34 a 41%. Este incremento de la fracción de eyección se atribuía predominantemente a un descenso significativo en el volumen sistólico. Además las concentraciones plasmáticas de BNP, TNF e IL6 a los 3 meses eran menores en el grupo con simvastatina. Y encuentran una correlación positiva entre los cambios en la fracción de eyección y el porcentaje de mejora de la concentración de IL6 ($r=0,69$, $0<0,001$), TNFalfa ($r=0,61$, $p<0,005$) y BNP ($r=0,72$, $p<0,001$) antes y después de las 14 semanas de tratamiento. En nuestro estudio son los reactantes de fase aguda PCR, C3 y C4 y el marcador protrombótico MMP9 los que se relacionan significativamente de esta manera con la fracción de eyección tras la cirugía o a los 4 meses. Kirklin et al.²³⁷ encontraron una probable asociación entre la concentración de C3 a las 3h del bypass y la disfunción subsiguiente y sugieren que la activación del complemento y la producción de anafilotoxinas C3a y C5a entre otros fenómenos, podría jugar un papel en la respuesta inflamatoria sistémica producida. Estos productos producen vasoconstricción y aumento de la permeabilidad capilar, lo que podría explicar que en nuestro estudio la fracción de eyección a los 4 meses aumente a medida que disminuye la concentración de estos marcadores de inflamación.

En definitiva, los resultados hallados sugieren que el tratamiento con altas dosis de atorvastatina producen un efecto similar al tratamiento con dosis estándar en la progresión del remodelado miocárdico anómalo en los pacientes con cardiopatía isquémica. Teniendo en cuenta que el número de pacientes estudiados se calculó para detectar una diferencia igual o superior a 0,4 en la reserva coronaria, con los datos analizados no hay suficiente evidencia para afirmar que existen diferencias estadísticamente significativas. Por tanto, serían necesarios más estudios para tener una mayor seguridad/verificar que esto es así, ya que los existentes hasta el momento son escasos y lo comparan con placebo.

Además, el tratamiento intensivo con atorvastatina se asocia con reducciones significativas de la concentración de C4 y de forma no significativa de otros marcadores, sugiriendo una asociación entre los cambios en los marcadores proinflamatorios y la función sistólica del ventrículo izquierdo a corto plazo (1 y 4 meses).

INDICADORES CLÍNICOS

El aumento de las citocinas que se produce tras la cirugía se correlaciona con el desarrollo de complicaciones postoperatorias²³¹. Varios son los estudios que han mostrado que las estatinas reducen notablemente la morbilidad y mortalidad cardiovascular tras cirugía cardíaca^{221,152,209,269,270}. El tratamiento intensivo con estatinas reduce la disfunción endotelial y los eventos trombóticos en cortos períodos de tratamiento²⁷¹, produciendo cambios sobre los marcadores de inflamación tan a corto plazo como desde las 24h hasta las 2 semanas siguientes a la cirugía²⁷². Si bien, los mecanismos a través de los cuales las estatinas producen este efecto protector son aún desconocidos, posiblemente se deban a los efectos pleiotrópicos de éstas, en parte debido a la modulación del componente inflamatorio de las placas; podrían tener efectos antiinflamatorios influyendo en el aumento de las citocinas y factores de crecimiento, pueden reducir la apoptosis, mejorar la función endotelial, reducir la expresión de moléculas de adhesión y la adherencia de los leucocitos al endotelio vascular, y tener efectos protectores directos sobre las células miocárdicas. Además, estos efectos pueden ser independientes de la reducción de las lipoproteínas de baja densidad según los citados estudios. En un metaanálisis reciente²⁷³, la reducción de los eventos cardiovasculares mayores es directamente proporcional a la reducción absoluta de LDL, con mayores beneficios con el tratamiento intensivo con estatinas, incluso si el colesterol es inferior a 2mmol/L. Por cada reducción de 1mmol/L de LDL colesterol, el riesgo vascular oclusivo se reduce 1/5, independientemente del colesterol basal, lo que implica que una reducción de 2-4mmol/L podría reducir el riesgo al 40-50%.

En nuestro estudio, los pacientes tratados con atorvastatina perioperatoria a altas dosis tienen una estancia hospitalaria tras la cirugía significativamente menor (13 días frente a 9) y una menor frecuencia de complicaciones pulmonares (16% frente a 0%). Pero no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre estos pacientes y los tratados con dosis más bajas en las variables estudiadas durante la cirugía (empleo de circulación extracorpórea y duración, tiempo de isquemia e intubación, número de bypass, tipo de revascularización, bajo gasto), ni tampoco en el resto de indicadores clínicos (estancia en UVI, reintervención y reingreso en UVI, infección, mediastinitis, complicaciones renales, neurológicas, vasculares, infarto perioperatorio, muerte). Por tanto, una vez más, teniendo en cuenta que el número de pacientes estudiados se calculó para detectar una diferencia igual o superior a 0,4 en la reserva coronaria, con los datos analizados no hay suficiente evidencia para afirmar que existen diferencias reales entre ambos grupos de tratamiento en las variables clínicas estudiadas. Si bien, esto no significa que no sean clínicamente relevantes. De hecho, los pacientes con altas dosis de atorvastatina presentan menor proporción de infección, mediastinitis, infarto perioperatorio de miocardio, complicaciones

renales y neurológicas y menor mortalidad. Sería necesario un análisis multivariante para estimar el riesgo de desarrollar un evento cardiovascular (mortalidad o morbilidad) en función del tratamiento y otra serie de factores que modifiquen el riesgo cardiovascular.

Son numerosos los estudios sobre prevención y en el contexto de la cirugía cardíaca que apoyan estos resultados. Las estatinas (diferentes fármacos y distintas dosis) han demostrado eficacia en la reducción de eventos cardiovasculares en la prevención primaria y secundaria. Los ensayos clínicos sobre prevención secundaria con estatinas muestran una reducción de los eventos cardiovasculares isquémicos recurrentes a largo plazo del 25-30%^{177,206} y también a corto plazo (de 30 días a 6 meses)^{271,274}.

En el ámbito de la cirugía cardíaca el tratamiento con estatinas antes de la intervención percutánea coronaria, parece estar asociado con una reducción sustancial de la mortalidad a corto plazo (1 mes)²⁷⁵. Según Clark et al.²⁵³, la mortalidad a 30 días, definida como muerte perioperatoria o en 30 días siguientes a la operación, es menor en los 1044 pacientes tratados con estatinas (2,5% frente a 5,6% con placebo). En varios estudios^{269,253,276}, el análisis univariante revela que la incidencia de la mortalidad a 30 días por cualquier causa es un 50% inferior en el grupo de pacientes que reciben estatinas preoperatorias comparado con el grupo que no recibe estatinas. El metaanálisis de Hindler²⁷⁷ con 10 estudios demuestra una reducción del riesgo de muerte tras cirugía del 38% en pacientes que toman estatinas, mientras Collard et al.²⁷⁸ encuentran una reducción de la mortalidad superior (del 75%) en una muestra de 2666 pacientes.

Los resultados de morbilidad son más heterogéneos. Según varios estudios, la tasa de pacientes con morbilidad a los 30 días, definida como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, colapso hemodinámico o reintervención perioperatoria o dentro de los 30 días posteriores a la operación, es significativamente menor en el grupo tratado con estatinas (5,9% vs 8,3%)²⁵³. Durazo et al. encuentran una reducción de muerte, IAM no fatal, accidente cerebrovascular o angina inestable del 68% en el grupo con estatinas²⁷⁹. Y los estudios DECREASE I, II y IV (Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluating Applying Stress Echo) incluyeron entre 1996 y 2008 a 3.893 pacientes quirúrgicos con riesgo intermedio o alto, de los que 136 (3,5%) sufrieron muerte cardíaca perioperatoria o IM. El estudio DECREASE III²⁸⁰, muestra una reducción de isquemia miocárdica del 47% (reducción absoluta de riesgo del 9%) y de la mortalidad cardiovascular o IAM no fatal del 5,3% en un grupo de 497 pacientes tratados con placebo o fluvastatina 80mg. Además, los marcadores de inflamación PCR e IL6 eran significativamente menores en este grupo de pacientes. Sin embargo, también hay estudios que dicen lo contrario, como los de Subramaniam et al.²⁸¹ y Ali and Buth²⁸², que no muestran una reducción de la morbi-mortalidad tras cirugía. Otros estudios como el de Pan et al.²⁶⁹ llevado a cabo en 1663 pacientes, el metaanálisis de Liakopoulos et al.²⁸³ con 10 estudios y 31.000 pacientes, o el de Billings et al.²⁸⁴ en una muestra de 324 pacientes, revelan una reducción significativa en la mortalidad por cualquier causa pero no observan diferencias significativas entre el grupo con y sin estatinas preoperatorias con respecto a la incidencia de infarto perioperatorio, arritmias cardíacas, accidente cerebrovascular o disfunción renal. Y muestran que la complicación más frecuente es la fibrilación auricular, con un 18,6% en ambos grupos. En un estudio observacional retrospectivo de un grupo de 93 pacientes de cirugía cardiovascular mayor, Tannus et al.²³⁴ descubren entre las disfunciones orgánicas más frecuentes las hematológicas en el 82% de los pacientes, disfunción circulatoria en el 73,1% y disfunción respiratoria en el 48,4%, complicaciones neurológicas 25,8% y renales 16%. Mientras en nuestro estudio la proporción de complicaciones respiratorias que encontramos en el grupo de dosis estándar

de atorvastatina es del 16%. Del otro resultado que encontramos relativo a la estancia hospitalaria, no encontramos ningún estudio en la bibliografía que recogiera esa variable.

No es posible estudiar la asociación de cada marcador de inflamación con los diferentes indicadores clínicos, debido al pequeño tamaño de la muestra y al corto período de estudio. Sin embargo encontramos algunos estudios en los que varios marcadores de inflamación, incluidos las citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias y las quimiocinas, parecen estar asociadas a complicaciones postoperatorias^{285, 286}.

Datos del estudio multicéntrico Vesnarinona (VEST)²⁸⁷ muestran que existe una diferencia en la supervivencia en función de la concentración aumentada de TNF, con peor supervivencia en pacientes con concentración de TNF superior al percentil 75. Encuentran resultados similares para IL6.

Numerosos estudios han mostrado un aumento de IL10 en plasma durante el daño isquemia/reperfusión miocárdico y el bypass cardiopulmonar²⁸⁸. Además, se ha demostrado un aumento de la expresión de IL10 en placas ateroscleróticas a corto y largo plazo^{289,290}. Smith et al⁸⁸ encuentran una concentración de IL10 significativamente mayor en pacientes con angina inestable que en pacientes con angina estable (diferencia media 14,4pg/mL) incluso después de ajustar por distintos factores. La concentración de IL6 también era estadísticamente superior en los pacientes con angina inestable (diferencia media de 8,6pg/mL).

En una cohorte de 2549 pacientes con síndrome coronario agudo, una concentración basal de MCP1 se asociaba tanto con los factores de riesgo tradicional de aterosclerosis como con un incremento de riesgo de muerte e infarto de miocardio a 10 meses, independientemente de otras variables⁸¹. Tannus et al²³⁴ en un grupo de pacientes de cirugía cardiovascular mayor encuentran que la producción de MCP1 se asocia con trombocitopenia postoperatoria tanto a las 3, 6 y 10h de la cirugía y la concentración de IL10 a las 3h con complicaciones pulmonares y circulatorias.

Concentraciones elevadas de PCR se asocian con una incidencia aumentada de eventos coronarios y cardíacos tras intervención coronaria percutánea²⁹¹ así como con progresión de estenosis arterial carotídea. El estudio multicéntrico, randomizado y controlado JUPITER²⁹² realizado en 18000 pacientes sanos con valores normales de LDL y PCR>2mg/L, la concentración media de PCR y el resultado primario combinado (IAM, accidente cerebrovascular, revascularización coronaria, hospitalización por angina inestable y muerte cardiovascular) se redujo de forma significativa en los pacientes con rosuvastatina, con un HR de 0,56 y un NNT de 25 en comparación con los que reciben placebo. Hay pocos estudios sobre la correlación entre la elevada concentración perioperatoria de PCR y la mortalidad a corto y largo plazo²⁹³ tras el bypass coronario arterial. En el estudio llevado a cabo por Albert H et al²³⁹ en 8500 pacientes de cirugía cardíaca se confirma que la concentración preoperatoria de PCR es un factor de riesgo independiente para la mortalidad a corto y largo plazo tras bypass arterial coronario. Y afirma que se puede utilizar la concentración de PCR preoperatoria para estratificar el riesgo en la cirugía de bypass coronario, con una concentración superior a 10mg/L como factor de riesgo de mortalidad temprana y una concentración superior a 5mg/L como factor de riesgo de mortalidad tardía. Por el contrario, Domingo et al²⁹⁴ no encuentran asociación entre los marcadores de inflamación IL6 y PCR y el desarrollo de complicaciones a corto plazo. Aunque sí que encuentran concentraciones superiores en pacientes con síndrome coronario agudo a los 30 días. Gaudino et al²⁹⁵ tampoco encontraron asociación entre los marcadores de inflamación y las complicaciones postoperatorias precoces. En un estudio con 187 pacientes derivados a la unidad de

rehabilitación cardíaca 8 ± 5 días después de la cirugía, la duración de la hospitalización era independiente de la concentración de PCR al ingreso o al alta ($r=0,032$ y $0,036$)²⁹⁶. No se observó correlación con ninguna de las variables clínicas consideradas (fallo renal, fibrilación auricular, derrame pleural y pericárdico). Se produjeron 19 eventos durante los 24 meses de seguimiento, y la concentración de PCR fue similar en los pacientes con y sin eventos.

En un estudio observaron que el tratamiento con atorvastatina a altas dosis (80mg) disminuía la concentración de MMP9 en pacientes con síndrome coronario agudo²⁹⁷ e incluso disminuía la recurrencia de accidente cerebrovascular en pacientes sin enfermedad coronaria²⁹⁸. En nuestro estudio se observa una menor incidencia de complicaciones e ingresos en los pacientes que reciben altas dosis de estatinas, pero no es posible asociarlo con la concentración de MMP9 puesto que no hay suficientes casos para analizar. Lo que sí hallamos estudiando la relación entre los indicadores cardiológicos y MMP9, es que en el grupo de altas dosis de estatinas la asociación entre la fracción de eyección y la concentración de MMP9 al mes y a los 4 meses es inversamente proporcional.

Concentraciones elevadas de CD40L permiten identificar pacientes con síndrome coronario agudo y mayor riesgo de muerte y recurrencia de IAM, independientemente del valor de otras variables predictivas como son PCR y troponina²⁹⁹. La concentración de CD40L es significativamente mayor en los casos de muerte e IAM que en los casos sin eventos (0,89 frente a 0,60 y 1,08 frente a 0,58ng/mL). En el estudio Women's Health¹⁰⁸ encuentran que la concentración de CD40L era significativamente mayor en pacientes que desarrollaban accidente cerebrovascular, infarto de miocardio o muerte cardiovascular, que en sujetos que no habían sufrido ningún evento cardiovascular en los 4 años de seguimiento.

Con nuestros resultados no hay evidencia suficiente para afirmar que la reducción de la mortalidad con el tratamiento intensivo con estatinas es distinta de la producida por el tratamiento convencional. Sin embargo sí que encontramos diferencias en la morbilidad, concretamente los pacientes con altas dosis de estatinas están hospitalizados una media de 4 días menos que los pacientes con dosis estándar y tienen menor frecuencia de complicaciones pulmonares. Dado que el número de pacientes incluidos en el estudio fueron seleccionados para tener suficiente poder estadístico para encontrar diferencias en la reserva coronaria, es probable que el tamaño de muestra del presente estudio no sea suficiente para evaluar los resultados clínicos. Además, sería necesario realizar un análisis de regresión logística para verificar los resultados del análisis univariante.

Como ya se ha manifestado en numerosas ocasiones, algunas de las limitaciones más importantes de este estudio hacen referencia al tamaño muestral. Y es que, de los 82 pacientes que se calculó necesario incluir en el estudio, en 2 años se consiguió reunir a 64 y se decidió finalizar con el reclutamiento. De éstos se pierden 12 por problemas relacionados con el almacenamiento de las muestras, quedándonos con 52 pacientes para el estudio y con ello perdiendo potencia estadística. Concretamente, la capacidad para detectar diferencias en la reserva coronaria entre los dos tratamientos, si éstas verdaderamente existen pasa de un 80% inicial a un 65%. Es decir, la probabilidad de cometer un error tipo II aumenta. Además, se calculó el número de sujetos que era necesario estudiar para detectar una diferencia igual o superior a 0,4 en la reserva coronaria, ya que el objetivo principal del estudio de partida era determinar la efectividad del tratamiento mediante la reserva coronaria. Por tanto, es muy probable que el tamaño de muestra del presente estudio no sea

suficiente para evaluar tanto los resultados clínicos como la existencia de diferencias en las concentraciones de los marcadores de inflamación.

Otra importante limitación es la dificultad a la hora de comparar nuestros resultados con otros estudios dada la gran diversidad de tratamientos y pautas existentes hasta el momento. La mayoría de estos estudios, además, incluyen pacientes con diferentes condiciones clínicas, el período postoperatorio considerado es diferente con distinta duración del seguimiento y diferentes resultados, y utilizan métodos de medida, tipos de muestra y puntos de corte distintos para evaluar el resultado. Además, muchos de ellos utilizan placebo como grupo control.

Conclusiones

1. Sólo IL6, IL10 y TNFalfa pueden utilizarse indistintamente en suero o en plasma.

Excepto ICAM, los marcadores de inflamación analizados resultan útiles en el manejo y seguimiento clínico de los pacientes con cardiopatía isquémica y revascularización coronaria.

2. El tratamiento intensivo con atorvastatina atenúa de forma similar al tratamiento con dosis más bajas el aumento de las concentraciones de los marcadores de inflamación que se producen durante la cirugía.

3. El tratamiento con altas dosis de atorvastatina mejora la reserva coronaria y el resto de indicadores cardiológicos tras la cirugía de forma similar a las dosis más bajas. Además en este grupo de pacientes concentraciones menores de C4 se asocian con mejoría de estos indicadores cardiológicos.

Los pacientes tratados perioperatoriamente con altas dosis de estatinas tienen una estancia hospitalaria tras la cirugía y una frecuencia de complicaciones respiratorias menor que los pacientes con tratamiento estándar.

Bibliografía

- ¹ Farreras Rozman. Medicina Interna. 13ª Edición. Edición en CD-rom. Ediciones Doyma SA y Mosby-Doyma libros SA. 1996.
- ² . J Rodés Teixidor, J. Guarda Massó. Medicina Interna. Barcelona. Editorial Masson SA. 1997.
- ³ Mark H. Beers, M.D. y Robert Berkow, MD. El manual Merck de diagnóstico y tratamiento. 10ª Edición. Madrid. Ediciones Harcourt S.A. 1999.
- ⁴ Roger VL. Weston SA. Killian JM. Pfeifer EA. Belau PG. Kottke TE. Frye RL. Bailey KR. Jacobsen SJ. Time trends in the prevalence of atherosclerosis: a population-based autopsy study. American Journal of Medicine. 110(4):267-73.
- ⁵ Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern SM, Ho M, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lloyd-Jones D, McDermott M, Meigs J, Moy C, Nichol G, O'Donnell C, Roger V, Sorlie P, Steinberger J, Thom T, Wilson M, Hong Y. Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation. 117(4):e25-146, 2008 Jan 29. [Erratum appears in Circulation. 2010 Jul 6;122(1):e10 Note: Kissela, Bret [corrected to Kissela, Brett]]
- ⁶ Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, Ferguson TB, Ford E, Furie K, Gillespie C, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern S, Ho PM, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lackland D, Lisabeth L, Marelli A, McDermott MM, Meigs J, Mozaffarian D, Mussolino M, Nichol G, Roger VL, Rosamond W, Sacco R, Sorlie P, Stafford R, Thom T, Wasserthiel-Smoller S, Wong ND, Wylie-Rosett J. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 121(7):948-54, 2010 Feb 23. [Erratum appears in Circulation. 2010 Mar 30;121(12):e259].
- ⁷ Boix Martinez R. Aragonés Sanz N. Medrano Alberó MJ. Trends in mortality from ischemic heart disease in 50 Spanish provinces. Revista Española de Cardiología. 56(9):850-6, 2003 Sep.
- ⁸ Estrategia en Cardiopatía Isquémica del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo 2006.
- ⁹ Capewell S, Morrison CE, McMurray J. Contribution of modern cardiovascular treatment and risk factor changes to the decline in coronary heart disease mortality in Scotland between 1975 and 1994. Heart 1999; 81(4):380-6.
- ¹⁰ Capewell S, Beaglehole R, Seddon M, McMurray J. Explanation for the decline in coronary heart disease mortality rates in Auckland, New Zealand, between 1982 and 1993. Circulation. 102(13):1511-6.
- ¹¹ Ll. Masana Marín. Capítulo 19._CARDIOPATÍA ISQUÉMICA: FACTORES DE RIESGO. En: J. Rodés Teixidor, J. Guarda Massó. Medicina Interna. Barcelona. Editorial Masson SA. 1997. Pág 966-975.
- ¹² Jee SH, Suh I, Kim IS, Appel LJ. Smoking and atherosclerotic cardiovascular disease in men with low levels of serum cholesterol: the Korea Medical Insurance Corporation Study. JAMA 1999; 282:2149.
- ¹³ Sauer WH, Berlin JA, Strom BL, Miles C, Carson JL, Kimmel SE. Cigarette yield and the risk of myocardial infarction in smokers. Archives of Internal Medicine. 2002; 162(3):300-6.
- ¹⁴ Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention,

Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. JAMA. 289(19):2560-72. [Erratum appears in JAMA. 2003 Jul 9;290(2):197]

¹⁵ Miura K, Daviglius ML, Dyer AR, Liu K, Garside DB, Stamler J, Greenland P. Relationship of blood pressure to 25-year mortality due to coronary heart disease, cardiovascular diseases, and all causes in young adult men. The Chicago Heart Association detection project in industry. Archives of Internal Medicine. 2001; 161(12):1501-8

¹⁶ Pekkanen J, Linn S, Heiss G, Suchindran CM, Leon A, Rifkind BM, Tyroler HA. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. New England Journal of Medicine. 1990; 322(24):1700-7.

¹⁷ 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. New England Journal of Medicine. 1998; 339(4):229-34.

¹⁸ Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. Circulation 1983; 67(5):968-77.

¹⁹ Krauss RM, Winston M, Fletcher RN, Grundy SM. Obesity: Impact on cardiovascular disease. Circulation 1998; 98(14):1472-6.

²⁰ Manson JE, Hu FB, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of walking as compared with vigorous exercise in the prevention of coronary heart disease in women. New England Journal of Medicine 1999; 341(9):650-8.

²¹ SEC.16 TRASTORNOS CARDIOVASCULARES. Capítulo 201. ARTERIOESCLEROSIS. Manual MERCK, 10ª ed., edición del centenario. El manual Merck. 10ª Edición. Ediciones Harcourt S.A.

²² J. Jurado Grau y C. Miquel Abad. Sección 3 Cardiología. Capítulo ARTERIOSCLEROSIS Y ENFERMEDADES DE LAS ARTERIAS. En: Farreras Rozman. Medicina Interna. 13ª Edición. Edición en CD-rom. Ediciones Doyma SA y Mosby-Doyma libros SA. 1996.

²³ G.A. Sanz Romero. Sección 3 Cardiología. Capítulo CARDIOPATÍA ISQUÉMICA. Farreras Rozman. Medicina Interna. 13ª Edición. Edición en CD-rom. Ediciones Doyma SA y Mosby-Doyma libros SA. 1996. Página 533-552.

²⁴ Charles H Hennekens, MD. Primary prevention of coronary heart disease and stroke. Up To Date.

²⁵ Charles H Hennekens, MD, Christopher P Cannon, MD. Secondary prevention of cardiovascular disease: Risk factor reduction. Up To Date.

²⁶ J. Azpitarte Almagro. **Corazón y cirugía** . Corazón y cirugía. En: J. Rodés Teixidor, J. Guarda Massó. Medicina Interna. Barcelona. Editorial Masson SA. 1997. Pag 622-625.

A. Serra Peñaranda y J. Brugada Terradellas. **Cateterismo terapéutico: cardiología intervencionista**. En: J. Rodés Teixidor, J. Guarda Massó. Medicina Interna. Barcelona. Editorial Masson SA. 1997. Pág 477-483.

²⁷ Manuel Galiñanes. Nuevas expectativas en la revascularización miocárdica quirúrgica. Revista Española de Cardiología 2005; 58: 1459 – 1468.

²⁸ Igual A, Saura E. Cirugía cardiovascular en España en el año 1996. Registro de intervenciones de la Sociedad Española de Cirugía Cardiovascular. Cir Cardiovas 1998; 5: 115-124.

- ²⁹ Rihal CS, Gersh BJ, Yusuf S. Chronic coronary artery disease: coronary artery bypass surgery vs percutaneous transluminal coronary angioplasty vs medical therapy. En: Yusuf S, editor. Evidence based cardiology. Londres: BMJ Books, 1998; 368-392.
- ³⁰ Emanuelsson H, Brorsson H, Bernstein SJ, Werkö L. Coronary artery bypass graft surgery, percutaneous transluminal coronary angioplasty or medical therapy in anginal pain. A literature review for rating indications. Informe del The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, Octubre de 1998.
- ³¹ Hannan EL, Kilburn H, Bernard H, O'Donnell JF, Lukacik G, Shields EP. Coronary artery bypass surgery: the relationships between in-hospital mortality rate and surgical volume after controlling for clinical risk factors. *Medical Care*. 1991; 29(11):1094-107
- ³² Hannan EL, O'Donnell JF, Kilburn H, Bernard H, Yazici A. Investigation of the relationships between volume and mortality for surgical procedures performed in New York state hospitals. *JAMA* 1989; 262: 503-510.
- ³³ Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Ewy GA, Fonger J, Gardner TJ, Gott JP, Herrmann HC, Marlow RA, Nugent W, O'Connor GT, Orszulak TA, Rieselbach RE, Winters WL, Yusuf S, Gibbons RJ, Alpert JS, Garson A Jr, Gregoratos G, Russell RO, Ryan TJ, Smith SC Jr. ACC/AHA guidelines for coronary artery bypass graft surgery: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on assessment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures (subcommittee on practice guidelines). *Circulation* 1999; 100: 1464-1480. 100(13):1464-80.
- ³⁴ Sergeant P, Blackstone E, Meyns B. Can the outcome of coronary bypass grafting be predicted reliably? *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 1997; 11(1):2-9
- ³⁵ STS National Database. Unadjusted isolated CABG operation mortality. Disponible en: www.ctsnet.org/doc/5408-5410.
- ³⁶ Roques F, Nashef S A, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, Cortina J, David M, Faichney A, Gabrielle F, Gams E, Harjula A, Jones M T, Pintor P P, Salamon R, Thulin L. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19,030 patients. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 1999; 15(6):816-22
- ³⁷ Sergeant P, Blackstone E, Meyns B. Validation and interdependence with patient-variables of the influence of procedural variables on early and late survival after CABG. K.U. Leuven Coronary Surgery Program. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 1997; 12(1):1-19
- ³⁸ Cameron A, Davis KB, Green G, Schaff HV. Coronary bypass surgery with internal-thoracic artery grafts-effects on survival over a 15-year period. *New England Journal of Medicine*. 1996;334(4):216-9
- ³⁹ Lytle B W, Blackstone E H, Loop F D, Houghtaling P L, Arnold J H, Akhrass R, McCarthy P M, Cosgrove D M. Two internal thoracic artery grafts are better than one. *Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery*. 1999;117(5):855-72.
- ⁴⁰ Alonso J J, Azpitarte J, Bardaji A, Cabades A, Fernandez A, Palencia M, Permanyer C, Rodriguez E. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en cirugía coronaria.. *Revista Española de Cardiología*. 2000; 53(2):241-66
- ⁴¹ González Santos JM, López Rodríguez J y Dalmau Sorlí MJ. Los injertos arteriales en cirugía coronaria: ¿una terapia universal? *Revista Española de Cardiología* 2005; 58: 1207 – 1223.
- ⁴² Yusuf Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher L D, Takaro T, Kennedy J W, Davis K, Killip T, Passamani E, Norris R, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year

results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet*. 1994; 344(8922):563-70.

⁴³ Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Stewart RW, Goormastic M, Williams GW, et al. Influence of the internal mammary artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *New England Journal of Medicine*. 1986;314(1):1-6

⁴⁴ Fitzgibbon GM, Kafka HB, Leach HA, Keon WJ, Hooper GD, Burton JR. Coronary bypass fate and patient outcome: angiographic follow-up of 5,065 grafts related to survival in reoperation in 1,388 patients during 25 years. *Journal of the American College of Cardiology*. 1996;28(3):616-26.

⁴⁵ Calafiore AM, Contini M, Vitolla G, Di Mauro M, Mazzei V, Teodori G, Di Giammarco G. Bilateral internal thoracic artery grafting: long-term clinical and angiographic results of in situ versus Y grafts. *Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery*. 2000;120(5):990-6.

⁴⁶ Dion R, Glineur D, Derouck D, Verhelst R, Noirhomme P, El Khoury G, et al. Long-term and angiographic follow-up of sequential internal thoracic artery grafting. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000;17:407-14.

⁴⁷ Sabik JF 3rd, Lytle BW, Blackstone EH, Houghtaling PL, Cosgrove DM.. Comparison of saphenous vein and internal thoracic artery graft patency by coronary system. *Ann Thorac Surg*. 2005;79:544-51.

⁴⁸ Sary Aranki, MD, Julian M Aroesty, MD. Medical therapy to prevent perioperative complications after coronary artery bypass graft surgery. *Up To Date*.

⁴⁹ *Schussheim AE, Fuster V*. Antithrombotic therapy and venous graft disease. *Current Opinion in Cardiology* 1998; 13(6): 459-464.

⁵⁰ *Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators*. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. *New England Journal of Medicine* 1997; 336(3): 153-162.

⁵¹ A. Serra Peñaranda y J. Brugada Terradellas. *Cateterismo Terapéutico: Cardiología intervencionista*. Farreras Rozman. Medicina Interna. 13ª Edición. Edición en CD-rom. Ediciones Doyma SA y Mosby-Doyma libros SA. 1996.

⁵² Jesús Herreros. *Cirugía coronaria. Evolución en la última década. Indicaciones y resultados actuales*. *Revista Española de Cardiología* 2005; 58: 1107 – 1116.

⁵³ Alonso Martin JJ, Curcio Ruigomez A, Cristobal Varela C, Tarin Vicente MN, Serrano Antolin JM, Talavera Calle P, Graupner Abad C. Indicaciones de revascularización: aspectos clínicos. *Revista Española de Cardiología*. 2005;58(2):198-216.

⁵⁴ Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, Jaeger JL, Kuntz RE, SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(14):1315-23.

⁵⁵ Babapulle MN, Joseph L, Belisle P, Brophy JM, Eisenberg MJ. A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents. *Lancet*. 2004;364(9434):583-91.

⁵⁶ Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, Turco M, Caputo R, Bergin P, Greenberg J, Popma JJ, Russell ME. TAXUS-IV Investigators. One-year clinical results with the slow release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent: the TAXUS-IV trial. *Circulation*. 2004;109(16):1942-7.

- ⁵⁷ Windecker S, Remondino A, Eberli FR, Juni P, Raber L, Wenaweser P, Togni M, Billinger M, Tuller D, Seiler C, Roffi M, Corti R, Sutsch G, Maier W, Luscher T, Hess OM, Egger M, Meier B.. Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(7):653-62.
- ⁵⁸ Taggart DP. Angioplasty versus bypass surgery. *Lancet*. 1996;347(8996):271-2.
- ⁵⁹ Brener SJ, Lytle BW, Casserly IP, Schneider JP, Topol EJ, Lauer MS. Propensity analysis of long-term survival after surgical or percutaneous revascularization in patients with multivessel coronary artery disease and high-risk features. *Circulation*. 2004;109(19):2290-5.
- ⁶⁰ Niles NW, McGrath PD, Malenka D, Quinton H, Wennberg D, Shubrooks SJ, Tryzelaar JF, Clough R, Hearne MJ, Hernandez F Jr, Watkins MW, O'Connor GT. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Survival of patients with diabetes and multivessel coronary artery disease after surgical or percutaneous revascularization: results of a large regional prospective study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37(4):1008-15.
- ⁶¹ García-Moll X., Kaski JC. Cardiopatía isquémica: marcadores de inflamación y riesgo cardiovascular. *Revista Española de Cardiología* 1999; 52: 990-1.003
- ⁶² Price DT, Loscalzo J. Cellular Adhesion Molecules and Atherogenesis. *American Journal of Medicine*. 1999; 107(1): 85-97.
- ⁶³ Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathology and pharmacology. *Pharmacological Reviews*. 1991; 43(2): 109-142.
- ⁶⁴ Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective from the 1990s. *Nature* 1993; 362(6423): 801-809.
- ⁶⁵ Ross R. Atherosclerosis. An inflammatory disease. *New England Journal of Medicine*.1999; 340(2): 115-126.
- ⁶⁶ Hansson GK. Vaccination against atherosclerosis. sciencece or fiction? *Circulation* 2002; 106(13): 1599-601.
- ⁶⁷ Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 1987; 258(9):1.183-1.186.
- ⁶⁸ Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, Maseri A. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *New England Journal of Medicine*. 1994; 331(7): 417-424.
- ⁶⁹ Lindberg G, Eklund GA, Gullberg B, Rastam L. Serum sialic acid concentration and cardiovascular mortality. *BMJ*. 1991; 302(6769): 143-146.
- ⁷⁰ Kuller LH, Eichner JE, Orchard TJ, Grandits GA, McCallum L, Tracy RP. The relation between serum albumin levels and risk of coronary heart disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *American Journal of Epidemiology*. 1991; 134(11): 1.266-1.277.
- ⁷¹ Rajavashisth TB, Xu XP, Jovinge S, Meisel S, Xu XO, Chai NN, Fishbein MC, Kaul S, Cercek B, Sharifi B, Shah PK. Membrane type I matrix metalloproteinase expression in human atherosclerotic plaques: evidence for activation by pro-inflammatory mediators. *Circulation* 1999; 99(24): 3103-3109.
- ⁷² Maseri A. Inflammation, atherosclerosis and ischemic events. Exploring the hidden side of the moon. *New England Journal of Medicine*. 1997; 336(14): 1014-1016.

- ⁷³ Libby P, Mach F, Schonbeck U, Bourcier T, Aikawa M. Regulation of the thrombotic potential of atheroma. *Thrombosis & Haemostasis*. 1999; 82(2): 736-741.
- ⁷⁴ Martín-Ventura JL, Blanco-Colio LM, Tuñónb J, Muñoz-García B, Madrigal-Matute J, Moreno JA, Vega de Céniga M, Egido J. Biomarcadores en la medicina cardiovascular. *Revista Española de Cardiología*. 2009;62(6):677-88.
- ⁷⁵ Petruzzelli L, Takami M, Humes DH. Structure and Function of Cell Adhesion Molecules. *American Journal of Medicine*. 1999; 106(4): 467-475.
- ⁷⁶ Smith SJ. The Role of Integrin- Mediated Cell Adhesion in Health and Disease: Integrin- Based Therapy in Clinical Medicine *Annals of Internal Medicine*. 2000; 132(4): 333-336.
- ⁷⁷ Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *New England Journal of Medicine*. 2000; 342(12): 836-43.
- ⁷⁸ Alfonso Balcells. La clínica en el laboratorio. Interpretación de análisis y pruebas funcionales. Exploración de los síndromes y cuadro biológico de las enfermedades. Ed. Masson, 1999.
- ⁷⁹ Filella Pla X. Citocinas. Ed. Cont. Lab. Clín 2003; 7:1-6.
- ⁸⁰ Deo R, Khera A, McGuire DK, Murphy SA, Meo Neto Jde P, Morrow DA, de Lemos JA. Association among plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1, traditional cardiovascular risk factors, and subclinical atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(9):1812-8.
- ⁸¹ De Lemos JA, Morrow DA, Sabatine MS, Murphy SA, Gibson CM, Antman EM, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. Association between plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1 and long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003;107(5):690-5.
- ⁸² Galea J, Armstrong J, Gadsdon P, Holden H, Francis SE, Holt CM. Interleukin-1 beta in coronary arteries of patients with ischemic heart disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology*. 1996;16(8):1000-6.
- ⁸³ Hasdai D, Scheinowitz M, Leibovitz E, Sclarovsky S, Eldar M, Barak V. Increased serum concentrations of interleukin-1 beta in patients with coronary artery disease. *Heart*. 76(1):24-8, 1996 Jul.
- ⁸⁴ Saadeddin SM, Habbab MA, Ferns GA. Markers of inflammation and coronary artery disease. *Medical Science Monitor*. 2002;8(1):RA5-12.
- ⁸⁵ Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G, Caligiuri G, Rebuzzi AG, Ginnetti F, Dinarello CA, Maseri A. Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. *Circulation*. 1999;99(16):2079-84.
- ⁸⁶ Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease : effects of an early invasive or noninvasive strategy.. *JAMA* 2001;286(17):2107 -2113.
- ⁸⁷ Mendall MA, Patel P, Asante M, Ballam L, Morris J, Strachan DP, Camm AJ, Northfield TC. Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. *Heart*. 1997;78(3):273-7.

- ⁸⁸ Smith DA, Irving SD, Sheldon J, Cole D, Kaski JC. Serum levels of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 are decreased in patients with unstable angina. *Circulation*. 2001;104(7):746-9.
- ⁸⁹ Blake GJ, Ridker PM. Novel Clinical Markers of Vascular Wall Inflammation. *Circulation Research*. 2001;89(9):763-771.
- ⁹⁰ Tayebjee MH, Nadar S, Blann AD, Gareth Beevers D, MacFadyen RJ, Lip GY. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in hypertension and their relationship to cardiovascular risk and treatment: A substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). *American Journal of Hypertension*. 2004;17(9):764-9.
- ⁹¹ Sundstrom J, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, Larson MG, Sawyer DB, Siwik DA, Colucci WS, Sutherland P, Wilson PW, Vasan RS. Relations of plasma matrix metalloproteinase-9 to clinical cardiovascular risk factors and echocardiographic left ventricular measures. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;109(23):2850-6.
- ⁹² Martin-Ventura JL, Leclercq A, Blanco-Colio LM, Egido J, Rossignol P, Meilhac O, Michel JB. Low plasma levels of HSP70 in patients with carotid atherosclerosis are associated with increased levels of proteolytic markers of neutrophil activation. *Atherosclerosis*. 2007;194(2):334-41.
- ⁹³ Beaudoux JL, Giral P, Bruckert E, Bernard M, Foglietti MJ, Chapman MJ. Serum matrix metalloproteinase-3 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 as potential markers of carotid atherosclerosis in infraclinical hyperlipidemia. *Atherosclerosis*. 2003;169(1):139-46.
- ⁹⁴ Noji Y, Kajinami K, Kawashiri MA, Todo Y, Horita T, Nohara A, Higashikata T, Inazu A, Koizumi J, Takegoshi T, Mabuchi H. Circulating matrix metalloproteinases and their inhibitors in premature coronary atherosclerosis. *Clinical Chemistry & Laboratory Medicine*. 2001;39(5):380-4.
- ⁹⁵ Inokubo Y, Hanada H, Ishizaka H, Fukushi T, Kamada T, Okumura K. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 are increased in the coronary circulation in patients with acute coronary syndrome. *American Heart Journal*. 2001;141(2):211-7.
- ⁹⁶ Timms PM, Mannan N, Hitman GA, Noonan K, Mills PG, Syndercombe-Court D, Aganna E, Price CP, Boucher BJ. Circulating MMP9, vitamin D and variation in the TIMP-1 response with VDR genotype: mechanisms for inflammatory damage in chronic disorders? *Q J Med*. 2002;95(12):787-96.
- ⁹⁷ Blankenberg S, Rupprecht HJ, Poirier O, Bickel C, Smieja M, Hafner G, Meyer J, Cambien F, Tiret L. AtheroGene Investigators. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease. *Circulation*. 2003;107(12):1579-85.
- ⁹⁸ Montaner J, Molina CA, Monasterio J, Abilleira S, Arenillas JF, Ribo M, Quintana M, Alvarez-Sabin J. Matrix metalloproteinase-9 pretreatment level predicts intracranial hemorrhagic complications after thrombolysis in human stroke. *Circulation*. 2003;107(4):598-603.
- ⁹⁹ Host NB, Hansen SS, Jensen LT, Husum D, Nielsen JD. Thrombolytic therapy of acute myocardial infarction alters collagen metabolism. *Cardiology*. 1994;85(5):323-33.
- ¹⁰⁰ Koh KK, Son JW, Ahn JY, Jin DK, Kim HS, Choi YM, Kim DS, Jeong EM, Park GS, Choi IS, Shin EK. Comparative effects of diet and statin on NO bioactivity and matrix metalloproteinases in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology*. 2002;22(9):e19-23.
- ¹⁰¹ García-Ribes M, González-Lamuño D, Colman T, García-Fuentes M, Revuelta JM. Coagulación, genética y reestenosis Postangioplastia. *Revista Española de Cardiología* 1997; 50: 26-30.

- ¹⁰² Sawa H, Lundgren C, Sobel BE, Fujii S. Increased intramural expression of plasminogen activator inhibitor type 1 after balloon injury: a potential progenitor of restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1.742-1.748.
- ¹⁰³ De Taeye B, Smith LH, Vaughan DE. Plasminogen activator inhibitor-1: a common denominator in obesity, diabetes and cardiovascular disease. *Current Opinion in Pharmacology*. 2005;5(2):149-54.
- ¹⁰⁴ Tanne D, Haim M, Goldbourt U, Boyko V, Reshef T, Adler Y, et al. CD40 ligand and risk of ischemic stroke or coronary events in patients with chronic coronary heart disease. *Int J Cardiol* 2006; 107(3): 322-326.
- ¹⁰⁵ Garlich CD, Eskafi S, Raaz D, Schmidt A, Ludwig J, Herrmann M, Klinghammer L, Daniel WG, Schmeisser A. Patients with acute coronary syndromes express enhanced CD40 ligand/CD154 on platelets. *Heart*. 2001;86(6):649-55.
- ¹⁰⁶ Aukrust P, Muller F, Ueland T, Berget T, Aaser E, Brunsvig A, Solum NO, Forfang K, Froland SS, Gullestad L. 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.
- ¹⁰⁷ Schonbeck U, Libby P. CD40 signaling and plaque instability. *Circulation Research*. 2001;89(12):1092-103.
- ¹⁰⁸ Schönbeck U, Varo N, Libby P, Buring J, Ridker PM. Soluble CD40L and cardiovascular risk in women. *Circulation*. 2001;104(19):2266-8.
- ¹⁰⁹ Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102(18):2165-8.
- ¹¹⁰ 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.
- ¹¹¹ Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, Yeh ET. 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. [Erratum appears in *Circulation* 2001 Oct 16;104(16):1992 Note: Chang J [corrected to Cheng JS]]
- ¹¹² 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.
- ¹¹³ Mold C, Gewurz H, Du Clos TW. Regulation of complement activation by C-reactive protein. *Immunopharmacology* 1999;42(1):23-30.
- ¹¹⁴ Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE, Frohlich M, Koenig W, Waltenberger J, Fitzsimmons C, Hombach V. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology*. 1998;18(9):1386-92.
- ¹¹⁵ Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Russell PT, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *New England Journal of Medicine*. 1997; 336(74): 973- 979. [Erratum appears in *N Engl J Med* 1997 Jul 31;337(5):356]
- ¹¹⁶ Haverkate F, Thompson SG, Pyke SDM, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997; 349(9050): 462-466.

- ¹¹⁷ Rioufol G, Finet G, Ginon I, Andre-Fouet X, Rossi R, Vialle E, Desjoyaux E, Convert G, Huret JF, Tabib A. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation* 2002;106(7):804-8.
- ¹¹⁸ 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. *European Heart Journal*. 2004;25(5):401-8.
- ¹¹⁹ Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, Cosin-Sales J, Aldama G, Pizzi C, Quiles J, Kaski JC. Markers of inflammation and multiple complex stenoses (pancoronary plaque vulnerability) in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Heart* 2004;90(8):847-52.
- ¹²⁰ Arroyo-Espliguero R, Avanzas P, Kaski JC. Atherosclerotic coronary artery disease: usefulness of C-reactive protein for the identification of the vulnerable plaque and the vulnerable patient. *Revista Española de Cardiología* 2004;57(5):375-8.
- ¹²¹ Buono C, Come C, Witztum J., Maguirre G., Connelly P, Carroll M, Lichtman A. Influence of C3 Deficiency on Atherosclerosis. *Circulation*. 2002; 105: 3025-3031.
- ¹²² Persson L, Boren J, Robertson AK, Wallenius V, Hansson GK, Pekna M. Lack of complement factor C3, but not factor B, increases hyperlipidemia and atherosclerosis in apolipoprotein E-/- low-density lipoprotein receptor-/- mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology*. 2004;24(6):1062-7. .
- ¹²³ Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 911-9.
- ¹²⁴ Waki H, Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Uchida S, Kita S, Hara K, Hada Y, Vasseur F, Froguel P, Kimura S, Nagai R, Kadowaki T. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin. *Journal of Biological Chemistry*. 2003; 278(41): 40352-63.
- ¹²⁵ Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001; 86(5): 1930-5.
- ¹²⁶ Rothenbacher D, Brenner H, März W, Koenig W. Adiponectin, risk of coronary heart disease and correlations with cardiovascular risk markers. *European Heart Journal*. 2005; 26(16): 1640-6.
- ¹²⁷ Searles CD. Transcriptional and posttranscriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase expression. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*. 2006; 291(5): C803-16.
- ¹²⁸ Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N, Tchernova J, Cherry L, Wallace AM, Danesh J, Whincup PH. Adiponectin and coronary heart disease. *Circulation* 2006; 114(7): 623-9.
- ¹²⁹ Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100(25): 2473-6.
- ¹³⁰ Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Imai Y, Shimozawa N, Hioki K, Uchida S, Ito Y, Takakuwa K, Matsui J, Takata M, Eto K, Terauchi Y, Komeda K, Tsunoda M, Murakami K, Ohnishi Y, Naitoh T, Yamamura K, Ueyama Y, Froguel P, Kimura S, Nagai R, Kadowaki T. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and apoE-deficient mice from atherosclerosis. *Journal of Biological Chemistry*.; 278(4): 2461-8.
- ¹³¹ Huelmos A, Batlle E, España E, López-Bescos L. Aplicaciones clínicas de la determinación plasmática del péptido natriurético auricular. *Medicina Intensiva* 2004;28(7):365-75.

- ¹³² Holmes SJ, Espiner EA, Richards AM, Yandle TG, Frampton C. Renal, endocrine, and hemodynamic effects of human brain natriuretic peptide in normal man. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1993;76(1):91-6.
- ¹³³ Cardarelli R, Lumicao TG. B-type natriuretic peptide: a review of its diagnostic, prognostic, and therapeutic monitoring value in heart failure for primary care physicians. *Journal of the American Board of Family Practice* 2003; 16(4): 327-333.
- ¹³⁴ Sagnella GA. Measurement and importance of plasma brain natriuretic peptide and related peptides. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2001;38(Pt2):83-93.
- ¹³⁵ Sagnella GA. Measurement and significance of circulating natriuretic peptides in cardiovascular disease. *Annals of Clinical Biochemistry*. 1998;95(5):519-29.
- ¹³⁶ Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, Clopton P, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA. Breathing Not Properly Multinational Study Investigators.. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(3):161-7.
- ¹³⁷ Latini R, Masson S, Anand I, Judd D, Maggioni AP, Chiang YT, Bevilacqua M, Salio M, Cardano P, Dunselman PH, Holwerda NJ, Tognoni G, Cohn JN. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. Effects of valsartan on circulating brain natriuretic peptide and norepinephrine in symptomatic chronic heart failure: the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) *Circulation* 2002;106(19):2454-8.
- ¹³⁸ Wieczorek SJ, Wu AH, Christenson R, Krishnaswamy P, Gottlieb S, Rosano T, Hager D, Gardetto N, Chiu A, Bailly KR, Maisel A. A rapid B-type natriuretic peptide assay accurately diagnoses left ventricular dysfunction and heart failure: a multicenter evaluation. *American Heart Journal*. 2002, 144(5): 834-9.
- ¹³⁹ Fischer Y, Filzmaier K, Stiegler H, Graf J, Fuhs S, Franke A, Janssens U, Gressner AM. Evaluation of a new, rapid bedside test for quantitative determination of B-type natriuretic peptide. *Clinical Chemistry*. 2001;47(3):591-4.
- ¹⁴⁰ Wieczorek SJ, Hager D, Barry MB, Kearney L, Ferrier A, Wu AH. Correlation of B-type natriuretic peptide level to 6-min walk test performance in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Clinica Chimica Acta*. 2003;328(1-2):87-90.
- ¹⁴¹ Remme WJ, Swedberg K. Task Force Report: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2001;22(17):1527-60.
- ¹⁴² McDonagh TA, Cunningham AD, Morrison CE, McMurray JJ, Ford I, Morton JJ, Dargie HJ. Left ventricular dysfunction, natriuretic peptides, and mortality in an urban population. *Heart* 2001;86(1):21-6.
- ¹⁴³ Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, Latini R, Masson S, Maggioni AP, Glazer RD, Tognoni G, Cohn JN. Val-HeFT Investigators. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2003;107(9): 1278-83.
- ¹⁴⁴ Silver MA, Maisel A, Yancy CW, McCullough PA, Burnett JC Jr, Francis GS, Mehra MR, Peacock WF 4th, Fonarow G, Gibler WB, Morrow DA, Hollander J. BNP Consensus Panel. BNP consensus panel 2004: a clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *Congestive Heart Failure* 2004;10(5 suppl 3): 1-30. [published correction appears in *Congest Heart Fail* 2005;11(2):102].

- ¹⁴⁵ Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, Caidahl K, Lie RT, Nilsen DW, Sundsfjord JA, Dickstein K. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and longterm survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. *Circulation* 1996;93(11):1963-9.
- ¹⁴⁶ de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, Hall C, Cannon CP, Braunwald E. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(14):1014-21.
- ¹⁴⁷ Lee SC, Stevens TL, Sandberg SM, Heublein DM, Nelson SM, Jougasaki M, Redfield MM, Burnett JC Jr, The potential of brain natriuretic peptide as a biomarker for New York Heart Association class during the outpatient treatment of heart failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2002;8(3):149-54.
- ¹⁴⁸ Richards AM, Lainchbury JG, Nicholls MG, Troughton RW, Yandle TG. BNP in hormoneguided treatment of heart failure. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2002;13(4):151-5.
- ¹⁴⁹ Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000;355(9210):1126-30.
- ¹⁵⁰ Burger AJ, Horton DP, LeJemtel T, Ghali JK, Torre G, Dennish G, Koren M, Dinerman J, Silver M, Cheng ML, Elkayam U. Prospective Randomized Evaluation of Cardiac Ectopy with Dobutamine or Natreacor Therapy. Effect of nesiritide (B-type natriuretic peptide) and dobutamine on ventricular arrhythmias in the treatment of patients with acutely decompensated congestive heart failure: the PRECEDENT study. *American Heart Journal*. 2002;144(6):1102-8.
- ¹⁵¹ Maisel AS, Cremo R, Gardetto N, *et al.* The effects of nesiritide on serum levels of B-type natriuretic peptide (BNP) in patients admitted for decompensated congestive heart failure [Abstr]. *Circulation* (Suppl II) 2002;106(19):II-565.
- ¹⁵² Werba JP, Tremoli E, Massironi P, Camera M, Cannata A, Alamanni F, Biglioli P, Parolari A. Statins in coronary bypass surgery: rationale and clinical use. *Annals of Thoracic Surgery*. 2003;76(6):2132-40.
- ¹⁵³ Czerny M, Baumer H, Kilo J, Lassnigg A, Hamwi A, Vukovich T, Wolner E, Grimm M.. Inflammatory response and myocardial injury following coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2000; 17(6): 737-742.
- ¹⁵⁴ Biglioli P, Cannata A, Alamanni F, Naliato M, Porqueddu M, Zanobini M, Tremoli E, Parolari A. Biological effects of off-pump vs on-pump coronary artery surgery: focus on inflammation, hemostasis and oxidative stress. *European Journal of cardiothoracic surgery* 2003; 24(2): 260-269.
- ¹⁵⁵ Fromes Y, Gaillard D, Ponzio O, Chauffert M, Gerhardt MF, Deleuze P, Bical OM. Reduccion of the inflammatory response following coronary bypass grafting with total minimal extracorporeal circulation *European Journal of cardiothoracic surgery*. 2002; 22(4): 527-533.
- ¹⁵⁶ L. Henry Edmunds, Jr. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Sug* 1998;66:12-16.
- ¹⁵⁷ Holt CM, Francis SE, Newby AC, Rogers S, Gadsdon PA, Taylor T, Angelini GD. Comparison of response to injury in organ culture of human saphenous vein and internal mammary artery. *Annals of Thoracic Surgery*. 1993; 55(6): 1522-1528.

- ¹⁵⁸ E. Allaire and A.W. Clowes. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the intimal hyperplastic response. *Annals Thoracic Surgery*. 1997; 63(2): 582–591.
- ¹⁵⁹ Christenson JT, Gras PA, Grosclaude A, Simonet F, Schmuziger M. Reactive thrombocytosis following coronary artery bypass surgery: a possible link to a lipid dysfunction. *Journal of Cardiovascular Surgery*. 1996. 37 (5); 491–498.
- ¹⁶⁰ Hearse DJ. Ischemia, reperfusion, and the determinants of tissue injury. *Cardiovascular Drugs & Therapy*. 1990; 4: 767-776.
- ¹⁶¹ Vaage J, Valen G. Pathophysiology and mediators of ischemia-reperfusion injury with special reference to cardiac surgery. *Scandinavian Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery*. 1993; Suppl41: 1-18.
- ¹⁶² Maxwell L, Gavin JB. The role of post-ischemic reperfusion in the development of microvascular incompetence and ultrastructural damage in the myocardium. *Basic Res Cardiol* 1991; 86: 544-553.
- ¹⁶³ Lindal S, Vaage J, Olsen R, Straume BK, Jorgensen L, Sorlie D. Endothelial injury and trapping of blood cells in human myocardium following coronary bypass surgery. *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 1999; 33(3): 143-150.
- ¹⁶⁴ Spyrou N, Khan MA, Rosen SD, Foale R, Davies DW, Sogliani F, Stanbridge RD, Camici PG. Persistent but reversible coronary microvascular dysfunction after bypass grafting *American Journal of Physiology - Heart & Circulatory Physiology*. 2000; 279(6): H2634-40.
- ¹⁶⁵ Campisi R, Czernin J, Karpman HL, Schelbert HR. Coronary vasodilatory capacity and flow reserve in normal myocardium supplied by bypass grafts late after surgery. *American Journal of Cardiology*. 1997;80(1):27-31.
- ¹⁶⁶ Sakaguchi G, Tadamura E, Ohnaka M, Tambara K, Nishimura K, Komeda M. Composite arterial Y graft has less coronary flow reserve than independent grafts. *Annals of Thoracic Surgery*. 2002; 74(2):493-6.
- ¹⁶⁷ Preumopnt et al. Early alteration of myocardial blood flow reserve in heart transplant recipients with angiographically normal coronary arteries. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:538-545.
- ¹⁶⁸ Pan M, Suarez de Lezo J, Medina A, Romero M, Segura J, Pavlovic D, Hernandez E, Munoz J, Rodriguez M, Rus C, Delgado M, Ojeda S. Late recovery of coronary flow reserve in patients successfully treated with a percutaneous procedure. *Revista Espanola de Cardiologia*. 2003;56(5):459-64.
- ¹⁶⁹ Tello A, Marin F, Roldan V, Garcia-Herola A, Lorenzo S, Climent VE, de Teresa L, Sogorb F. Efecto de dosis máximas de atorvastatina en la inflamación, la trombogénesis y la función fibrinolítica en pacientes con cardiopatía isquémica de alto riesgo. *Revista española de cardiología* 2005; 58 (8): 934-940.
- ¹⁷⁰ Kannel WB, Feinleib M, McNamara PM, Garrison RJ, Castelli WP. An investigation of coronary heart disease in families: the Framingham Offspring Study. *American Journal of Epidemiology*. 1979;110(3):281–290.
- ¹⁷¹ Iso H, Jacobs DR Jr, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *New England Journal of Medicine*. 1989;320(14):904–10.

- ¹⁷² Anonymous. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA*. 1984;251(3):351-64.
- ¹⁷³ Anonymous. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA*.1984;251(3): 365-74.
- ¹⁷⁴ Manninen V, Elo MO, Frick MH, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, et al. Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study.: *JAMA*. 1988;260(5):641-51.
- ¹⁷⁵ Manninen V, Huttunen JK, Heinonen OP, Tenkanen L, Frick MH. Relation between baseline lipid and lipoprotein values and the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *American Journal of Cardiology*. 1989;63(16):42H-47H.
- ¹⁷⁶ Azen SP, Mack WJ, Cashin-Hemphill L, LaBree L, Shircore AM, Selzer RH, Blankenhorn DH, Hodis HN. Progression of coronary artery disease predicts clinical coronary events. Long-term follow-up from the Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study. *Circulation*. 1996; 93(1):34-41.
- ¹⁷⁷ Anonymous. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*.1994;344(8934):1383-9.
- ¹⁷⁸ Campuzano R. Estudio no invasivo de la Reserva coronaria, función endotelial periférica y grosor intimomedial carotideo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular sin evidencia clínica de aterosclerosis. Madrid. Universidad de Alcalá de Herrerres. Junio 2004.
- ¹⁷⁹ Robert S Rosenson, MD, Clinical trials of cholesterol lowering in patients with coronary heart disease or coronary risk equivalents. Up to date. This topic last updated: julio 22, 2010.
- ¹⁸⁰ Waters DD, Schwartz GG, Olsson AG, Zeiher A, Oliver MF, Ganz P, Ezekowitz M, Chaitman BR, Leslie SJ, Stern T. MIRACL Study Investigators. Effects of atorvastatin on stroke in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction. A Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) substudy. *Circulation*.2002;106(13):1690-5.
- ¹⁸¹ Marchesi S, Lupattelli G, Siepi D, Schillaci G, Vaudo G, Roscini AR, Sinzinger H, Mannarino E. Short-term atorvastatin treatment improves endothelial function in hypercholesterolemic women. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2000;36(5):617-21.
- ¹⁸² Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation*.1998;97(12):1129-35.
- ¹⁸³ Laufs U, Endres M, Custodis F, Gertz K, Nickenig G, Liao JK, Bohm M. Suppression of endothelial nitric oxide production after withdrawal of statin treatment is mediated by negative feedback regulation of rho GTPase gene transcription. *Circulation*.2000;102(25):3104–10.
- ¹⁸⁴ Hernandez-Perera O, Perez-Sala D, Navarro-Antolin J, Sanchez-Pascuala R, Hernandez G, Diaz C, Lamas S. Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *Journal of Clinical Investigation*. 1998;101(12):2711-19.
- ¹⁸⁵ Fuhrman B, Koren L, Volkova N, Keidar S, Hayek T, Aviram M. Atorvastatin therapy in hypercholesterolemic patients suppresses cellular uptake of oxidized-LDL by differentiating monocytes. *Atherosclerosis*.2002;164(1):179-85.
- ¹⁸⁶ Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*.2002;105(9):1135–43.

- ¹⁸⁷ Brull DJ, Sanders J, Rumley A, Lowe GD, Humphries SE, Montgomery HE. Statin therapy and the acute inflammatory response after coronary artery bypass grafting. *American Journal of Cardiology*.2001;88(4);431-3.
- ¹⁸⁸ Sardo MA, Castaldo M, Cinquegrani M, Bonaiuto M, Maesano A, Versace A, Spadaro M, Campo S, Nicocia G, Altavilla D, Saitta A. Effects of atorvastatin on sICAM-1 and plasma nitric oxide levels in hypercholesterolemic subjects. *Clinical & Applied Thrombosis/Hemostasis*.2002;8(3):257-63.
- ¹⁸⁹ Riesen WF, Engler H, Risch M, Korte W, Nosedá G. Short term effects of atorvastatin on C-reactive protein. *European Heart Journal*. 2002;23(10):794-9.
- ¹⁹⁰ Van de Ree MA, Huisman MV, Princen HM, Meinders AE, Kluft C. DALI-Study Group. Strong decrease of high sensitivity C-reactive protein with high-dose atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2003;166(1):129-35.
- ¹⁹¹ Alfon J, Royo T, Garcia-Moll X, Badimon L. Platelet deposition on eroded vessel walls at a stenotic shear rate is inhibited by lipid-lowering treatment with atorvastatin. *Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology*.1999;19(7);1812-7.
- ¹⁹² Puccetti L, Pasqui AL, Pastorelli M, Bova G, Cercignani M, Palazzuoli A, Angori P, Auteri A, Bruni F. Time-dependent effect of statins on platelet function in hypercholesterolemia. *European Journal of Clinical Investigation*. 2002;32(12):901-8.
- ¹⁹³ Bourcier T, Libby P. HMG CoA reductase inhibitors reduce plasminogen activator inhibitor-1 expression by human vascular smooth muscle and endothelial cells. *Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology*.2000;20(2);556-62.
- ¹⁹⁴ Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial- Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*.2003;361(9364):1149-58.
- ¹⁹⁵ Campuzano R, Moya JL, Garcia-Lledo A, Salido L, Guzman G, Tomas JP, Catalan P, Muriel A, Asin E. Asociación de la disfunción endotelial y el grosor mediointimal carotideo con los factores de riesgo coronario en pacientes sin evidencia clínica de aterosclerosis. *Revista Española de Cardiología*. 2003; 56(6):546-54.
- ¹⁹⁶ Williams TM, Harken AH. Statins for surgical patients. *Annals of Surgery*.2008;247(1):30-7.
- ¹⁹⁷ Le Manach Y, Coriat P, Collard CD, Riedel B. Statin therapy within the perioperative period. *Anesthesiology*. 2008;108(6):1141-6.
- ¹⁹⁸ Rosenson RS, Tagney CC. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998;279(20):1643-50.
- ¹⁹⁹ Dawood M.M, Gutpa DK, Southern J, Walia A, Atkinson JB, Eagle KA. Pathology of fatal perioperative myocardial infarction: implications regarding pathophysiology and prevention. *International Journal of Cardiology*. 1996;57(1):37-44.
- ²⁰⁰ Cohen MC, Aretz TH. Histological analysis of coronary artery lesions in fatal postoperative myocardial infarction . *Cardiovascular Pathology*.1999,8(3):133-9.
- ²⁰¹ Lambert ZH. Non-invasive assessment of coronary flow reserve with transthoracic signal enhanced Doppler Echocardiography. *J Am S Echocardiography* 1999; 12: 186-195.

- ²⁰² Kuriki et al. Measurement of left coronary blood flow reserve by transthoracic Doppler echocardiography: comparison with Doppler guidewire ultrasonography. *Echocardiography* 1999; 16:547-557.
- ²⁰³ Cashin-Hemphill L, Mack WJ, Pogoda JM, Sanmarco ME, Azen SP, Blankenhorn DH. Beneficial effects of colestipol-niacin on coronary atherosclerosis. A 4-year follow-up. *JAMA*.1990;264(23):3013-7.
- ²⁰⁴ Anonymous. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators.[Erratum appears in *N Engl J Med* 1997 Dec 18;337(25):1859]. *New England Journal of Medicine*.1997;336(3):153-62.
- ²⁰⁵ Flaker GC, Warnica JW, Sacks FM, Moyer LA, Davis BR, Rouleau JL, Webel RR, Pfeffer MA, Braunwald E. Pravastatin prevents clinical events in revascularized patients with average cholesterol concentrations. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Journal of the American College of Cardiology*.1999;34 (1):106-12.
- ²⁰⁶ Anonymous. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *New England Journal of Medicine*.1998;339(19):1349-57.
- ²⁰⁷ Sacks FM, Pfeffer MA, Moyer LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *New England Journal of Medicine*.1996;335(14):1001-9.
- ²⁰⁸ Knatterud GL, Rosenberg Y, Campeau L, Geller NL, Hunninghake DB, Forman SA, Forrester JS, Gobel FL, Herd JA, Hickey A, Hoogwerf BJ, Terrin ML, White C. Long-term effects on clinical outcomes of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation in the Post-Coronary artery Bypass Graft trial. Post-CABG Investigators. *Circulation*.2000;102(2):157-65.
- ²⁰⁹ Dotani MI, Elnicki DM, Jain AC, Gibson CM. Effect of preoperative statin therapy and cardiac outcomes after coronary artery bypass grafting. *American Journal of Cardiology*.2000;86(10):1128-30.
- ²¹⁰ Christenson JT. Preoperative lipid control with simvastatin reduces the risk for graft failure already 1 year after myocardial revascularization. *Cardiovascular Surgery*.2001;9(1):33-43.
- ²¹¹ <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/index.html>
- ²¹² Bardají A, Mercé J, Krsticevic L, Valdovinos P. Síndrome coronario agudo. *Conceptos. Epidemiología. Fisiopatología. Medicina*.2009;10(37):2457-64.
- ²¹³ Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, De Hert S, Eeckhout E, Fowkes G, Gorenek B, Hennerici MG, Jung B, Kelm M, Kjeldsen KP, Kristensen SD, Lopez-Sendon J, Pelosi P, Philippe F, Pierard L, Ponikowski P, Schmid JP, Sellevold OF, Sicari R, Van den Berghe G, Vermassen F. Guidelines for preoperative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: The Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in non-cardiac surgery of the European Society of Cardiology (ESC). [Reprint in *Eur J Anaesthesiol*. 2010 Feb;27(2):92-137; PMID: 20068416] . *European Heart Journal*.2009;30(22):2769-812.
- ²¹⁴ Mangano D. T. Perioperative cardiac morbidity. *Anesthesiology*.1990;72(1):153-84.

- ²¹⁵ Landesberg G, Shatz V, Akopnik I, Wolf YG, Mayer M, Berlatzky Y, Weissman C, Mosseri M. Association of cardiac troponin, CK-M and postoperative myocardial ischemia with long-term survival after major vascular surgery. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003, 42 (9): 1547-54.
- ²¹⁶ Tomas JP, Moya JL et al. Determinación no invasiva del efecto de la atorvastatina sobre la microvasculatura coronaria y la función endotelial periférica de pacientes dislipémicos. *Rev Esp Cardiol*. Aceptada para su publicación 17 jun 2004.
- ²¹⁷ Radaelli A, Loardi C, Cazzaniga M, Balestri G, DeCarlini C, Cerrito MG, Cusa EN, Guerra L, Garducci S, Santo D, Menicanti L, Paolini G, Azzellino A, Lavitrano ML, Mancina G, Ferrari AU. Inflammatory activation during coronary artery surgery and its dose-dependent modulation by statin/ACE-inhibitor combination. *Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology*. 2007;27(12):2750-55.
- ²¹⁸ Bianchi RA, Silva NA, Natal ML, Romero MC. Utility of base deficit, lactic acid, microalbuminuria, and C-reactive protein measurements in early detection of complications in the immediate postoperative evolution. *Clinical Biochemistry*. 2004;37(5):404-7.
- ²¹⁹ Ghoneim AT, McGoldrick J, Ionescu MI. Serial C-reactive protein measurements in infective complications following cardiac operations: evaluation, and use in monitoring response to therapy. *Annals of Thoracic Surgery*. 1982;34(2):166-75.
- ²²⁰ Wassmann S, Nikening G. Improvement of endothelial function by HMG-CoA reductase inhibitors. *Drug News Perspect*. 2002; 15: 85-92.
- ²²¹ Lazar HL. Role of statin therapy in the coronary bypass patient. *Annals of Thoracic Surgery*. 2004;78(2):730-40.
- ²²² Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lipid-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366(9493):1267-78.
- ²²³ Paraskevas KI, Liapis CD, Hamilton G, Mikhailidis DP. Can statins reduce perioperative morbidity and mortality in patients undergoing non-cardiac vascular surgery? *European Journal of Vascular & Endovascular Surgery*. 2006, 32 (3): 286-293.
- ²²⁴ Skogstrand K, Ekelund CK, Thorsen P, Vogel I, Jacobsson B, Norgaard-Pedersen B, Hougaard DM. Effects of blood sample handling procedures measurable inflammatory markers in plasma, serum and dried blood spot samples. *Journal of Immunological Methods*. 2008;336 (1) 78-84.
- ²²⁵ Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanus F, et al, INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-52.
- ²²⁶ Gaudino M, Nasso G, Andreotti F, Minniti G, Iacoviello L, Donatti MB, et al. Preoperative C - reactive protein and outcome following coronary surgery. *Eur J. Cardiothorac Surg*. 2002;22: 521-6.
- ²²⁷ Milazzo D, Biasucci LM, Luciani N, Martinelli L, Canosa C, Schiavello R, et al. Elevated levels of C-reactive protein before coronary artery bypass grafting predict recurrence of ischemic events. *Am J Cardiol*. 1999;84:459-61.
- ²²⁸ Biancari F, Lahtinen J, Lepojärvi S, Rainio P, Salmela S, Pokela R, et al. Preoperative C - reactive protein level and outcome after coronary bypass surgery. *Ann Thorac Surg*. 2003;76:2007-12.

- ²²⁹ Arribas-Leal JM, Pascual-Figal DA, Tornel-Osorio PL, Ruipérez-Abizanda JA, Valdés-Chavarri M y Arcas-Meca R. Papel pronóstico de los nuevos biomarcadores en la cirugía coronaria sin circulación extracorpórea. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59(3):280-3.
- ²³⁰ Kubala L, Ciz M, Vondracek J, Cerny J, Nemecek P, Studenik P, Cizova H, Lojek A. Perioperative and postoperative course of cytokines and metabolic activity of neutrophils in human cardiac operations and heart transplantation. *Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery*. 2002;124(6):1122-9.
- ²³¹ Hennein HA, Ebba H, Rodriguez JL, Merrick SH, Keith FM, Bronstein MH, Leung JM, Mangano DT, Greenfield LJ, Rankin JS. Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization. *Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery*. 1994; 108(4): 626-35.
- ²³² Chello M, Patti G, Candura D, Mastrobuoni S, Di Sciascio G, Agro F, Carassiti M, Covino E. Effects of atorvastatin on systemic inflammatory response after coronary bypass surgery. *Critical Care Medicine*. 2006; 34(3):660-7.
- ²³³ Liakopoulos OJ, Dörge H, Schmitto JD, Nagorsnik U, Grabedüinkel J, Schoendube FA. Effects of preoperative statin therapy on cytokines after cardiac surgery. *Thoracic & Cardiovascular Surgeon*. 2006; 54(4): 250-254.
- ²³⁴ de Mendonca-Filho HT, Pereira KC, Fontes M, Vieira DA, de Mendonca ML, Campos LA, Castro-Faria-Neto HC. Circulating inflammatory mediators and organ dysfunction after cardiovascular surgery with cardiopulmonary bypass: a prospective observational study. *Critical Care*. 2006;10(2): R46.
- ²³⁵ Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, Rifai N, Leslie SJ, Sasiela WJ, Szarek M, Libby P, Ganz P. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering Study Investigators. High-dose atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study. *Circulation*. 2003; 108(13): 1560-66.
- ²³⁶ Chan KC, Chou HH, Huang CN, Chou MC. Atorvastatin administration after percutaneous coronary intervention in patients with coronary artery disease and normal lipid profiles: impact on plasma adiponectin level. *Clinical Cardiology*. 2008; 31 (6): 253-8.
- ²³⁷ Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery*. 1983. 86(6): 845-57.
- ²³⁸ Hwang YS, Tsai WC, Lu YH, Lin CC, Chen YF. Effect of atorvastatin on the expression of CD40L and P-selectin in patients with hypercholesterolemia. *American Journal of Cardiology*. 2004;94(3):364-6.
- ²³⁹ Van Straten AH, Soliman Hamad MA, van Zundert AJ, Martens EJ, Schonberger JP, de Wolf AM. Preoperative C-reactive protein levels to predict early and late mortalities after coronary artery bypass surgery: eight years of follow-up. *Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery*. 2009;138(4):954-8.
- ²⁴⁰ Martín-Ventura JL, Muñoz-García B, Blanco-Colio LM, Martín-Conejero A, Madrigal-Matute J, Vega M, Ortega L, Serrano J, Egido J. Treatment with amlodipine and atorvastatin has additive effect on blood and plaque inflammation in hypertensive patients with carotid atherosclerosis. *Kidney International - Supplement*. 2008;111:S71-4.
- ²⁴¹ Martín-Ventura JL, Blanco-Colio LM, Gómez-Hernández A, Muñoz-García B, Vega M, Serrano J, et al. Intensive treatment with atorvastatin reduces inflammation in mononuclear cells and human atherosclerotic lesions in one month. *Stroke*. 2005;36(8):1796-800.
- ²⁴² Blanco-Colio LM, Martín-Ventura JL, de Teresa E, Farsang C, Gaw A, Gensini G, Leiter LA, Langer A, Martineau P, Egido J. ACTFAST investigators. Elevated ICAM-1 and MCP-1 plasma levels in subjects at

high cardiovascular risk are diminished by atorvastatin treatment. Atorvastatin on Inflammatory Markers study: a substudy of Achieve Cholesterol Targets Fast with Atorvastatin Stratified Titration. *American Heart Journal*.2007;153(5):881-8.

²⁴³ Florens E, Salvi S, Peynet J, Elbim C, Mallat Z, Bel A, Nguyen A, Tedgui A, Pasquier C, Menasche P. Can statins reduce the inflammatory response to cardiopulmonary bypass? A clinical study. *Journal of Cardiac Surgery*. 2001;16(3):232-9.

²⁴⁴ Blanco-Colio LM, Martin-Ventura JL, Gomez-Guerrero C, Masramon X, de Teresa E, Farsang C, Gaw A, Gensini G, Leiter LA, Langer A, Egido J. Adiponectin plasma levels are increased by atorvastatin treatment in subjects at high cardiovascular risk. *European Journal of Pharmacology*.2008; 586 (1-3) 259-65.

²⁴⁵ Li JJ, Chen MZ, Chen X, Fang CH. Rapid effects of simvastatin on lipid profile and C-reactive protein in patients with hypercholesterolemia. *Clinical Cardiology* 2003;26(10):472–6.

²⁴⁶ Patti G, Chello M, Pasceri V, Colonna D, Nusca A, Miglionico M, D'Ambrosio A, Covino E, Di Sciascio G. Protection from procedural myocardial injury by atorvastatin is associated with lower levels of adhesion molecules after percutaneous coronary intervention: results from the ARMYDA-CAMs (Atorvastatin for Reduction on MYocardial Damage during Angioplasti-Cell Adhesion Molecules) substudy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(8);1560-6.

²⁴⁷ Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM. PRINCE Investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001;286(1):64–70.

²⁴⁸ Cipollone F, Mezzetti A, Porreca E, Di Febbo C, Nutini M, Fazio M, Falco A, Cuccurullo F, Davi G. Association between enhanced soluble CD40L and prothrombotic state in hypercholesterolemia: effects of statin therapy. *Circulation*. 2002; 106(4):399-402.

²⁴⁹ Semb AG, van Wissen S, Ueland T, Smilde T, Waehre T, Tripp MD, Froland SS, Kastelein JJ, Gullestad L, Pedersen TR, Aukrust P, Stalenhoef AF. Raised serum levels of soluble CD40 ligand in patients with familial hypercholesterolemia: downregulatory effect of statin therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003; 41(2): 275-9.

²⁵⁰ Blanco-Colio LM, Martin-Ventura JL, de Teresa E, Farsang C, Gaw A, Gensini G, Leiter LA, Langer A, Martineau P, Egido J. ACTFAST investigators Atorvastatin decreases elevated soluble CD40L in subjects at high cardiovascular risk. Atorvastatin on inflammatory markers study: a substudy of ACTFAST. *Kidney international supplement*.2008; 74 (Suppl 111), S60-S63.

²⁵¹ Parolari A, Mussoni L, Frigerio M, Naliato M, Alamanni F, Galanti A, Fiore G, Veglia F, Tremoli E, Biglioli P, Camera M. Increased prothrombotic state lasting as long as one month after on-pump and off-pump coronary surgery. *Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery*. 2005;130(2):303-8.

²⁵² Aboyans V, Labrousse L, Lacroix P, Guilloux J, Sekkal S, Le Guyader A, Cornu E, Laskar M. Predictive factors of stroke in patients undergoing coronary bypass grafting: statins are protective. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2006;30(2):300-4.

²⁵³ Clark LL, Ikonomidis JS, Crawford FA Jr, Crumbley A 3rd, Kratz JM, Stroud MR, Woolson RF, Bruce JJ, Nicholas JS, Lackland DT, Zile MR, Spinale FG. Preoperative statin treatment is associated with reduced postoperative mortality and morbidity in patients undergoing cardiac surgery: an 8 year retrospective cohort study. *Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery*. 2006;131(3):679–85.

²⁵⁴ Mathew JP, Grocott HP, McCurdy JR, Ti LK, Davis RD, Laskowitz DT, Podgoreanu MV, Swaminathan M, Lynch J, Stafford-Smith M, White WD, Newman MF. Preoperative statin therapy does not reduce

cognitive dysfunction after cardiopulmonary bypass. *Journal of Cardiothoracic & Vascular Anesthesia*. 2005;19(3):294-9.

²⁵⁵ Bruni F, Pasqui AL, Pastorelli M, Bova G, Cercignani M, Palazzuoli A, Sawamura T, Gioffre WR, Auteri A, Puccetti L. Different effect of statins on platelet oxidized-LDL receptor (CD36 and LOX-1) expression in hypercholesterolemic subjects. [Erratum appears in *Clin Appl Thromb Hemost*. 2007 Jul;13(3):341 Note: Gioffre, W R [added]]. *Clinical & Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2005;11(4):417-28.

²⁵⁶ Serebruany VL, Miller M, Pokov AN, Malinin AI, Lowry DR, Tanguay JF, Hennekens CH. Effect of statins on platelet PAR-1 thrombin receptor in patients with the metabolic syndrome (from the PAR-1 inhibition by statins [PARIS] study). *American Journal of Cardiology*. 2006;97(9):1332-6.

²⁵⁷ Stalenoef AFH, Ballantyne CM, Sarti C et al. A comparative study with rosuvastatin in subjects with METabolic Syndrome: rationale and design of the COMETS study. *Diabetes Metab* 2003; 29 (Suppl): 4S18 Abstract 2559.

²⁵⁸ Faerman O, Sosef F, Duffield E, On behalf of the ECLIPSE Study Investigators. Efficacy and tolerability of rosuvastatin and atorvastatin when force-titrated in high-risk patients: results from the ECLIPSE Study. *Atheroscler Supple* 2006;7:580.

²⁵⁹ Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, Vogt A, Eber B, Sosef F, Duffield E. EXPLORER Study Investigators. Efficacy and tolerability of rosuvastatin 40mg alone in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *American Journal of Cardiology*. 2007;99(5):673-80.

²⁶⁰ Stender S, Schuster H, Barter P, Watkins C, Kallend D. MERCURY I Study Group. Comparison of rosuvastatin with atorvastatin, simvastatin and pravastatin in achieving cholesterol goals and improving plasma lipids in hypercholesterolaemic patients with or without the metabolic syndrome in the MERCURY I trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2005;7(4):430-8.

²⁶¹ Ballantyne CM, Raichlen JS, Cain VA, et al. Effect of switching high- and very high-risk patients to rosuvastatin from atorvastatin or simvastatin on achievement of a new ATP III goals: MERCURY II. *Atherosclerosis Supplement* 2005; 6(1):101.

²⁶² Leone AM, Rutella S, Giannico MB, Perfetti M, Zaccone V, Brugaletta S, Garramone B, Niccoli G, Porto I, Liuzzo G, Biasucci LM, Bellesi S, Galiuto L, Leone G, Rebuzzi AG, Crea F. Effect of intensive vs standard statin therapy on endothelial progenitor cells and left ventricular function in patients with acute myocardial infarction: statins for regeneration after acute myocardial infarction and PCI (STRAP) trial. *International Journal of Cardiology*. 2008;130(3):457-62.

²⁶³ Bertrand ME, McFadden EP, Fruchart JC, Van Belle E, Commeau P, Grollier G, Bassand JP, Machecourt J, Cassagnes J, Mossard JM, Vacheron A, Castaigne A, Danchin N, Lablanche JM. Effect of pravastatin on angiographic restenosis after coronary balloon angioplasty: the PREDICT Trial Investigators. Prevention of Restenosis by Elisor After Transluminal Coronary Angioplasty. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;30(4):863-869.

²⁶⁴ Weintraub WS, Boccuzzi SJ, Klein JL, Kosinski AS, King SB 3rd, Ivanhoe R, Cedarholm JC, Stillabower ME, Talley JD, DeMaio SJ, et al. Lack of effect of lovastatin on restenosis after coronary angioplasty: Lovastatin Restenosis Trial Study Group. *New England Journal of Medicine*. 1994; 331(20):1331-7.

²⁶⁵ Sola S, Mir MQ, Lerakis S, Tandon N, Khan BV. Atorvastatin improves left ventricular systolic function and serum markers of inflammation in nonischemic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006; 47(2):332-7.

- ²⁶⁶ Mannami T, Konishi M, Baba S, Nishi N, Terao A. Prevalence of asymptomatic carotid atherosclerotic lesions detected by high-resolution ultrasonography and its relation to cardiovascular risk factors in the general population of a Japanese city: the Suita study. *Stroke*. 1997;28(3):518–25.
- ²⁶⁷ Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, Davignon J, Erbel R, Fruchart JC, Tardif JC, Schoenhagen P, Crowe T, Cain V, Wolski K, Goormastic M, Tuzcu EM. ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006;295(13):1556–65.
- ²⁶⁸ Node K, Fujita M, Kitakaze M, Hori M, Liao JK. Short-Term statin therapy improves cardiac function and symptoms in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2003; 108(7): 839-43.
- ²⁶⁹ Pan W, Pintar T, Anton J, Lee VV, Vaughn WK, Collard CD. Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2004; 110 (11 suppl 1): II45-II9.
- ²⁷⁰ Vaduganathan M, Stone NJ, Lee R, McGee EC Jr, Malaisrie SC, Silverberg RA, Kansal P, McCarthy PM. Perioperative statin therapy reduces mortality in normolipidemic patients undergoing cardiac surgery. *Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery*. 2010;140(5):1018-27.
- ²⁷¹ Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes the MIRACL study a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285(13):1711-8.
- ²⁷² Lazar HL, Bao Y, Zhang Y, Bernard SA. Pretreatment with statins enhances myocardial protection during coronary revascularization. *Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery*. 2003; 125(5): 1037-42.
- ²⁷³ Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 376(9753): 1670-81.
- ²⁷⁴ Aronow HD, Topol EJ, Roe MT, Houghtaling PL, Wolski KE, Lincoff AM, Harrington RA, Califf RM, Ohman EM, Kleiman NS, Keltai M, Wilcox RG, Vahanian A, Armstrong PW, Lauer MS. Effect of lipid-lowering therapy on early mortality after acute coronary syndromes: an observational study. *Lancet*. 2001;357(9262): 1063-68.
- ²⁷⁵ Chan AW, Bhatt DL, Chew DP, Quinn MJ, Moliterno DJ, Topol EJ, Ellis SG. Early and sustained survival benefit associated with statin therapy at the time of percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2002; 105(6): 691-6.
- ²⁷⁶ Allou N, Augustin P, Dufour G, Tini L, Ibrahim H, Dilly MP, Montravers P, Wallace J, Provenchere S, Philip I. Preoperative statin treatment is associated with reduced postoperative mortality after isolated heart valve surgery in high cardiovascular risk patients. *Journal of Cardiothoracic & Vascular Anesthesia*. 2010; 24(6): 921-6.
- ²⁷⁷ Hindler K, Eltzschig HK, Fox AA, Body SC, Shernan SK, Collard CD. Influence of statins on perioperative outcomes. *Journal of Cardiothoracic & Vascular Anesthesia*. 2006;20(2):251-8.
- ²⁷⁸ Collard CD, Body SC, Shernan SK, Wang S, Mangano DT. Multicenter Study of Perioperative Ischemia (MCSPI) Research Group, Inc. Ischemia Research and Education Foundation (IREF) Investigators. Preoperative statin therapy is associated with reduced cardiac mortality after coronary artery bypass graft surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2006;132(2):392–400.

- ²⁷⁹ Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT, De Bernoche C, Monachini MC, Puech-Leao P, Caramelli B. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: A randomized trial. *J Vasc Surg* 2004;39:967-76.
- ²⁸⁰ Schouten O, Boersma E, Hoeks S, Benner R, Van Urk H, Van Sambeek MRHM, et al. Fluvastatin XL use is associated with improved cardiac outcome after major vascular surgery. Results from a randomized placebo controlled trial: DECREASE III. *Eur Heart J*. 2008;29 Suppl.
- ²⁸¹ Subramaniam K, Koch CG, Bashour A, O'Connor M, Xu M, Gillinov AM, Starr NJ. Preoperative statin intake and morbid events following isolated coronary artery bypass grafting. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2008;20(1):4-11
- ²⁸² Ali IS, Buth KJ. Preoperative statin use and outcomes following cardiac surgery. *International Journal of Cardiology*. 2005;103(1):12-8.
- ²⁸³ Liakopoulos OJ, Choi YH, Haldenwang PL, Strauch J, Wittwer T, Dorge H, Stamm C, Wassmer G, Wahlers T. Impact of preoperative statin therapy on adverse postoperative outcomes in patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of over 30,000 patients. *European Heart Journal*. 2008; 29(12):1548-59.
- ²⁸⁴ Billings FT 4th, Pretorius M, Siew ED, Yu C, Brown NJ. Early postoperative statin therapy is associated with acute kidney injury following cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic & Vascular Anesthesia*. 2010; 24(6): 913-20.
- ²⁸⁵ Wan S, Leclerc JL, Vincent JL. Cytokine responses to cardiopulmonary bypass: lessons learned from cardiac transplantation. *Annals of Thoracic Surgery*. 1997; 63(1): 269-76.
- ²⁸⁶ Gessler P, Petre R, Hohl V, Rousson V, Fischer J, Dahinden C. CXC-chemokine stimulation of neutrophils correlates with plasma levels of myeloperoxidase and lactoferrin and contributes to clinical outcome after pediatric cardiac surgery. *Shock*. 2004, 22(6):13-20.
- ²⁸⁷ Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone Trial (VEST). *Circulation* 2001; 103(16): 2055-9.
- ²⁸⁸ Wan S, Marchant A, DeSmet JM, Antoine M, Zhang H, Vachriery JL, Goldman M, Vincent JL, LeClerc JL. Human cytokine responses to cardiac transplantation and coronary artery bypass graft surgery. *Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery*. 1996; 111(2): 469-77.
- ²⁸⁹ Uyemura K, Demer LL, Castle SC, Jullien D, Berliner JA, Gately MK, Warriar RR, Pham N, Fogelman AM, Modlin RL. Cross regulatory roles of interleukin 12 and 10 in atherosclerosis. *Journal of Clinical Investigation*. 1996;97(9): 2130-8.
- ²⁹⁰ Mallat Z, Heymes C, Ohan J, Faggini E, Leseche G, Tedgui A. Expression of interleukin-10 in advanced human atherosclerotic plaques: relation to inducible nitric oxide synthase expression and cell death. *Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology*. 1999; 19(3): 611-6.
- ²⁹¹ Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: clinical importance. *Current Problems in Cardiology*. 2004;29(8):439-93.
- ²⁹² Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(21):2195-207.

- ²⁹³ Biancari F, Lahtinen J, Lepojarvi S, Rainio P, Salmela E, Pokela R, Lepojarvi M, Satta J, Juvonen TS. Preoperative C-reactive protein and outcome after coronary artery bypass surgery. *Annals of Thoracic Surgery*. 2003;76(6):2007-12.
- ²⁹⁴ Pascual DA, Arribas JM, Tornel PL, Marin F, Oliver C, Ahumada M, Gomez-Plana J, Martinez P, Arcas R, Valdes M. Preoperative statin therapy and troponin T predict early complications of coronary artery surgery. *Annals of Thoracic Surgery*. 2006; 81(1): 78-83.
- ²⁹⁵ Gaudino M, Nasso G, Andreotti F, Minniti G, Iacoviello L, Donati M, Schiavello R, Possati G. Preoperative C-reactive protein level and outcome following coronary surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2002;22(4): 521-6.
- ²⁹⁶ Piccoli M, Cerquetani E, Pastena G, Posteraro A, Amici E, Romeo MD, La Carrubba S, Salustri A. "Lone" increase in C-reactive protein after cardiac surgery: prevalence, clinical characteristics, in-hospital course, and prognostic value. *European Journal of cardiovascular prevention and rehabilitation*. 2008 15(4):482-7.
- ²⁹⁷ Gomez-Hernandez A, Sanchez-Galan E, Ortego M, Martin-Ventura JL, Blanco-Colio LM, Tarin-Vicente N, Jimenez-Nacher JJ, Lopez-Bescos L, Egido J, Tunon J. Effect of intensive atorvastatin therapy on prostaglandin E2 levels and metalloproteinase-9 activity in the plasma patients with non-ST-Elevation acute coronary syndrome. *American Journal of Cardiology*. 2008; 102(1): 12-8.
- ²⁹⁸ Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A III, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Sillezen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigatortr. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *New England Journal of Medicine*. 2006; 355(6): 549-59.
- ²⁹⁹ Varo N, de Lemos JA, Libby P, Morrow DA, Murphy SA, Nuzzo R, Gibson CM, Cannon CP, Braunwald E, Schonbeck U. Soluble CD40L risk prediction after acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003; 108(9): 1049-52.