



TESIS DOCTORAL

MARCADORES DE INFLAMACIÓN EN EL ICTUS

María José Zaro Bastanzuri

Departamento de Ciencias Biomédicas

2013

A Gonzalo, Jorge y María

*“Vive como si fueras a morir mañana.
Aprende como si fueras a vivir para siempre.”*
Mahatma Ghandi

*“No conquistamos las montañas,
sino a nosotros mismos.”*
Edmund Hillary

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. D. Pedro Bureo Dacal por su colaboración en la dirección de esta tesis.

Al Dr. D. Daniel Fernández-Bergés por su ejemplo de entusiasmo, tenacidad y capacidad de trabajo. Por compartir conmigo su pasión por la investigación invitándome a participar en varios proyectos de investigación. Muchas gracias por ayudarme a desarrollar mi rigor científico y a profundizar en la visión crítica de la literatura y de mi trabajo personal. Su desinteresada transmisión de conocimientos me ha permitido avanzar en la investigación y realizar esta tesis.

A los participantes del proyecto de investigación MINA: Dr. D. Antonio García Trigo, Dra. D^a. María Luisa Cuadrado Tenorio, Dra. D^a. Irene Pilar Morales Rodríguez, Dra. D^a. María Salome Taboada Prieto, Dra. D^a. Araceli Ronquillo Rubio, Dra. D^a. Nieves Nogales Muñoz y Dra. D^a. Inmaculada Villegas Rodríguez.

Al Dr. D. Francisco Javier Félix por su ayuda en cuestiones de metodología e investigación.

A D. Luciano Consuegra Sánchez por su desinteresado asesoramiento estadístico.

Al Dr. D. Carlos Valencia por su confianza al integrarme en su equipo de trabajo y por su apoyo a la investigación.

A mis compañeros facultativos del laboratorio, por su confianza y respeto por el trabajo que he realizado en esta tesis.

A todo el personal del laboratorio, enfermería, técnico y de secretaría, por su colaboración y apoyo a mi trabajo.

A la Junta de Extremadura por la concesión de la beca para la realización del estudio MINA.

A la Dirección Médica del Hospital Don Benito-Villanueva por permitir que se recogieran los datos de este estudio.

A D^a. Cristina Ruiz por su inestimable ayuda en la búsqueda bibliográfica.

ABREVIATURAS

AHA American Heart Association

AIT accidente isquémico transitorio

CDC Centers for Disease Control and Prevention

Colesterol-HDL high-density lipoprotein cholesterol o lipoproteína de alta densidad

Colesterol-LDL low-density lipoprotein cholesterol o lipoproteína de baja densidad

hsPCR método de alta sensibilidad para la determinación de proteína C reactiva

ICAM-1 molécula de adhesión intracelular-1

IGF-1 factor de crecimiento parecido a la insulina-1

IL-1 interleucina-1

IL-10 interleucina-10

IL-12 interleucina-12

IL-18 interleucina-18

IL-2 interleucina-2

IL-3 interleucina-3

IL-4 interleucina-4

IL-5 interleucina-5

IL-6 interleucina-6

IL-8 interleucina-8

INF- γ interferón $-\gamma$

MCP-1 proteína quimiotáctica de monocitos-1

INDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 EPIDEMIOLOGIA DE LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR 1	
1.1.1 Importancia de la enfermedad cerebrovascular en el mundo	1
1.1.2 La enfermedad cerebrovascular forma parte de la pandemia cardiovascular.....	5
1.1.3 La enfermedad cerebrovascular en Europa	7
1.1.4 Enfermedad cerebrovascular en España	8
1.1.4.1 Prevalencia en España	8
1.1.4.2 Incidencia en España	9
1.1.4.3 Mortalidad en España	9
1.1.5 Enfermedad cerebrovascular en Extremadura.....	12
1.1.6 Enfermedad cerebrovascular en el área de salud de Don Benito-Villanueva.....	14
1.2 FACTORES DE RIESGO CEREBROVASCULARES.....	18
1.2.1 Factores de riesgo no modificables.....	19
1.2.1.1 Edad.....	19
1.2.1.2 Sexo	20
1.2.1.3 Raza.....	20
1.2.1.4 Herencia genética	20
1.2.2 Factores de riesgo modificables	20
1.2.2.1 Hipertensión arterial	20
1.2.2.2 Tabaquismo.....	21
1.2.2.3 Diabetes	22
1.2.2.4 Dislipemias	23
1.2.2.5 Fibrilación auricular	24
1.2.2.6 Estenosis carotídea asintomática.....	25
1.2.2.7 Otras enfermedades cardíacas	25
1.2.2.8 Obesidad.....	26
1.2.2.9 Inactividad física.....	27
1.2.2.10 Factores nutricionales	27
1.2.2.11 Tratamiento sustitutivo hormonal	28

1.2.3 Factores de riesgo menos documentados o potencialmente modificables	28
1.2.3.1 Síndrome metabólico	28
1.2.3.2 Abuso de alcohol	29
1.2.3.3 Drogas de abuso	29
1.2.3.4 Ingesta de anticonceptivos orales.....	29
1.2.3.5 Gestación.....	30
1.2.3.6 Desordenes de la respiración	30
1.2.3.7 Migraña.....	30
1.2.3.8 Hiperhomocisteinemia	31
1.2.3.9 Estados de hipercoagulabilidad	32
1.2.3.10 Elevación de los niveles de Lp(a)	32
1.2.3.11 Elevación de fosfolipasa A ₂ asociada lipoproteínas (Lp-PLA ₂)	33
1.2.3.12 Inflamación	33
1.2.3.13 Infección	34
1.2.3.14 Otros.....	34
1.2.4 Factores de riesgo y evolución del ictus.....	35
1.2.4.1 Prevención de la recurrencia del ictus	35
1.2.4.2 Factores de riesgo y mortalidad hospitalaria por ictus...	35
1.3 ETIOLOGIA DEL ACCIDENTE CEREBROVASCULAR	36
1.3.1 Infarto cerebral o ictus isquémico	38
1.3.1.1 Arterioesclerosis de grandes vasos o infarto aterotrombótico.....	38
1.3.1.2 Infarto cardioembólico	39
1.3.1.3 Ictus embólico por causas poco habituales	40
1.3.1.4 Ictus lacunar	40
1.3.1.5 Infarto cerebral de causa inhabitual.....	41
1.3.1.6 Isquemia cerebral global.....	42
1.3.2 Enfermedad cerebral hemorrágica o ictus hemorrágico	43
1.3.2.1 Hemorragia intraparenquimatosa	43
1.3.2.2 Hemorragia intraventricular.....	43
1.3.2.3 Hemorragia subaracnoidea.....	44
1.3.3 Ictus de etiología indeterminada.....	44

1.4	SUCESION DE ACONTECIMIENTOS EN LA ARTERIOESCLEROSIS	44
1.4.1	Etapas de la arterioesclerosis (según Stary y colaboradores) ..	46
1.5	TEORIA INFLAMATORIA DE LA ARTERIOSCLEROSIS	52
1.5.1	Antecedentes de la teoría inflamatoria de la arteriosclerosis	52
1.5.2	Sucesión de acontecimientos en la teoría inflamatoria de la arterioesclerosis.....	58
1.5.2.1	Disfunción endotelial	59
1.5.2.2	Adhesión y migración de leucocitos a la íntima arterial.	60
1.5.2.3	Permanencia de la cascada inflamatoria en la pared arterial y desarrollo de la lesión aterosclerótica	62
1.5.2.4	Inestabilidad de la placa y ruptura. Placas vulnerables ..	67
1.6	BIOMARCADORES DE INFLAMACIÓN	73
1.6.1	hsPCR.....	73
1.6.2	IL-6.....	75
1.6.3	IL-10.....	77
1.6.4	Neopterinina	79
1.6.5	ICAM-1.....	80
1.7	ARTERIOSCLEROSIS E ICTUS. EVIDENCIAS CLÍNICAS DE LA PARTICIPACIÓN DE LA INFLAMACIÓN EN EL ICTUS (ISQUÉMICO).	83
1.7.1	Inflamación en la fisiopatología de la arterioesclerosis cerebral	83
1.7.2	Papel de marcadores inflamatorios en prevención primaria	84
1.7.3	Papel de marcadores inflamatorios en prevención secundaria.	84
2.	HIPÓTESIS.....	87
2.1	OBJETIVO PRIMARIO	87
2.2	OBJETIVOS SECUNDARIOS	87
3.	MATERIAL Y METODOS	88
3.1	DISEÑO DEL ESTUDIO	88
3.2	DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO	88
3.3	DEFINICIÓN DE ICTUS	89
3.4	CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE PACIENTES	89
3.5	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DE PACIENTES	90
3.6	CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL.....	90

3.7	CARACTERÍSTICAS GEOGRÁFICAS DEL ÁREA SANITARIA Y DEL HOSPITAL COMARCAL DON BENITO-VILLANUEVA	90
3.8	VARIABLES EVALUADAS.....	91
3.8.1	Variables de estudio	91
3.8.1.1	Variables generales	91
3.8.1.2	Factores de riesgo cardiovascular	91
3.8.1.3	Antecedentes personales de enfermedad vascular	92
3.8.1.4	Tratamientos farmacológicos.....	94
3.8.1.5	Exploración clínica.....	94
3.8.1.6	ECG.....	94
3.8.1.7	Radiología.....	94
3.8.1.8	Valoración del déficit.....	95
3.8.1.9	Evolución de los pacientes	95
3.8.2	Variables de resultado.....	96
3.9	OBTENCIÓN DE MUESTRAS, PROCESAMIENTO Y ALMACENAJE	96
3.9.1	Extracción de muestras	96
3.9.2	Condiciones de procesamiento de las muestras destinadas al estudio.....	98
3.9.3	Almacenaje y registro de las muestras.....	98
3.10	DATOS DE LABORATORIO.....	99
3.10.1	Determinaciones rutinarias de laboratorio	99
3.10.1.1	Recuento de leucocitos, neutrófilos, linfocitos, monocitos, hematíes, hemoglobina y hematocrito.....	99
3.10.1.2	Velocidad de sedimentación globular	101
3.10.1.3	Glucosa.....	101
3.10.1.4	Albúmina.....	101
3.10.1.5	Troponina I.....	102
3.10.2	Determinaciones bioquímicas de marcadores de inflamación.....	103
3.10.2.1	hsPCR	103
3.10.2.2	IL-6	105
3.10.2.3	IL-10	107
3.10.2.4	Neopterina	109
3.10.2.5	ICAM-1.....	111

3.11	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	114
3.12	ESTUDIO SIESTA (SUBGRUPO DE DON BENITO-VILLANUEVA)	116
4.	RESULTADOS	117
4.1	RESULTADOS CLÍNICOS DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO MINA. 117	
4.1.1	Resultados de variables generales	117
4.1.1.1	Sexo	117
4.1.1.2	Edad.....	117
4.1.1.3	Factores de riesgo cardiovascular.....	118
4.1.1.4	Antecedentes personales de enfermedad vascular.....	118
4.1.1.5	Tratamiento farmacológico anticoagulante.....	119
4.1.1.6	Exploración clínica	119
4.1.2	Pruebas complementarias de diagnóstico	122
4.1.2.1	Electrocardiograma	122
4.1.2.2	Tomografía Computerizada (TC).....	122
4.1.3	Evaluación del déficit de los pacientes.....	122
4.1.4	Evolución de los pacientes.....	123
4.2	RESULTADOS CLÍNICOS DE LOS GRUPOS OBTENIDOS POR LA PRESENCIA DE VARIABLES DE RESULTADOS	124
4.2.1	Variable de mortalidad total	124
4.2.1.1	Factores de riesgo clásicos	124
4.2.1.2	Antecedentes cardiovasculares.....	125
4.2.1.3	Tratamientos farmacológicos	126
4.2.1.4	Tomografía Computerizada (TC).....	127
4.2.1.5	Valoración del déficit	127
4.2.2	Variable de morbi-mortalidad global.....	127
4.2.2.1	Factores de riesgo clásicos	128
4.2.2.2	Antecedentes cardiovasculares.....	128
4.2.2.3	Tratamientos farmacológicos	129
4.2.2.4	Tomografía Computerizada (TC).....	130
4.2.2.5	Valoración del déficit	130

4.3	RESULTADOS DE LAS DETERMINACIONES DE LABORATORIO AL INGRESO EN LA MUESTRA GLOBAL DE PACIENTES DEL ESTUDIO MINA.....	131
4.3.1	Parámetros hematológicos.....	131
4.3.2	Parámetros bioquímicos.....	136
4.3.3	Marcadores de inflamación	138
4.4	RESULTADOS DE LAS DETERMINACIONES DE LABORATORIO EN LOS GRUPOS OBTENIDOS POR LA PRESENCIA DE VARIABLES DE RESULTADOS.....	142
4.4.1	Variable de mortalidad total.....	142
4.4.2	Variable de morbi-mortalidad global.....	144
4.5	DISTRIBUCIÓN POR TERCILES DE LOS MARCADORES INFLAMATORIOS AL INGRESO EN LA MUESTRA GLOBAL DE PACIENTES DEL ESTUDIO MINA.....	146
4.6	ANÁLISIS POR TERCILES DE LOS MARCADORES DE INFLAMACIÓN EN LOS GRUPOS OBTENIDOS POR LA PRESENCIA DE VARIABLES DE RESULTADOS.....	147
4.6.1	Variable de mortalidad total.....	147
4.6.2	Variable de morbi-mortalidad global.....	148
4.7	ANÁLISIS DE REGRESIÓN	150
4.7.1	Variable de mortalidad total.....	150
4.7.2	Variable de morbi-mortalidad global.....	152
4.8	RESULTADOS OBTENIDOS EN LA POBLACIÓN CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO DEL ESTUDIO SIESTA (SUBGRUPO DE DON BENITO-VILLANUEVA)	153
5.	DISCUSIÓN	155
5.1	RESULTADOS DE PCR	155
5.1.1	PCR en población sana.....	157
5.1.2	PCR en la enfermedad coronaria.....	160
5.1.3	PCR en el ictus.....	161
5.2	RESULTADOS DE IL-6.....	163
5.2.1	IL-6 en población sana.....	164
5.2.2	IL-6 en la enfermedad coronaria.....	165
5.2.3	IL-6 en el ictus	165

5.3	RESULTADOS DE IL-10	168
5.3.1	IL-10 en población sana.....	169
5.3.2	IL-10 en la enfermedad coronaria	170
5.3.3	IL-10 en el ictus.....	170
5.4	NEOPTERINA e ICAM-1	172
5.4.1	Neopterina	172
5.4.2	ICAM-1.....	174
5.5	REFERENCIA A LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO SIESTA (Subgrupo de Don Benito-Villanueva)	176
5.6	NECESIDAD DE CONSENSO EN MARCADORES DE INFLAMACIÓN.....	178
5.7	LIMITACIONES DE ESTE ESTUDIO	180
5.7.1	Tamaño muestral.....	180
5.7.2	Etiología del Ictus.....	180
6.	CONCLUSION.....	183
7.	ANEXOS.....	184
7.1	Documento de consentimiento informado	184
7.2	Aprobación del Comité de Ética	186
8.	BIBLIOGRAFIA.....	187

1. INTRODUCCIÓN

1.1 EPIDEMIOLOGIA DE LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

1.1.1 Importancia de la enfermedad cerebrovascular en el mundo

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) ⁽¹⁾ anualmente, en todo el mundo, 15 millones de personas sufren un ictus. De éstas, 5 millones murieron y otros 5 millones sufrieron una discapacidad permanente provocando una carga para la sociedad y sus familias. En todo el mundo 3 millones de mujeres y 2,5 millones de hombres mueren ⁽²⁾ de ictus cada año.

El documento del American Heart Association (AHA) Statistics Committee y del Stroke Statistics Subcommittee, publicado en 2007 ⁽³⁾, acerca de la enfermedad cardíaca y cerebrovascular, presenta unas cifras de prevalencia para el ictus en la sociedad norteamericana que, según el origen racial de la muestra, oscila desde un 5,1% para los indios americanos hasta un 2,4% para la población de origen asiático, con un 2,5% para la población blanca. La población negra presenta una prevalencia intermedia de ictus de un 3,2%. Es destacable el dato de que cada 45 segundos en Estados Unidos una persona sufre un ictus.

Cada año en Estados Unidos cerca de 700.000 personas padecen un ictus, de ellas 500.000 lo sufren por primera vez y en 200.000 supone un segundo episodio. Aunque existen diferencias en las cifras de incidencia de ictus entre hombres y mujeres a lo largo de las diferentes décadas de la vida, en la población norteamericana, la cifra de incidencia entre mujeres superaba en 46.000 a la cifra de incidencia en hombres.

En Estados Unidos en 2004, una de cada 16 muertes fue por ictus, y cada 3-4 minutos alguien muere por ictus en este país ^(3,4).

El ictus es la segunda principal causa de muerte en el mundo después de la enfermedad coronaria y la tercera causa de mortalidad en países más desarrollados ^(5,6,7). En los países industrializados, aproximadamente un 10% de las muertes están causadas por esta enfermedad ⁽²⁾. Existen notorias diferencias entre las cifras de mortalidad por ictus entre países desarrollados y los países en vías de desarrollo, siendo estas más altas entre estos últimos ⁽⁸⁾. Dos tercios de las muertes por ictus ocurren en países menos desarrollados ^(7,9).

El ictus es una de las más importantes causas de morbilidad y discapacidad, con una importante repercusión para el paciente, sus familias y para el sistema sanitario, ya que esta enfermedad ocasiona un importante gasto sanitario.

El ictus es la segunda causa de demencia, después del Alzheimer, es una frecuente causa de depresión y la causa más frecuente de epilepsia en el anciano ⁽⁵⁾. Además es una importante causa de otros problemas médicos como caídas y fracturas. En el Reino Unido es la mayor causa individual de discapacidad ⁽¹⁾. Las enfermedades cerebrovasculares, junto con las enfermedades neurológicas degenerativas, suponen el 50% de las incapacidades de la tercera edad ⁽⁹⁾

De los pacientes que sufren un ictus, aproximadamente un tercio fallece en el tiempo de un año, otro tercio queda incapacitado mientras que el resto presentará una importante recuperación ⁽¹⁰⁾. Según Bonita ⁽¹¹⁾, en su estudio del ictus en Auckland, un 4,6 por mil de personas mayores de 15 años viven con secuelas de un ictus y un 1,7 por mil de personas mayores de 15 años necesita asistencia en su cuidado. El paciente que sobrevive a un ictus tiene un riesgo aumentado de sufrir otro ictus, cardiopatía isquémica o demencia ⁽⁹⁾. Se calcula que de un tercio a la mitad de los pacientes que han tenido un ictus, sufrirán una recurrencia del mismo en un período de cinco años ⁽⁸⁾.

Los recursos sanitarios consumidos por la atención a las enfermedades cerebrovasculares son cerca de dos veces la cifra de los consumidos por la enfermedad coronaria ⁽⁵⁾. Es de destacar que cuando se habla de gasto sanitario para el ictus se hace referencia fundamentalmente a la atención al momento agudo. El cuidado a largo plazo de estos pacientes recae en los miembros de la familia y en los servicios de la comunidad ⁽⁸⁾. La visión de las secuelas del ictus junto con la atención al momento agudo es importante para la planificación sanitaria ya que valora más adecuadamente el impacto del ictus en nuestra sociedad ⁽¹¹⁾.

Esta situación va a ir empeorando con el paso de los años debido al envejecimiento de la población. Entre la población actual que alcance la edad de 85 años un 25% de hombres y un 20% de mujeres pueden sufrir un ictus ⁽⁸⁾. Para el año 2020 se espera que las muertes por ictus doblen la cifra de 5 millones de 1990, sobre todo a costa de muertes en los países menos desarrollados. Para este año, en los países más desarrollados, se espera que el 6,2% del total de la carga de enfermedad sea por ictus ⁽⁵⁾.

Feigin ⁽⁷⁾ realizó en 2003 una revisión de estudios poblacionales publicados desde 1990 en diversas poblaciones de todo el mundo para obtener conclusiones de incidencia, prevalencia, mortalidad y casos-fatales en el ictus. Este estudio de revisión cubre un número de población muy grande, cerca de 3 millones de personas de 13 países, aunque son datos de población fundamentalmente de raza blanca y de países desarrollados.

Esta revisión concluyó que la carga actual de accidentes cerebrovasculares es alta y se prevé que en el futuro aumente como consecuencia de la evolución demográfica y de las transiciones epidemiológicas de la población.

Entre los 9 estudios que cumplían criterios adecuados para la revisión por este autor, las cifras de prevalencia estandarizada por edad en el mundo, en personas de más de 65 años, oscilaban entre 46,1 y 73,3 por mil personas para la población general. En el caso de las mujeres estos

resultados oscilaban entre 32,2 y 62,2 por mil personas y entre los varones los resultados de prevalencia fueron 58,8 a 92,6 por mil personas.

En esta revisión se observó un promedio de cifras de incidencia a escala mundial, en personas de 55 años o mayores, de 420-650 por cien mil personas año, salvo algunos países Japón, Ucrania y Rusia que presentaban cifras más altas. En general se manifestaba una disminución de la incidencia, tendencia que parecía estancarse o incluso se invertía en algunos de los estudios entre los años finales de la década de los 80 o principios de los 90.

La media de edad de los pacientes afectados por ictus era 70 años en hombres y 75 en mujeres. El riesgo de sufrir un ictus aumentaba con la edad. Más de la mitad de los ictus ocurrían en personas mayores de 75 años. Las cifras de incidencia aumentaban progresivamente con cada década de edad hasta ser de 1.200-2.000 por cien mil en el grupo de edad de 75 a 84 años.

Este es un importante dato a tener en cuenta debido al incremento progresivo de personas ancianas en nuestra sociedad que puede ocasionar un aumento en las cifras de incidencia del ictus ⁽⁷⁾.

En el conjunto de los estudios, Feigin observó un 22,9% de mortalidad en el mundo en el primer mes tras ictus, constatando una tendencia a la disminución en el número de los casos fatales desde 1970 a 1990.

La incidencia, prevalencia y mortalidad presenta modestas variaciones geográficas a escala mundial. La incidencia del ictus está disminuyendo en muchos países desarrollados como resultado de las estrategias de control de los factores de riesgo. Sin embargo el número absoluto de casos esta incrementándose debido al envejecimiento de la población ⁽¹⁾.

Hay que tener presente que las cifras de mortalidad pueden infraestimar la presencia de la enfermedad en la sociedad, no es un indicador de incidencia ^(5,12). Debido a la mejora de la atención sanitaria, con protocolos específicos de atención urgente al ictus ^(10,13) y a los avances de la medicina, la proporción de casos fatales está disminuyendo. Esto puede

explicar parte de la reducción de la mortalidad en los países más desarrollados. Por otro lado tenemos el envejecimiento de la población que aumenta la probabilidad de sufrir un ataque cerebrovascular agudo con el aumento de la edad de las personas. Además se ha visto que las personas que en el momento de sufrir un ictus ya presentan un estado de salud frágil o una discapacidad tienen una mortalidad mayor ⁽¹¹⁾.

1.1.2 La enfermedad cerebrovascular forma parte de la pandemia cardiovascular.

En el World Heart Day 2002⁽⁶⁾ se realizan estimaciones para el futuro de las enfermedades cardiovasculares, en donde se prevé un empeoramiento de la situación actual, debido al envejecimiento de la población y al aumento de la prevalencia de los factores de riesgo. La situación es casi de mayor importancia en los países en vías de desarrollo, por las dificultades de acceso de la población a medidas de prevención primaria y secundaria y por el aumento de la prevalencia de los factores de riesgo entre la población joven. Este aumento de los factores de riesgo entre los jóvenes puede modificar al alza las cifras de aparición de enfermedades cardiovasculares en estos países. El autor define la situación como una auténtica pandemia cardiovascular y destaca la necesidad de aumentar los esfuerzos en el campo de la difusión de la prevención cardiovascular para que llegue a todos los sectores de la población en todo el mundo.

En el Task Force de la European Society of Cardiology ⁽¹⁴⁾ se revisa la situación en Europa de las enfermedades cardiovasculares, observándose que se repite la situación a escala mundial.

Las enfermedades cardiovasculares provocan una gran discapacidad y pérdida de productividad en las personas que las sufren lo que contribuye al incremento del coste en sanidad, especialmente en gente anciana. En Europa, para el grupo de edad de 45 a 74 años, las enfermedades cardiovasculares de forma general representan el 40% de todas las causas de enfermedad.

En Europa existen diferencias en cuanto a mortalidad cardiovascular entre los distintos países en el período 1990-1992. La mortalidad fue más alta en los países de Europa Central y del Este de Europa, con un claro gradiente Este-Oeste en las cifras de mortalidad. En mujeres estas diferencias llegan a ser más acusadas ⁽¹⁴⁾.

La epidemia cardiovascular solo puede ser superada por medio de estrategias y colaboración internacional, integrando voluntades políticas e infraestructuras para hacer disminuir la enfermedad coronaria y el ictus ⁽⁶⁾.

Entre las instituciones que alientan al estudio de enfermedades cardiovasculares en general y sus medidas de prevención se encuentran la coalición World Heart Forum, formada a instancias de la World Heart Federation, de la que la American Heart Association (AHA) es fundadora ⁽⁶⁾. Tiene como objetivos el conocimiento epidemiológico de la enfermedad cardiovascular, el desarrollo de medidas de prevención en países poco o medianamente desarrollados y la implementación de actuaciones que alcance a toda la población con especial atención a la población escolar.

La investigación en enfermedades cerebrovasculares recibe menos fondos que otras enfermedades como son el cáncer y la enfermedad coronaria. La British Heart Foundation es una institución benéfica que dedica fondos en el Reino Unido a la investigación en el ictus, pero es una cantidad pequeña si lo comparamos con la cantidad que destina a la investigación en la enfermedad coronaria. Los fondos destinados a investigación cerebrovascular por parte de la Stroke Association en el Reino Unido suponen una financiación de solo un 8-12% del total de estudios en el área cerebrovascular ⁽⁵⁾. Todavía es más grande la disparidad entre los fondos destinados para investigación en cáncer y en enfermedades cerebrovasculares ⁽⁵⁾.

En Estados Unidos la situación es parecida. La principal fuente de fondos para investigación proviene de la AHA, pero en 1998 solo un 4,6% del total del dinero invertido en investigación por parte de este organismo fue

a proyectos de investigación cerebrovascular ⁽⁵⁾. La AHA tiene la intención de aumentar los fondos destinados a la investigación cerebrovascular.

En cuanto a instituciones no específicas de enfermedad cerebrovascular en Reino Unido están el Wellcome Trust y el Medical Research Council, pero la parte de los fondos destinada a investigación en enfermedades cerebrovasculares es pequeña. Este patrón se repite en USA con el National Institutes of Health ⁽⁵⁾.

1.1.3 La enfermedad cerebrovascular en Europa

Si nos centramos en la enfermedad cerebrovascular, la tasa de mortalidad ajustada varía mucho entre los distintos países de Europa ^(13,14). En 1990-1991 oscilaba desde 606 muertes por cien mil en Ucrania hasta 54 por cien mil en Suiza para varones y entre 408 y 32 defunciones por cien mil en mujeres ⁽¹⁴⁾. Observamos que las cifras son mayores para hombres que para mujeres.

Las cifras más bajas de mortalidad por accidentes cerebrovasculares, para el período 1990-1991 y en el grupo de población de 0 a 64 años, se observaron en el Norte y Oeste de Europa ⁽¹⁴⁾. Con excepciones, se puede decir que existe una importante diferencia en mortalidad entre el Este y el Oeste de Europa ^(13,14). Esta diferencia entre países se atribuye a la diferente expresión y grado de control de los factores de riesgo.

En el estudio de la variación anual de la mortalidad para el período 1970-1992 existen grandes diferencias entre los diversos países. En países de Europa Central existe hasta un 2% de incremento mientras que en países del Norte, Sur y Oeste de Europa se observa una disminución ⁽¹⁴⁾.

En la tendencia de la mortalidad para el período 1970-1992, existían diferencias acusadas entre los países, de forma que algunos presentaron incluso un aumento de la mortalidad por esta causa (Rusia, Hungría) que contrastaba con una tendencia descendente del resto de los países ⁽¹⁴⁾.

En general estos patrones se observaban tanto en mujeres como en varones.

1.1.4 Enfermedad cerebrovascular en España

1.1.4.1 Prevalencia en España

La prevalencia es un indicador que representa la proporción de enfermos en un momento dado en una determinada población y está influida por la incidencia y por la supervivencia de los enfermos tras la aparición de la enfermedad, condicionada a su vez por la mejora de la asistencia sanitaria. Nos ayuda a estimar la carga que esta enfermedad supone para la sociedad ya que las enfermedades cerebrovasculares suponen un importante gasto, tanto de recursos sanitarios como sociales, debido a su gran morbilidad. Más de la mitad de enfermos que han sufrido un ictus presenta algún tipo de discapacidad ⁽⁹⁾.

En países desarrollados la tasa de prevalencia estandarizada por edad de enfermedades cerebrovasculares en personas mayores de 65 años oscila entre 4,6 % y el 7,3%. Estas cifras son mayores entre los hombres, de 5,9 % a 9,3%, que entre las mujeres, que presentan unas cifras de 3,2% a 6,1% ⁽⁷⁾.

Según Martí-Vilalta ⁽⁹⁾, en España las cifras de prevalencia en personas de más de 64 años oscilan entre 3,1% y 8,5%.

El estudio de Bermejo ⁽¹⁵⁾ sobre población rural y urbana en España obtiene cifras más altas, 8,5% de prevalencia cruda en entorno urbano y 7,1% en entorno rural.

Medrano ⁽¹⁶⁾ en su revisión realizada en el 2006, obtiene cifras del 7,5% en población mayor de 65 años. Según estos datos unos 400.000 ancianos estarían afectados de enfermedad cerebrovascular.

1.1.4.2 Incidencia en España

Los resultados de los diferentes estudios arrojan cifras que oscilan entre 32 y 280 casos anuales por cien mil, con diferencias en el tipo de población abarcada y la metodología utilizada ^(9,17).

Medrano ⁽¹⁶⁾ en su revisión de datos de enfermedad cardiovascular de estudios no experimentales sobre población española, obtiene unos datos de incidencia para ambos sexos de 120-350 casos anuales por cien mil, con unas cifras de 169 casos anuales por cien mil para mujeres y 183-364 casos anuales por cien mil para varones.

Las cifras de incidencia se multiplican por 10 en población de más de 70 años.

Según este artículo se puede estimar que al año ocurren entre 50.000 y 140.000 nuevos casos de ictus.

1.1.4.3 Mortalidad en España

Los datos de mortalidad poblacional en España provienen del boletín estadístico de defunción y del certificado de defunción ⁽¹⁸⁾. El origen de este documento es ajeno a criterios sanitarios. Actualmente es el único registro que cubre a toda la población. La validez de estos datos se ha puesto en duda en algunas ocasiones, ya que la exactitud de los datos esta en relación con el grado de desarrollo sanitario. Para disminuir los errores de clasificación se utilizan habitualmente estadísticas de mortalidad de grupos amplios de enfermedades. A la hora de valorar los datos de mortalidad tenemos que tener en cuenta que puede haber un error cercano al 10%, debido a los fallos en los registros de mortalidad provocados por certificar como causa de muerte cardiovascular procesos que no son cardiovasculares y que los datos muy anómalos deben ser interpretados con cautela.

En la actualidad, España disfruta de una de las mejores esperanzas de vida del mundo, debido en parte a la gran disminución en la mortalidad por enfermedad cerebrovascular. Actualmente el riesgo de morir por enfermedad cerebrovascular, atendiendo al ajuste por edad de estos

datos, es solo ligeramente superior en hombres que en mujeres. Este riesgo aumenta conforme aumenta la edad, especialmente entre las mujeres y es muy poco frecuente la mortalidad por esta causa antes de los 60 años ⁽¹⁸⁾.

Las enfermedades del aparato circulatorio en el año 2000 supusieron la primera causa de muerte en España, con 124.610 defunciones debidas a esta causa que suponen un porcentaje del 35% de todas las causas de muerte (30% en hombres y 40% en mujeres). Estas cifras de mortalidad, aunque son importantes han ido disminuyendo desde el año 1980 hasta el 2000 ⁽¹⁸⁾.

La tasa cruda de mortalidad es un indicador obtenido mediante el cociente de las defunciones por una determinada causa entre la población total de ese determinada área a estudio. Este indicador está influenciado por la distribución por edad de la población y no es adecuado para realizar comparaciones entre las diferentes regiones. Para establecer comparaciones es más adecuado el uso de la tasa ajustada por edad, número de muertes por una determinada causa en un determinado período, con relación al número de habitantes de una zona en concreto, corregida con relación a la población estándar europea. Se consigue así disminuir el efecto de las distintas distribuciones poblacionales lo que va a permitir realizar comparaciones entre las diferentes regiones.

La tasa ajustada por edad de mortalidad por enfermedades cardiovasculares en el año 2000 fue de 241,4 defunciones por cien mil habitantes en el caso de los varones. Entre la población de mujeres la tasa ajustada por edad fue de 164,4 por cien mil habitantes. Lo que supone un descenso acumulado de mortalidad fundamentalmente a expensas de la mortalidad cerebrovascular. Esto ha provocado que las enfermedades del aparato circulatorio hayan pasado a ser la segunda causa de muerte en hombres por detrás del gran grupo de tumores ⁽¹⁸⁾. En el año 2006 la tasa ajustada por enfermedades cardiovasculares en la población general fue de 157,2 defunciones por cien mil habitantes,

ocupando el segundo lugar de causa de muerte. Entre las mujeres, la tasa de mortalidad ajustada por edad fue de 126,4 defunciones por cien mil habitantes siendo la primera causa de muerte. En el caso de los varones la tasa ajustada por edad fue de 192,2 defunciones por cien mil habitantes, ocupando el segundo lugar de causa de mortalidad ⁽¹⁹⁾.

En España, según datos del Centro Nacional de Epidemiología ⁽¹⁹⁾, en el año 2006 las enfermedades cerebrovasculares representaron la segunda causa de muerte, siendo entre las mujeres donde su importancia es más alta, ya que suponen la primera causa de muerte. Entre los varones y a nivel nacional estas enfermedades ocupan el tercer lugar tras la cardiopatía isquémica y el cáncer de pulmón.

En las comparaciones internacionales de mortalidad, España presenta bajas tasas de mortalidad por enfermedades cerebrovasculares en relación con el resto de países desarrollados con unas tasas ajustadas por edad de 82 por cien mil habitantes para varones y 70 por cien mil habitantes para mujeres. Ocupa una posición en el tercio inferior de las tablas de mortalidad mundial ⁽¹²⁾.

Las tasas de mortalidad cardiovascular en ambos sexos aumentan con la edad. Las mujeres tienen en general menos mortalidad que los hombres ⁽¹⁸⁾.

La mortalidad por enfermedad cerebrovascular presenta una tendencia descendente en ambos sexos, con unas cifras ligeramente más acusadas en el caso de las mujeres ^(9,14). De una tasa de mortalidad por enfermedad cerebrovascular en 1980, ajustada por edad, de 146,9 en hombres y de 124,2 en mujeres pasamos en el 2000 a unas tasas de mortalidad de 64 y 51,9 por cien mil. Esta tendencia contrasta con la estabilización que presenta la mortalidad por cardiopatía isquémica ⁽⁹⁾.

Esta tendencia favorable de la mortalidad en enfermedad cerebrovascular puede ser debida a un descenso en la incidencia por una mejora en las medidas de prevención primaria junto al aumento de la supervivencia en los pacientes con ictus por mejoras en la asistencia ^(9,10).

El análisis de la mortalidad por cohortes de nacimiento permite comparar la mortalidad en diferentes generaciones y deducir si los cambios observados corresponden a estas circunstancias. El fuerte descenso de la mortalidad por enfermedad cerebrovascular parece registrarse fundamentalmente en los ancianos. Si se observan cohortes de nacimiento se observa que en las generaciones más recientes el riesgo de morir por enfermedades cerebrovasculares no disminuye tanto. Si esta tendencia se afianza obliga a pensar que en el futuro la enfermedad cerebrovascular va a dejar de disminuir. Según indican algunos autores las generaciones nacidas a principios de siglo, los ancianos de hoy, son cohortes especialmente resistentes y seleccionadas ⁽²⁰⁾.

1.1.5 Enfermedad cerebrovascular en Extremadura

Las tasas de mortalidad no se distribuyen de forma uniforme por todo el país existiendo importantes diferencias entre regiones ⁽¹²⁾. Extremadura presenta unas tasas de mortalidad cardiovascular por encima de la media nacional ⁽¹²⁾.

Las cifras de mortalidad general en Extremadura en el 2004 ⁽²¹⁾ ascendieron a 9.805 defunciones en el 2004. De ellas 5.140 (52,4%) correspondieron a varones y 4.665 (47,6%) correspondieron a mujeres.

La tasa cruda fue de 911,8 por cada cien mil habitantes mientras que la ajustada fue de 532,8.

La tasa cruda en varones fue de 963 por cada cien mil habitantes, con una tasa ajustada de 616,1.

En la población de mujeres se obtiene una tasa cruda de mortalidad de 861,4 por cada cien mil habitantes, con una tasa ajustada de 447,9.

La edad media de defunción en el global de la población de Extremadura en el año 2004 fue de 77,2 años. En el caso de los varones la edad media fue de 73,7 años y en las mujeres 81,1 años.

Las principales causas de defunción en la población extremeña durante el año 2004 son las enfermedades del aparato circulatorio, que corresponden al gran grupo IX de la clasificación del CIE-10. Con 3.361 muertes que ofrece una tasa cruda de 312,6 defunciones por cada cien mil habitantes y supone un porcentaje total del 34,3. En segundo y tercer lugar aparece la mortalidad debida al grupo de tumores y al grupo de enfermedades del aparato respiratorio respectivamente.

Entre los varones, la principal causa de muerte fueron los tumores, gran grupo II de la CIE-10, con una mortalidad de 1.681 por cien mil habitantes, un 32% del total de defunciones y una tasa cruda de 315. El gran grupo IX de la CIE-10, correspondiente a las enfermedades del aparato circulatorio, es la segunda causa de mortalidad entre los varones con 1.518 defunciones y una tasa cruda de 284,4 defunciones por cien mil habitantes. Suponen la causa del 30,2% de las muertes los varones en el año 2004. La tercera causa de muerte corresponde al gran grupo X de la CIE-10, enfermedades del aparato respiratorio, con un total de 648 defunciones, un 14,1% del total y una tasa cruda de 121,4 por cien mil habitantes

Entre las mujeres el primer lugar de causa de muerte lo ocupa las enfermedades del aparato circulatorio, gran grupo CIE-10, con 1.843 defunciones. Supone un porcentaje de 39,8% del total de muertes y arroja una tasa cruda de 340,3 por cada cien mil habitantes. La segunda causa de mortalidad en mujeres son los tumores, gran grupo II de la CIE-10, con un porcentaje de 19,4% de las defunciones, 941 muertes declaradas por esta causa y una tasa cruda de 173,8 por cien mil habitantes. El tercer lugar lo ocupa el gran grupo X de CIE-10, enfermedades del aparato respiratorio con un porcentaje de 9,6% de las muertes debidas a estas

causas en el 2004, 425 defunciones y una tasa cruda de 78,5 por cien mil habitantes

En cuanto a las principales causas específicas de muerte, pequeños grupos según la CIE-10, en la población general de Extremadura, las enfermedades cerebrovasculares son las que presentaron mayor número de defunciones, 969 en el año 2004. Estas suponen el 9,9% del total de muertes.

En el caso de los varones, las enfermedades cerebrovasculares provocaron el 8,4% de las defunciones con 432 muertes. Ocuparon el segundo lugar después del grupo de los tumores de tráquea, de bronquios y de pulmón.

Entre las mujeres, las enfermedades cerebrovasculares fueron la principal causa específica de mortalidad con 537 defunciones, seguidas de la insuficiencia cardíaca con 342 defunciones. El porcentaje de mortalidad entre las mujeres debido a las enfermedades cerebrovasculares representa el 11,5% del total de muertes ⁽²¹⁾.

1.1.6 Enfermedad cerebrovascular en el área de salud de Don Benito-Villanueva

El área de salud de Don Benito-Villanueva presenta altas tasas de mortalidad ⁽²¹⁾. Se produjeron 1.527 defunciones, 769 (50,36 %) de ellas correspondieron a varones y 758 (46,64%) a mujeres. Esto supone una tasa cruda de 1085,7 por cada cien mil habitantes en esta área de salud, con una tasa ajustada de 573,4. La media de edad de defunción fue de 78 años.

Para los varones la tasa cruda fue de 1.100 por cien mil habitantes con una tasa ajustada de 728,9 con una edad media de defunción de 74,1 años.

La población de mujeres ofreció una tasa cruda de mortalidad de 1.071,6 por cada cien mil habitantes con una tasa ajustada de 429,9. La edad media de defunción en el caso de las mujeres fue de 81,8 ⁽²¹⁾.

Las principales causas de mortalidad, según los grandes grupos de la clasificación CIE-10, durante el 2004 en el área de salud de Don Benito-Villanueva, fueron las correspondientes a las relacionadas con el aparato circulatorio que forman el gran grupo IX, siendo las responsables del 37,9% de las muertes, con 579 defunciones y una tasa cruda de 411,7 muertes por cien mil habitantes.

En el caso de los varones, la principal causa de muerte en esta área no fueron los tumores (gran grupo II de la CIE-10) sino las enfermedades del aparato circulatorio, con 246 defunciones y una tasa cruda de 351,9 muertes por cada cien mil habitantes. Ofrece un porcentaje del 32 % sobre el total de defunciones en esta área y durante el año 2004.

Entre las mujeres, las enfermedades del aparato circulatorio, el gran grupo IX de la clasificación CIE-10, ocupa también el primer lugar como causa mortalidad con 333 defunciones y una tasa cruda de 470,8 muertes por cada cien mil habitantes. En este caso, el porcentaje por esta causa en el 2004 en el área de salud de Don Benito-Villanueva fue del 43,9 %.

Si profundizamos en las causas específicas de muerte o pequeños grupos de la clasificación CIE-10, las que presentan mayor número de defunciones para ambos géneros fueron las enfermedades cardiovasculares con 198 muertes. Entre los varones, las enfermedades cerebrovasculares ocupan el segundo lugar con 72 defunciones (9,4% de las muertes) siendo el infarto agudo de miocardio la primera causa de mortalidad con 73 defunciones, lo que representó en el 2004 el 9,5 % de las muertes. En el caso de las mujeres, las enfermedades cerebrovasculares ocasionaron el 16,6 % de las muertes con 126 defunciones, seguidas del infarto agudo de miocardio con 65 defunciones (8,6 % de las muertes).

En cuanto a la evolución de la mortalidad registrada en Extremadura desde el año 1990 hasta el 2004 las enfermedades del aparato circulatorio presentan una tendencia descendente, apreciándose en todo este período y por esta causa una mortalidad mayor en mujeres que en varones.

La evolución de la tasa de mortalidad cruda para enfermedades cerebrovasculares en Extremadura fue descendente en el período 1990-2003, con cifras parecidas tanto para varones como para mujeres. La pendiente de la recta fue de -4,2 para varones y de -5,1 para mujeres. En conjunto se observó un descenso de la mortalidad por enfermedades cerebrovasculares de -4,7%.

Esta tendencia descendente en el período 1990-2003 también se observó en los datos de mortalidad ajustada. El año 2001 fue el que presentó menor tasa de mortalidad ajustada para enfermedades cerebrovasculares. Las enfermedades cerebrovasculares han sido en Extremadura la causa de muerte que más ha disminuido con un porcentaje de variación de la tasa cruda de mortalidad entre los años 1990-1992 y 2001-2003 del -32,8%. Entre los varones el porcentaje de variación ha sido de un 35,3% y entre las mujeres de un 30,9% ⁽²²⁾.

Esto ha permitido que la mortalidad cardiovascular en esta región se aproxime ligeramente a la media nacional. Este descenso probablemente ha sido debido a un descenso de la incidencia de la patología por mayor control de los factores de riesgo y a la mayor supervivencia de los enfermos por mejoras en los tratamientos ⁽²³⁾.

La morbilidad cardiovascular global aumenta desde hace 20 años, tendencia favorecida por el envejecimiento de la población, la facilidad de acceso a los sistemas de salud y al aumento de la incidencia de estas enfermedades. Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de ingreso hospitalario (13,5% en 2001) cursando con estancias hospitalarias prolongadas, con una media de 9 días. Es la primera causa de hospitalización en varones y la segunda en mujeres.

Esta situación va a provocar actuaciones para establecer políticas de prevención, promover asistencia integral, continúa e integrada de la enfermedad para disminuir el problema y sus secuelas ⁽²³⁾.

El Plan de Salud de Extremadura para el período 2005-2008 ⁽²⁴⁾ fue un documento político de importante componente técnico donde se indicaba la planificación estratégica de las políticas de salud de la Comunidad

autónoma de Extremadura para este determinado período. En él se recomendaba la elaboración y desarrollo de un Plan Integral sobre Enfermedades Cardiovasculares con la finalidad de disminuir la incidencia y mortalidad de las enfermedades cardiovasculares en la región.

Las enfermedades cardiovasculares son unos de los problemas de salud más prevalentes en la Comunidad Autónoma de Extremadura. Dentro de este gran grupo de enfermedades, las enfermedades cerebrovasculares tienen una gran importancia ya que constituyen la primera causa de muerte en mujeres y están relacionadas directamente con la prevalencia y control de la hipertensión arterial. Por otra parte, las enfermedades cardiovasculares están influidas por muchos factores de riesgo cardiovascular, algunos de ellos con una gran prevalencia en la región ⁽²⁵⁾. Las enfermedades cardiovasculares suponen la primera causa de mortalidad en Extremadura (34,7% en 2001), aunque las tasas brutas de mortalidad cardiovascular descendieron de modo similar a la media nacional, más del 25%, en los últimos 15 años, tendencia que se aprecia más en las enfermedades cerebrovasculares.

Por sexo la mortalidad es mayor en mujeres que en varones, siendo la primera causa de muerte en mujeres y la segunda en varones. Si sumamos la mortalidad por enfermedad cerebrovascular, enfermedad isquémica cardíaca y la debida a insuficiencia cardíaca, obtenemos el 75% de la mortalidad total.

Las enfermedades cardiovasculares suponen la segunda causa de años potenciales de vida perdidos, aunque tienden a bajar. Esta pérdida es más acusada en varones. Los años potenciales de vida perdidos se refieren a las defunciones ocurridas antes de los 75 años. Se toma esta edad como referencia ya que en el 2004 la edad media de defunciones en Extremadura fue de 77,2 años. Este estadístico es un intento de aportar información sobre mortalidad prematura en nuestra región ⁽²¹⁾. Los años de vida perdidos por enfermedad cerebrovascular presentaron una tendencia descendente en el período 1990-2003, siendo los varones los

que pierden mayor número de años potenciales de vida. El comportamiento descendente es similar en varones y en mujeres ⁽²²⁾.

La morbilidad hospitalaria por enfermedades cerebrovasculares ha pasado de 2.211 altas en 1997 a 3.083 en 2003 lo que supone un 20,3% del total de altas de origen cardiovascular durante el 2003 ⁽²³⁾.

El importante consumo de recursos sanitarios, ingresos hospitalarios por estas enfermedades cerebrovasculares, la pérdida de años trabajados junto a su importante prevalencia e incidencia y repercusiones sociales, explica el elevado impacto económico y social de la enfermedad cerebrovascular en nuestra región.

1.2 FACTORES DE RIESGO CEREBROVASCULARES

Los factores de riesgo relacionados con la aparición de un primer episodio de ictus es un tema que provoca un gran interés debido al gran coste de recursos sanitarios y económicos que provoca la atención de los accidentes cerebrovasculares. Asimismo, la existencia de un episodio de ictus es un factor predisponente para la aparición de un segundo episodio de ictus y es un factor de riesgo para el infarto de miocardio y la demencia. Los médicos de atención primaria soportan en gran medida el peso de los cuidados y atenciones del enfermo que ha sufrido un episodio de ictus, invirtiendo una gran cantidad de esfuerzos, tiempo y recursos sanitarios ⁽²⁶⁾. Esta carga de la enfermedad cerebrovascular se podría prevenir, en parte, mediante la medición y atención integral de los factores de riesgo que predisponen a la enfermedad cerebrovascular. En esta prevención, el médico de atención primaria juega un importante papel. Citando textualmente la Declaración para los profesionales de la salud del Stroke Council de la AHA de 2001 ⁽²⁷⁾: “La mejor herramienta en la reducción del impacto del ictus es la prevención”.

Cada paciente debe ser valorado de forma individual para calcular su nivel de riesgo con el fin de identificar pacientes candidatos a una intervención sobre los diferentes factores de riesgo ⁽²⁸⁾.

Como factor de riesgo se entiende ⁽⁹⁾ toda variable exógena o endógena a la que se le puede atribuir relación de causalidad con una enfermedad, que es anterior en el tiempo y que está asociada con un incremento de la aparición de la enfermedad. En el caso de que estos factores de riesgo no sean modificables se habla de “marcadores de riesgo”, aunque una de las intenciones del estudio de los factores de riesgo es poder encontrar estrategias que consigan modificar su grado de afectación en el desarrollo de la enfermedad.

Dentro del grupo de los factores de riesgo no modificables del ictus ⁽⁹⁾ o marcadores de riesgo encontramos la edad, el sexo, la raza y la herencia genética. Otro grupo de factores de riesgo son los modificables y bien documentados. Aquí se englobarían la hipertensión, hábito tabáquico, la diabetes, las diferentes formas de resistencia a la insulina, la estenosis carotídea asintomática, la fibrilación auricular y las hiperlipidemias. Por otra parte estaría el grupo de factores de riesgo menos documentados o potencialmente modificables entre los que se encontrarían la obesidad, la inactividad física, los defectos de nutrición, el abuso de alcohol, la hiperhomocisteinemia, el consumo de drogas de abuso, los estados de hipercoagulabilidad, la terapia hormonal sustitutiva, el uso de contraceptivos hormonales y los procesos inflamatorios ⁽²⁷⁾.

1.2.1 Factores de riesgo no modificables

Aunque estos factores de riesgo no se puedan modificar, su interés radica en que pueden identificar pacientes en los que conviene incidir de forma más intensa en el control de los otros factores de riesgo que sí son modificables ^(9, 27).

1.2.1.1 Edad

Es bien conocida la relación entre edad y el riesgo de primer episodio de ictus, llegando a incrementarse hasta el doble por cada década desde los 55 años ^(9,27,28).

1.2.1.2 Sexo

A pesar de que el número de episodios de ictus es mayor en el sexo masculino que entre el sexo femenino, el porcentaje de casos fatales es mayor entre las mujeres que entre los hombres ^(9,27,28).

1.2.1.3 Raza

Los indicadores de incidencia y prevalencia así como el porcentaje de los diferentes tipos de ictus varían entre las diferentes etnias ^(9,27,28). Por ejemplo los individuos de raza negra tienen una incidencia y prevalencia de ictus mayor que la raza blanca.

1.2.1.4 Herencia genética

La aparición de un episodio de ictus es más frecuente entre personas que presentan antecedentes familiares de episodios de ictus ⁽⁹⁾.

1.2.2 Factores de riesgo modificables

Teniendo presente que muchos de los factores de riesgo de ictus y de otras enfermedades cardiovasculares se solapan, el adecuado control y tratamiento de los mismos puede mejorar la predisposición a sufrir un ictus y otras enfermedades vasculares. Debido a esta razón el adecuado control de los factores de riesgo de ictus hay que entenderlo en el contexto de reducción global de la enfermedad cardiovascular ⁽²⁸⁾.

1.2.2.1 Hipertensión arterial

La hipertensión arterial se define como la existencia de niveles de presión arterial sistólica superior a 140 mmHg o diastólica superior a 90 mmHg ^(29,30), recogidas en dos determinaciones.

Es el principal factor de riesgo en los accidentes cerebrovasculares ya sean estos hemorrágicos o isquémicos. Conforme aumentan las cifras de presión arterial, aumenta la incidencia de enfermedad vascular cerebral ^(9,27). Esta relación entre incidencia del ictus y las cifras de presión arterial se observan para valores diastólicos y sistólicos.

En las recomendaciones de la AHA y de la American Association Stroke Council ⁽²⁸⁾ se acepta que el control de la presión arterial es básico en la prevención del ictus y que el adecuado tratamiento de la presión arterial disminuye las cifras de incidencia del mismo. El gran problema de la hipertensión es que esta enfermedad pasa muchas veces desapercibida por el que la padece y es difícil conseguir un adecuado control en la población.

Las recomendaciones de Stroke Council de la AHA con relación a las cifras de presión arterial se apoyan en los informes del Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Recientemente, la European Society of Hipertension ha reevaluado las recomendaciones para el manejo de la hipertensión ⁽³¹⁾.

De entrada se recomienda un screening regular de la tensión arterial en todos los adultos al menos cada 2 años. En el caso de poblaciones especiales o en ancianos la frecuencia de este screening debe ser mayor. A partir de 140/90 mmHg se recomienda adecuado tratamiento farmacológico de la hipertensión y de las otras posibles enfermedades cardiovasculares, para intentar conseguir valores entre 130-139 mmHg de tensión arterial sistólica y 80-85 mmHg de tensión arterial diastólica. En ocasiones el tratamiento farmacológico de la hipertensión se ve beneficiado por el uso de terapias que asocien varios tipos de fármacos antihipertensivos. En cualquier caso siempre hay que recomendar cambios en el estilo de vida que incluyan control de peso, limitación de la ingesta de alcohol, cese del hábito tabáquico, aumento de la actividad física, reducción de la ingesta de sodio y una dieta variada rica en vegetales con poco contenido de grasas, sobre todo de grasas saturadas ⁽²⁸⁾.

1.2.2.2 Tabaquismo

El tabaquismo es un factor de riesgo independiente e importante para la enfermedad cerebrovascular, tanto de enfermedad isquémica como de ictus hemorrágico ^(27,28). El término tabaquismo engloba a los fumadores

actuales, a los fumadores que han dejado el hábito de fumar e incluso a los fumadores pasivos ^(9,27).

Parece ser que el tabaco afecta al sistema vascular de forma multifactorial aumentando la viscosidad sanguínea, la adhesividad plaquetar y el fibrinógeno. También es un factor de riesgo de la progresión de la placa de ateroma, potenciando además, el efecto de los otros factores de riesgo vascular.

El riesgo atribuible a la población por el tabaco es del 18% para fumadores activos, 6% para fumadores anteriores y 12% para fumadores pasivos.

La recomendación en este caso ⁽²⁷⁾, aunque el grado de evidencia no sea alto debido a una falta de ensayos clínicos a este respecto, es del cese total del tabaquismo y de procurar la no iniciación en este hábito. Los resultados de reducción de riesgo son notables desde incluso un año del cese del hábito de fumar pudiendo llegar a igualar los niveles de los no fumadores después de varios años de suspender el hábito tabáquico ⁽³⁾. Se recomienda acudir a tratamientos de sustitución de nicotina, participación en programas para conseguir dejar de fumar, con medidas de apoyo social y familiar ⁽²⁸⁾.

1.2.2.3 Diabetes

En la diabetes de tipo II existe una tendencia a la arterioesclerosis y a un aumento de otros factores de riesgo tales como hipertensión, obesidad y anormalidades de lípidos en sangre. Es de destacar la importante asociación entre diabetes de tipo II y la hipertensión que provoca un aumento de las complicaciones vasculares.

Las personas diabéticas presentan un riesgo relativo aumentado de ictus isquémico respecto a las no diabéticas que oscila de 1,8 hasta 6, presentando un efecto independiente de otros factores de riesgo ^(27,28).

Las personas con intolerancia a la glucosa tienen el doble de riesgo de infarto cerebral que los no diabéticos ^(27,28). La presencia de diabetes aumenta la incidencia de ictus isquémico en todas las edades siendo más notoria en personas de menos de 55 años ⁽³⁾.

Se recomienda un estricto control de la presión arterial en pacientes con diabetes de tipo II y con diabetes de tipo I para el control de las complicaciones vasculares cerebrales. El séptimo informe del Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure recomendó unos niveles inferiores a 130/80 mmHg. Esta afirmación tiene un nivel de evidencia bajo y ha sido revisado recientemente ⁽³¹⁾.

Se recomienda un control de la glucemia en estos pacientes, aunque faltan evidencias de que un estrecho control de las cifras de glucemia reduzca el riesgo de ictus ⁽²⁸⁾.

Asimismo se aconseja, con un alto grado de evidencia, el uso de estatinas en pacientes diabéticos especialmente si existen otros factores de riesgo asociados con la intención de reducir el riesgo de un primer ictus ^(28,32).

1.2.2.4 Dislipemias

Tradicionalmente se pensaba que no había relación entre los niveles de lípidos y los episodios de accidente cerebrovascular. Actualmente se entiende que existe una relación entre los niveles de lípidos plasmáticos y el riesgo de ictus, aunque esta relación es menos intensa que en el caso de la enfermedad vascular cardíaca. No se conoce tampoco el mecanismo que subyace en esta relación. Un aumento de las cifras de colesterol total está asociado con un aumento del riesgo de ictus isquémico. En hombres, valores disminuidos de colesterol-HDL en plasma son un factor de riesgo de ictus ⁽²⁸⁾.

Para el tratamiento con agentes hipolipemiantes y para la definición de objetivos de cifras de lípidos en sangre se recomienda seguir las recomendaciones del National Cholesterol Education Program III ^(28,32). Para pacientes que no han tenido episodios de ictus y tienen valores altos de colesterol, triglicéridos o colesterol-HDL se recomienda líneas de actuación en función del nivel de colesterol-LDL.

El uso de tratamientos que modifican los niveles de lípidos plasmáticos reduce sustancialmente el riesgo de ictus en pacientes con enfermedad

coronaria. En el estudio CARE ⁽³³⁾, ensayo clínico sobre el uso del inhibidor de la HMG-Co reductasa pravastatina, se examinó la reducción de la aparición de ictus o accidente isquémico transitorio (AIT) en enfermos que habían sufrido un episodio de infarto de miocardio entre 3-20 meses antes de la entrada en el estudio. Se observó una reducción del porcentaje de eventos, ictus o AIT, entre los pacientes que tomaban pravastatina.

En el caso de pacientes con enfermedad arterial coronaria conocida e hipertensión, aunque los niveles de lípidos sean normales, se recomienda tratamiento con estatinas, siendo esta recomendación de alto grado de evidencia. En el caso de pacientes diabéticos se debe seguir las recomendaciones del National Cholesterol Education Program III ^(28,32), que aconseja un control más exhaustivo de factores de riesgo en estos pacientes.

No se conocen el mecanismo de acción que explique el beneficio observado con el uso de las estatinas para la prevención de la enfermedad cerebrovascular en pacientes que han sufrido un infarto de miocardio. Actualmente se piensa que este efecto tendría que ver con mecanismos diferentes a los que provocan el descenso de lípidos en sangre, incluso hay opiniones que se dirigen hacia un posible mecanismo antiinflamatorio.

1.2.2.5 Fibrilación auricular

La fibrilación auricular de origen no valvular es la causa más frecuente de arritmias en la población. La media de edad de los pacientes con fibrilación auricular es de 75 años ⁽²⁷⁾, aumentando su prevalencia conforme aumenta la edad. Es la causa más frecuente de ictus cardiogénico tromboembólico. El 14,5% de los pacientes con ictus tienen fibrilación auricular y se calcula que un 10% de los ictus tienen su origen en la fibrilación auricular ⁽⁹⁾. La fibrilación auricular incrementa casi 5 veces el riesgo de ictus ⁽³⁾.

Es un factor de riesgo que puede ser tratable y existen guías para identificar pacientes candidatos al mejor tratamiento. Los individuos que presenten fibrilación auricular y bajo riesgo de ictus ($\leq 2\%$ según los

esquemas de identificación) pueden ser candidatos a aspirina ⁽²⁸⁾. En pacientes de alto riesgo la anticoagulación disminuye el riesgo de ictus, si en estos pacientes no existe contraindicación a su uso ⁽²⁸⁾. Se recomienda en estos pacientes un nivel de anticoagulación de un INR de 2-3 ⁽⁹⁾.

En prevención secundaria se recomienda de entrada optar por anticoagulación en los niveles antes indicados.

En el caso de la fibrilación auricular es importante destacar que existen muchos pacientes sobre todo de cierta edad que no reciben el tratamiento adecuado ⁽²⁸⁾.

En la fibrilación auricular de origen valvular se recomienda, asimismo, anticoagulación de entrada.

1.2.2.6 Estenosis carotídea asintomática

Se calcula que entre un 7-10% de los hombres y entre un 5-7% de las mujeres de más de 65 años tiene estenosis carotídea asintomática de más del 50% ⁽²⁷⁾. Incluso entre personas que presentan estenosis carotídeas asintomáticas de entre un 50 y un 90% se habla de un 1-3,4% de riesgo anual de ictus ⁽²⁸⁾. No todas las placas tienen una tendencia similar a provocar accidente cerebrovascular. Se diferencia la placa estable o la placa con tendencia a la progresión ⁽²⁷⁾.

Debido al bajo grado de riesgo de ictus, se recomienda una valoración individual del paciente con estenosis carotídea asintomática, incidiendo en el estricto control de los otros factores de riesgo antes que proponer la derivación a cirugía para endarterectomía ya que esta técnica quirúrgica presenta un 3% de morbi-mortalidad. Es importante la valoración adecuada del enfermo con estenosis carotídea asintomática y de su nivel de riesgo de ictus a la hora de indicar tratamiento quirúrgico ⁽²⁸⁾.

1.2.2.7 Otras enfermedades cardíacas

Existen otras enfermedades cardíacas que pueden contribuir a la aparición de ictus aunque en menor medida que las citadas anteriormente. Entre ellas se encuentran la cardiomiopatía dilatada, enfermedad valvular cardíaca y los defectos congénitos intracardíacos.

Estas enfermedades pueden provocar un ictus isquémico embolígeno de origen cardíaco.

También el infarto agudo de miocardio está asociado con el desarrollo posterior de fibrilación auricular y esta patología puede originar ictus isquémicos embólicos ⁽²⁸⁾. El tratamiento con estatinas tras el infarto parece descender el nivel de ictus posterior ⁽³³⁾.

Existen asimismo ictus perioperatorios en la cirugía cardíaca, sobre todo en procedimientos de bypass de arterias coronarias y cirugía que cursan con corazón abierto. En un intento de identificar pacientes que vayan a tener este tipo de complicaciones se puede realizar una valoración del riesgo cardiovascular global.

1.2.2.8 Obesidad

En general predispone a enfermedad cardiovascular general y a ictus en particular ⁽³⁴⁾. En el caso de los hombres parece que es la obesidad abdominal la relacionada con el ictus y entre las mujeres la asociación es más clara con el IMC y la ganancia de peso desde la juventud ⁽²⁸⁾.

La obesidad forma parte del síndrome metabólico que se ha visto esta en relación con un aumento del riesgo cardiovascular y de la mortalidad en general. En la obesidad asociada al síndrome metabólico existe un aumento de la grasa visceral. Existen evidencias ⁽³⁵⁾ de que los adipocitos presentes en este tejido liberan sustancias tales como la leptina, citocinas que promueven la lipólisis y el aumento de los ácidos grasos libres, jugando un papel en la dislipemia, hipertensión, alteración de la trombolisis y del estado inflamatorio y daño renal.

Se recomienda ⁽³⁴⁾ como norma general la reducción del peso en personas obesas y un control del sobrepeso en el resto de la población. Así se conseguiría una reducción del riesgo de ictus y una disminución del nivel de lípidos en sangre.

1.2.2.9 Inactividad física

La actividad física proporciona incontables beneficios al organismo ya que parece contribuir a la reducción de varios factores de riesgo cardiovascular. Reduce la presión arterial, ayuda a controlar el sobrepeso y la diabetes, desciende los niveles de marcadores de inflamación en sangre, el fibrinógeno y la actividad de las plaquetas y aumenta los niveles de colesterol-HDL en plasma y de activador tisular del plaminógeno. Se ha observado que el ejercicio moderado disminuye el riesgo cardiovascular global. El efecto beneficioso de la actividad física también ha sido visto para la enfermedad cerebrovascular ^(27,28). La actividad física, ya sea por práctica intensa de deporte, como utilización deportiva del tiempo libre o como consecuencia de la actividad laboral, es beneficiosa para disminuir el nivel de riesgo de ictus ⁽³⁾.

Actualmente se recomienda ejercicio regular diario de por lo menos 30 minutos como parte de un estilo de vida cardiosaludable ⁽²⁸⁾.

1.2.2.10 Factores nutricionales

No existen ensayos clínicos en donde se estudie los beneficios de la dieta con relación al ictus. Desde estudios epidemiológicos parece que una disminución de la ingesta de sodio y un aumento en la ingesta de potasio junto a una dieta rica en vegetales ayuda a reducir el riesgo de ictus. Un incremento de una ración de frutas al día consigue una reducción de riesgo de un 6%. Se recomienda ⁽⁹⁾ reducir la ingesta de sodio y aumentar la de potasio para conseguir cifras de presión arterial adecuadas. Este hecho puede influir en la reducción del riesgo de ictus ⁽²⁸⁾.

De cualquier forma, se recomienda un aporte diario de cinco raciones de frutas y verduras con disminución del aporte diario de grasas de origen animal, sobre todo de grasas saturadas como parte de una costumbre que favorezca la disminución de la presión arterial y que actúe sobre otros factores de riesgo cardiovascular y ayude a disminuir el riesgo de ictus dentro de unas costumbres cardiosaludables.

La llamada dieta “antiaterogénica” rica en aceite de oliva, en vegetales entre los que se incluya el tomate y la zanahoria, con presencia de carne

a la plancha y de pescados azules ricos en ácidos grasos omega 3, nueces y una disminución del aporte de huevos, embutidos, grasas animales y repostería, puede ser un buen modelo a seguir ⁽⁹⁾.

1.2.2.11 Tratamiento sustitutivo hormonal

En la revisión del Stroke Council de la AHA publicada en el 2006 ⁽²⁸⁾ acerca del nivel de riesgo de ictus que ofrecía el tratamiento hormonal sustitutivo, se ha puesto de manifiesto que, a la luz de ensayos clínicos prospectivos, el tratamiento hormonal sustitutivo provoca daño vascular e incluso aumento del nivel de riesgo de ictus.

No se recomienda el uso de tratamiento hormonal sustitutivo de estrógenos con o sin progestágenos para la prevención primaria del ictus. En el caso de que existan otras indicaciones clínicas que justifiquen su prescripción, se debe informar a la paciente de que su uso presenta un cierto riesgo de eventos cardiovasculares ^(3,28).

1.2.3 Factores de riesgo menos documentados o potencialmente modificables

1.2.3.1 Síndrome metabólico

La Organización Mundial de la Salud, en su último consenso internacional ⁽³⁶⁾, define el síndrome metabólico como la presencia de obesidad estimada por unas medidas de más de 102 cm en la cintura para los hombres y de 88 cm para las mujeres, niveles de triglicéridos en plasma por encima de 150 mg/dl, cifras de colesterol-HDL inferiores a 40 mg/dl en el hombre o 50 mg/dl en la mujer, valores de presión arterial superiores a 130/85 mmHg y niveles en ayunas de glucemia superiores a 100 mg/dl. Es un síndrome con una gran prevalencia en las sociedades occidentales y esta favorecido por una vida sedentaria y por la obesidad.

Los diversos componentes de este síndrome ya se han relacionado individualmente con el daño cardiovascular. El síndrome metabólico en conjunto se ha visto que es predictor de enfermedad coronaria cardíaca, de enfermedad cardiovascular y para todas las causas de mortalidad ⁽²⁸⁾.

Se recomienda un estilo de vida con hábitos cardiosaludables que incluyan dieta sana, ejercicio, control del peso y el adecuado control de los diferentes factores de riesgo bien establecidos.

1.2.3.2 Abuso de alcohol

Se ha observado un aumento del riesgo de ictus en bebedores de más de cinco bebidas por día comparado con personas no bebedoras. Es controvertido el posible papel beneficioso de una ingesta de alcohol ligera a moderada ^(9, 26, 27, 28).

Se recomienda una reducción de la ingesta de alcohol en grandes bebedores.

1.2.3.3 Drogas de abuso

Varias drogas de abuso se han puesto en relación con un incremento de ictus, cocaína, anfetaminas y heroína entre otras. Es de destacar que el consumo de drogas de abuso está asociado con estilo de vida poco saludables y problemas de salud que ya de por sí provocan enfermedades cardiovasculares.

Se recomienda que la historia de consumo de drogas de abuso deba ser buscado en la evaluación médica y en el caso de que se confirme se considere la intervención apropiada ⁽²⁸⁾.

1.2.3.4 Ingesta de anticonceptivos orales

Inicialmente se estudió la relación entre el uso de anticonceptivos orales de primera generación, con alto contenido en estrógenos y el riesgo de ictus, observándose un aumento del riesgo con su uso. Actualmente los anticonceptivos orales contienen una concentración más baja de estrógenos. El riesgo de ictus relacionado con el uso de anticonceptivos orales con baja concentración de estrógenos parece bajo ^(27,28).

Se recomienda evitar el uso de anticonceptivos orales en mujeres que ya presenten factores de riesgo cardiovascular adicionales. En el caso de que se usen, es preciso incidir en un control más estricto de los otros factores de riesgo ⁽²⁸⁾.

1.2.3.5 Gestación

Existe un riesgo de ictus, ya sea hemorrágico o isquémico, durante el embarazo y en las 6 semanas inmediatas después del parto. El riesgo es 2,4 para todo el período de gestación si lo comparamos con mujeres no gestantes de edad similar. Es dramática la cifra de riesgo relativo de 28,3 para la hemorragia intracerebral en el período de las seis primeras semanas posparto. El exceso de riesgo de ictus atribuible a la gestación y primeras semanas del posparto se calcula en 8,1 por 100000 embarazos. Parece que el mayor riesgo de ictus se concentra en los días previos al parto y en los tres días primeros tras el parto ⁽³⁾.

1.2.3.6 Desordenes de la respiración

El síndrome de apnea del sueño se ha visto que acompaña a otros factores de riesgo cardiovasculares como son la hipertensión y la obesidad. Está asociado a la presencia de eventos cardiovasculares y puede contribuir independiente al riesgo de ictus ⁽²⁸⁾. El tratamiento de este síndrome puede reducir la hipertensión asociada. Se necesitan más estudios para ver si la reducción del síndrome de apnea obstructiva del sueño consigue disminuir el riesgo de ictus.

Se recomienda investigar la presencia de este síndrome en pacientes con obesidad abdominal e hipertensión ⁽²⁸⁾.

1.2.3.7 Migraña

Se ha visto una asociación de la migraña con mayor riesgo de ictus sobre todo en mujeres jóvenes. Se habla ⁽²⁸⁾ de un OR de 2,1 con un riesgo atribuible a esta población de un 17%.

Incluso se ha comunicado ⁽⁹⁾ que de un 4% hasta un 50 % de los ictus en personas de menos de 50 años son atribuibles a la migraña.

Es conveniente un examen personalizado de los demás factores de riesgo del paciente migrañoso, sobre todo en la migraña con aura. Es preciso recoger datos de hipertensión arterial, ingesta de fármacos ergotamínicos, de anticonceptivos orales y de bloqueantes beta adrenérgicos, tabaco,

presencia de anticuerpos anticardiolipinas y alteraciones cardíacas estructurales⁽⁹⁾.

Sin embargo no hay evidencia de que un tratamiento preventivo de la migraña consiga reducir el riesgo de ictus ni tampoco existen estrategias que hayan demostrado su utilidad en prevención primaria de la migraña⁽²⁸⁾.

1.2.3.8 Hiperhomocisteinemia

La homocisteína es un aminoácido producido como consecuencia del metabolismo de la metionina, relacionada con las vitaminas del grupo B (B6, B12) y el ácido fólico.

Una de las enzimas implicadas en el metabolismo de la homocisteína es la metilentetrahidrofolato reductasa. Los polimorfismos del gen que codifica esta enzima pueden afectar la actividad de la misma, provocando un aumento en la concentración de homocisteína. La presencia de este polimorfismo que provoca una disminución de la actividad de esta enzima es de un 10-12% en la población.

Se habla^(9,28) de hiperhomocisteinemia para valores de homocisteinemia en ayunas de más de 15-16 μ mol/l. Los valores son más altos en varones que en mujeres y existe un aumento de los valores de homocisteinemia con la edad.

Se ha visto aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular y de ictus para cada incremento de 5 μ mol/l en los niveles de homocisteína⁽²⁸⁾.

Desde estudios de casos y controles y desde estudios prospectivos se ha encontrado relación entre niveles elevados de hiperhomocisteinemia y episodios cardiovasculares e ictus^(9,27).

De momento no se puede determinar si la disminución de los niveles de homocisteína por mecanismos farmacológicos presenta algún beneficio en la disminución del riesgo de ictus.

Se recomienda un aporte diario de vitaminas B6, B12 y ácido fólico desde una dieta rica en vegetales, frutas, cereales integrales, pescado y carne como parte de unos hábitos de vida cardiosaludables. No existen

evidencias de que un aporte farmacológico de estas vitaminas en pacientes con niveles altos de homocisteína pueda proporcionarles beneficio, pero debido a que su uso es seguro y su costo es bajo su indicación puede ser considerada ⁽²⁸⁾.

1.2.3.9 Estados de hipercoagulabilidad

Los estados de hipercoagulabilidad se caracterizan por la presencia de trombosis venosas. No se ha visto relación entre la elevación de títulos de anticuerpos anticardiolipinas y la etiología del ictus. Tampoco se ha visto asociación entre estados de hipercoagulabilidad de causa hereditaria y el ictus. Estas asociaciones necesitan futuros estudios en donde se definan los isotipos de anticuerpos anticardiolipinas y se incluyan nuevas determinaciones dentro de este síndrome, como es la medida de anticuerpos anti- β 2 glicoproteína-1.

Existe una alta prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos entre mujeres jóvenes que han sufrido un ictus. Estos pacientes con ictus, fundamentalmente mujeres jóvenes, con historia de eventos trombóticos y con criterios de laboratorio de síndrome antifosfolípido, se pueden beneficiar de estrategias de prevención con warfarina o terapias antitrombóticas, pero no existe recomendaciones para prevención primaria del ictus en pacientes con trombofilia adquirida o hereditaria ⁽²⁸⁾.

1.2.3.10 Elevación de los niveles de Lp(a)

Con relación al ictus, a pesar del interés de la comunidad científica, no se han encontrado hallazgos consistentes. Se necesitan más estudios para determinar en qué medida la reducción de los niveles de Lp(a) modifica el riesgo de ictus. Parece que el tratamiento con niacina disminuye los niveles de Lp(a), pero no se ha demostrado que esta reducción de niveles disminuya el riesgo de sufrir un episodio de ictus ⁽²⁸⁾.

1.2.3.11 Elevación de fosfolipasa A₂ asociada lipoproteínas (Lp-PLA₂)

Con relación al riesgo cardiovascular global, se ha visto que los niveles elevados de la Lp-PLA₂ están relacionados con un aumento del riesgo de aparición de eventos cardiovasculares aun después del ajuste por otros factores de riesgo. No obstante son necesarios más estudios de la Lp-PLA₂ que definan su peso como factor de riesgo con relación al ictus y que investiguen el beneficio clínico de un posible tratamiento que consiga una disminución de los niveles plasmáticos de la Lp-PLA₂ ⁽²⁸⁾.

Por lo tanto, no existen recomendaciones acerca de modificación de la Lp-PLA₂.

1.2.3.12 Inflamación

La arterioesclerosis es la causa más importante de ictus isquémico. Actualmente, a la vista de la avalancha de información ^(37,38,39,40,41,42,43), se entiende la arterioesclerosis como un proceso inflamatorio en donde además del depósito de lípidos, el endotelio responde ante un estímulo que supone una agresión para él. En el caso de los vasos que irrigan el cerebro se va a producir una alteración de la capa endotelial, incrementando el riesgo de trombosis e ictus. En primer lugar aumenta la expresión de moléculas de adhesión, tanto de moléculas de adhesión intracelular de tipo 1 (ICAM-1), de moléculas de adhesión vascular de tipo 1 (VCAM-1) como de selectinas e integrinas. Estas moléculas van a favorecer el rodamiento, adhesión a la pared vascular y posterior migración de células del torrente sanguíneo, fundamentalmente monocitos y linfocitos hacia la íntima de la arteria. Ante diversos estímulos que resultan nocivos para la pared arterial, los monocitos van a madurar a macrófagos. Entre estos estímulos nocivos se encuentran el depósito de lípidos, colesterol-LDL y partículas de colesterol-LDL oxidado, infecciones, alteraciones del flujo sanguíneo y cambios de las características reológicas de la sangre. Los macrófagos van a acumular lípidos transformándose en células espumosas que formaran con el tiempo el core lipídico de la placa de ateroma. Células musculares lisas van a rodear

este core lipídico formando una cápsula fibrosa que en ocasiones puede ser frágil. La interacción entre macrófagos y linfocitos T va a provocar un estímulo de la reacción inflamatoria, con un aumento de la llegada de más células inflamatorias. Esta situación va a alterar las propiedades anticoagulantes y antiagregantes del endotelio favoreciendo una situación de tendencia a la trombosis. Las células inflamatorias secretan gran cantidad de citocinas que modulan la respuesta inflamatoria y que pueden ser medidas en sangre. Asimismo los macrófagos secretan metaloproteasas que afectan a la matriz colágena de la placa y a la cápsula fibrosa que favorecen la inestabilidad de la placa. Se pueden producir hemorragias intraplaca, ulceraciones de su superficie y liberación de trombos hacia la luz del vaso ⁽³⁷⁻³⁹⁾.

Dentro de los marcadores de inflamación más estudiados y reconocidos está la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsPCR) y se ha visto que está en relación con la aparición de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares ^(44,45,46,47).

1.2.3.13 Infección

La asociación de infección ⁽⁴²⁾ y eventos cardiovasculares ha sido estudiada y se habla de la carga infecciosa como un estímulo nocivo para el endotelio vascular. La presencia de una infección crónica y mantenida puede provocar un estado proinflamatorio que favorezca los desordenes endoteliales. Sin embargo no se ha llegado a concluir ninguna recomendación acerca del uso profiláctico de antibióticos para prevenir la aparición de eventos cardiovasculares entre los que se encuentra el ictus ⁽²⁸⁾.

1.2.3.14 Otros

Existen otras condiciones o variables que se han estudiado en relación con la aparición de episodios de ictus entre las que se encuentran, la talla, la localización geográfica, la estación del año, el clima, los factores socioeconómicos, el estrés o la personalidad del individuo ⁽⁹⁾.

1.2.4 Factores de riesgo y evolución del ictus

1.2.4.1 Prevención de la recurrencia del ictus

La recurrencia del ictus es un hecho muy frecuente. El hecho de haber sufrido un accidente cerebrovascular es un factor predisponente a sufrir un nuevo episodio de ictus. El 30% de las recurrencias ocurre en los primeros 30 días. Por lo general, el tipo del ictus recurrente coincide con el tipo de ictus del primer episodio ⁽⁴⁸⁾.

En el caso de que un paciente haya sufrido un episodio de AIT, tiene una probabilidad de 10% (oscilando desde un 3% a un 17,3%) de desarrollar un ictus en los primeros 90 días ⁽³⁾, siendo más alta esta probabilidad en los primeros 30 días.

El 15% de todos los ictus están anunciados por un AIT ⁽³⁾.

Después de un primer episodio de ictus, la actitud hacia los factores de riesgo modificables antes mencionados tiene que ser más agresiva. Es importante la identificación del mecanismo que ha provocado el ictus para poder actuar sobre su causa y prevenir su recurrencia, disminuir el grado de deterioro y la evolución a demencia.

Al incidir sobre los factores de riesgo cerebrovascular se está actuando sobre factores de riesgo de otras enfermedades cardiovasculares, como es la enfermedad coronaria arterial, que ya es de por sí, un factor de riesgo para el ictus.

1.2.4.2 Factores de riesgo y mortalidad hospitalaria por ictus

López-González y colaboradores ⁽⁴⁹⁾ estudiaron el efecto de diversos factores de riesgo cardiovascular en las cifras de mortalidad precoz del ictus en una población de 915 pacientes ingresados por enfermedad cerebrovascular aguda. Entre estos factores de riesgo estudiaron la hipertensión arterial, presencia de cardiopatía, historia previa de AIT, diabetes méllitus, claudicación intermitente, tabaquismo, alteración de los niveles de lípidos, consumo de altos niveles de alcohol, obesidad y migraña. Los valores de mortalidad para todos los ictus en general y para

los diferentes grupos que consideraron, infarto cerebral, hemorragia intracerebral y hemorragia subaracnoidea coinciden con los valores de la literatura observando una diferencia en las cifras de mortalidad para cada grupo. El tipo de ictus tenía relación con el pronóstico, de manera que la hemorragia intracerebral presentaba una mortalidad de 23,2 %, la hemorragia subaracnoidea un 19,4% y el infarto cerebral un 14,5%.

No se encontró diferencias en la mortalidad con relación al sexo de los pacientes.

Encontraron una diferencia significativa, incluso después del análisis de regresión logística, para la presencia de cardiopatía en todos los casos de ictus y para el grupo de infarto cerebral.

La edad parecía que ofrecía diferencia significativa en el análisis bivariado para todos los casos de ictus y para el grupo de infarto cerebral, pero desaparece cuando realiza el análisis de regresión.

La presencia de diabetes méllitus también originaba diferencias significativas de las cifras de mortalidad en el grupo de infarto cerebral, en un primer análisis bivariado, pero la misma desaparecía al realizar un análisis de regresión logística.

No observaron diferencias entre los pacientes fallecidos y no fallecidos que estaban dentro del grupo de hemorragia subaracnoidea

Hay autores que mencionan otros factores que estarían relacionados con la supervivencia del ictus, tales como nivel de conciencia, edad en el momento de la presentación, vivir en el hogar en el momento del ictus y no tener historia previa de ictus como favorables ⁽⁸⁾.

1.3 ETIOLOGIA DEL ACCIDENTE CEREBROVASCULAR

El conocimiento de las causas que provocan el accidente cerebrovascular, de su etiopatogenia, de la localización y del alcance de su gravedad, perfila el alcance del episodio agudo y de la enfermedad en general proporcionando herramientas para una mejor adecuación de las herramientas terapéuticas y para conseguir una prevención secundaria eficaz.

La enfermedad cerebrovascular tiene su origen en una alteración de la circulación cerebral que ocasiona un déficit de perfusión en determinados territorios cerebrales, de forma transitoria o definitiva, que en función del vaso afectado va a originar una sintomatología clínica motivada por la afectación del la zona del cerebro que sufre la disminución del aporte sanguíneo. Esta alteración de la circulación puede variar considerablemente en cuanto a su extensión desde pequeños zonas de infartos cerebral hasta afectaciones de todo el cerebro.

Asimismo, según la naturaleza de la lesión, se pueden clasificar los ictus en dos grandes grupos: la isquemia cerebral y la enfermedad hemorrágica cerebral, también llamadas ictus isquémico o ictus hemorrágico. Algunas de las causas que provocan ictus pueden provocar tanto ictus isquémicos como ictus hemorrágicos, pero el pronóstico y evolución van a ser diferentes en cada tipo.

La isquemia cerebral, que causa aproximadamente el 85% de los ictus, va a ser provocada por un déficit de aporte sanguíneo a un determinado territorio del encéfalo (cerebro, cerebelo, tronco). Puede ser un déficit focal afectando a una parte del encéfalo o un déficit de aporte general afectando en este caso a todo el encéfalo ⁽⁹⁾.

La isquemia cerebral focal a su vez se divide en AIT y en infarto cerebral, también llamado ictus isquémico.

El término AIT hace referencia a la alteración encefálica o retiniana, por defecto en el aporte sanguíneo, que provoca síntomas clínicos que tienen una duración inferior a 24 horas. Puede estar causada por trombosis o embolismo arterial. Se puede afectar el territorio carotídeo o el vertebrobasilar, por lo que las manifestaciones clínicas oscilarán en función del territorio afectado ⁽⁵⁰⁾.

Por infarto cerebral o ictus isquémico se entiende la alteración cualitativa o cuantitativa del aporte sanguíneo a un determinado territorio encefálico que va a condicionar las manifestaciones clínicas de déficit neurológico

con una duración superior a 24 horas. Se va a producir una necrosis tisular del área de cerebro afectada ⁽⁵⁰⁾.

En comparación a los ictus isquémicos, los ictus hemorrágicos presentan unas cifras menores de aparición, suponen el 10-15% de los ictus ⁽⁵⁰⁾.

Los ictus hemorrágicos se dividen en hemorragia cerebral y en hemorragia subaracnoidea. Los tipos de la hemorragia cerebral son la hemorragia intraparenquimatosa y la hemorragia intraventricular

1.3.1 Infarto cerebral o ictus isquémico

1.3.1.1 Arterioesclerosis de grandes vasos o infarto aterotrombótico

La causa más frecuente de ictus en personas de edad media y avanzada es el ictus isquémico provocado por la arteriosclerosis de la pared vascular de los grandes troncos supraaórticos extracraneales o de las grandes arterias intracraneales. Son infartos de tamaño grande o mediano con una localización cortical o subcortical.

La arterioesclerosis puede afectar a determinadas zonas de las arterias carótidas y vertebrobasilar, en concreto las bifurcaciones y acodamientos de estas arterias. En el territorio carotídeo se van a lesionar el origen de la salida de la carótida interna, el sifón carotídeo, y el origen de la cerebral anterior o de la cerebral media. En el territorio vertebrobasilar se van a ver afectados los extremos de la arteria basilar ⁽⁹⁾.

Cuando la lesión ateromatosa ocurre de forma inicial en las grandes arterias intracraneales se habla de aterosclerosis intracraneal, que podría estar en el mecanismo de producción de un 6% a un 15% de los ictus isquémicos ⁽⁹⁾.

La presencia de placa de arteriosclerosis por sí misma no tiene porque ser sintomática. Podemos hablar de dos tipos de placa aterosclerótica, la placa no tendente a la ruptura, que permite tolerar sin manifestaciones

clínicas estenosis de hasta un 90% y la placa complicada con tendencia a la ruptura. En esta última ocurren fenómenos de ulceración, hemorragia intraplaca y puede presentar zonas de calcificación. Debido a estas complicaciones se producen déficits de flujo sanguíneo y las consiguientes manifestaciones clínicas.

De las placas complicadas, se pueden desprender trombos que originen un ictus embólico arterio-arterial en territorios distales ⁽⁹⁾.

La pared arterial puede sufrir un debilitamiento y pérdida de las propiedades físicas características y se puede producir una hemorragia cerebral ⁽⁹⁾.

La arterioesclerosis es un proceso sistémico que no sólo afecta a arterias que irrigan el cerebro sino que afecta al resto del árbol vascular, por eso se puede sospechar una arteriosclerosis de territorio cerebral ante manifestaciones clínicas de arterioesclerosis en otros territorios, por ejemplo enfermedad vascular coronaria o enfermedad vascular periférica.

Las técnicas de imagen, eco-Doppler y la angiografía, se utilizan en el diagnóstico de ictus isquémico al demostrar la estenosis de las arterias cerebrales. En ocasiones la estenosis luminal observada es superior al 50% apoyando el diagnóstico de ictus como aterotrombótico en ausencia de otra etiología. Cuando la estenosis es inferior al 50% en un gran vaso cerebral, en presencia de por lo menos dos factores de riesgo vascular cerebral (hipertensión arterial, edad superior a 50 años, diabetes mellitus, tabaquismo o hipercolesterolemia) y en ausencia de otras etiologías, se puede hablar de infarto aterotrombótico por aterosclerosis de arteria grande sin estenosis ⁽⁹⁾.

1.3.1.2 *Infarto cardioembólico*

En el infarto cardioembólico la oclusión de la luz vascular está originada por un émbolo de origen cardíaco. El tamaño de este infarto es de mediano a grande, con afectación cortical, pero pueden existir infartos

cerebrales múltiples del cerebro o cerebelo. Tiene la característica de la rápida instauración del déficit. Este comienzo abrupto se produce en horas y en ocasiones en minutos.

Se considera que un 10-15% de todos los ictus esta causado por una embolia cardiogénica ⁽⁹⁾.

Entre las enfermedades que afectan al corazón y que provocan la formación de émbolos se encuentran la fibrilación auricular valvular y no valvular, la enfermedad del seno, el infarto agudo de miocardio, el aneurisma ventricular izquierdo, la miocardiopatía dilatada, la enfermedad reumática, las prótesis vasculares, el prolapso mitral y la endocarditis infecciosa. Como causas más infrecuentes de ictus embólico cardiogénico tenemos a la endocarditis no bacteriana, a los mixomas, la calcificación del anillo mitral y de la válvula aórtica y el defecto del tabique auricular.

Para llegar a este diagnóstico es necesario demostrar la existencia de cardiopatía embolígena y la no existencia de evidencia de estenosis u oclusión arterial concomitante en la angiografía.

1.3.1.3 Ictus embólico por causas poco habituales

Existen otras ocasiones en que la embolia es de causa poco habitual, la displasia fibromuscular, la disección arterial espontánea o traumática y el aneurisma arterial pueden provocar embolias de origen no cardíaco. En este caso se habla de infarto embólico no cardiogénico.

En este grupo también incluye las embolias paradójicas por trombosis venosa profunda o fístula pulmonar, las embolias tumorales, las embolias grasas o las embolias gaseosas en relación a maniobras quirúrgicas o a submarinismo ⁽⁹⁾.

1.3.1.4 Ictus lacunar

El infarto arterial lacunar también es denominado enfermedad arterial de vaso pequeño o arteriolosclerosis. En él se van a afectar las arteriolas y capilares del cerebro y otros territorios como son el riñón y la retina. Esta afectación vascular está originada en la acción de la hipertensión arterial en la pared vascular. La presencia de hipertensión de forma mantenida va

a provocar en las arterias una distensión segmentaria con necrosis fibrinoide de la pared vascular y la formación de aneurismas y microaneurismas por debilitamiento de la capa media. Estos aneurismas se pueden romper provocando hemorragias intraparenquimatosas que se van a localizar en los ganglios basales, troncoencéfalo o en el cerebelo.

En las lesiones más avanzadas existe un engrosamiento de la pared con depósito de fibras de colágeno que disminuye la luz vascular y da un aspecto hialino a la pared. De aquí otra de sus denominaciones hialinosis o lipohialinosis arteriolar ⁽⁹⁾.

La hipertensión es además un estímulo al depósito en la pared arterial de macrófagos y material lipídico que puede ocasionar el engrosamiento de la pared y oclusión trombótica.

En la arterioloesclerosis se van a afectar arteriolas perforantes. Su obstrucción va a provocar una clínica de síndrome lacunar ante el déficit de perfusión de los territorios profundos que irrigan. Ejemplo de esta afectación lacunar van a ser la hemiparesia motora pura, los síndromes sensitivos puros o la hemiparesia atáxica

Existen otras causas de ictus lacunar además de la hipertensión. La embolia ya sea cardíaca o embolia arterio-arterial, la presencia de arteritis infecciosa y la existencia de un estado protrombótico también pueden provocar estas manifestaciones clínicas.

1.3.1.5 *Infarto cerebral de causa inhabitual*

Es aquel debido a enfermedades poco habituales como causa de ictus. Puede aparecer un ictus en enfermedades poco habituales como son: la disección arterial, la displasia fibromuscular, en la migraña, en arteritis infecciosas o en arteritis primarias de los vasos cerebrales, en la enfermedad de moyamoya, en el síndrome de Sneddon, en las citopatías mitocondriales, en la arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL), en la angiopatía cerebral amiloidea, en el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos primario, en la ingesta de anticonceptivos orales, en el síndrome de hiperestimulación ovárica, en las trombosis venosas y tromboflebitis

cerebrales, en la homocistinuria, en la enfermedad de Fabry, en el síndrome de Susac, en la angioendoteliomatosis maligna, en la papulosis atrófica maligna de Degos y en el consumo de drogas de abuso. También se ven ictus en enfermedades hematológicas entre las que se incluyen procesos neoplásicos y alteraciones de la coagulación. En este apartado encontramos la anemia de células falciformes, la poliglobulia y la policitemia vera, la trombocitosis, la coagulación intravascular diseminada, el linfoma endovascular, la disfibrinogenemia, el déficit de proteína C y S de la coagulación, el déficit de antitrombina III y la resistencia a la proteína C activada

Son infartos de tamaño variable, desde pequeños a grandes. Pueden afectar al territorio carotídeo o vertebrobasilar.

Para llegar a este diagnóstico se han tenido que excluir las otras causas de ictus, aterotrombótico, cardioembólico o lacunar. Asimismo el paciente no tiene que presentar factores de riesgo cardiovascular ⁽⁹⁾.

El vasoespasmo arterial cerebral es la disminución de la luz de la arteria en una zona del cerebro de mayor o menor tamaño. Puede estar asociado a la hemorragia subaracnoidea o aparecer por otras causas como son la migraña, traumatismo craneal, encefalopatía hipertensiva. Va a provocar fenómenos de isquemia en el territorio que irriga la arteria afectada, provocando un ictus isquémico ⁽⁹⁾.

1.3.1.6 Isquemia cerebral global

Esta provocada por un déficit brusco del aporte sanguíneo general al cerebro, comprometiendo a todas las áreas cerebrales. Puede ser debido a un fallo cardíaco, por una parada o una arritmia severa, o a una hipotensión severa.

En un primer instante se comprometen los territorios frontera, zonas del cerebro que están irrigados por la parte más distal de las grandes arterias intracraneales. Si la isquemia cerebral global se mantiene, se afectará el córtex y en los casos más severos, al afectarse el tallo cerebral además del córtex, se producirá la muerte cerebral ⁽⁵⁰⁾.

1.3.2 Enfermedad cerebral hemorrágica o ictus hemorrágico

1.3.2.1 Hemorragia intraparenquimatosa

La hemorragia intraparenquimatosa es la causa de entre un 5% y un 16% de los ictus ⁽⁹⁾. Se produce una colección hemática en el parénquima cerebral que puede estar comunicada con los espacios ventriculares o subaracnoideos.

La causa más habitual de es la hipertensión. Se produce con frecuencia en pacientes hipertensos mal controlados o no conocidos. Se van a afectar zonas cerebrales profundas o del troncoencéfalo ⁽⁹⁾.

Existen otras etiologías menos frecuentes como la angiopatía cerebral amiloidea que también puede ocasionar hemorragia intraparenquimatosa primaria. Se pueden producir hemorragias intraparenquimatosas de forma secundaria, por enfermedades como son las anomalías vasculares, en enfermedades hematológicas, por tumores y en la ingesta de fármacos y drogas tóxicas.

Se pueden clasificar en hemorragia parenquimatosa de lóbulos cerebrales o hemorragia parenquimatosa profunda, afectando a los ganglios basales, a la cápsula o subtalámica. La hemorragia parenquimatosa también puede ser masiva.

Otros tipos de hemorragia parenquimatosa son las que afectan al troncoencéfalo y al cerebelo ⁽⁵⁰⁾.

1.3.2.2 Hemorragia intraventricular

Normalmente es secundaria a una hemorragia intraparenquimatosa. Las hemorragias intraventriculares primarias suelen ser debidas a rotura de una malformación arteriovenosa observándose una imagen de sangre limitada al espacio ventricular.

1.3.2.3 Hemorragia subaracnoidea

En esta hemorragia el acúmulo de sangre se produce en el espacio subaracnoideo y de forma secundaria puede provocar infarto cerebral o vasoespasmo. La más frecuente es la producida por rotura de un aneurisma cerebral.

1.3.3 Ictus de etiología indeterminada

A este diagnóstico se llega cuando coexisten dos posibles causas de ictus o cuando a pesar de un completo estudio no se encuentra la causa o en el caso de que no haya sido posible completar el estudio.

1.4 SUCESION DE ACONTECIMIENTOS EN LA ARTERIOESCLEROSIS

Las lesiones arteriales de depósito lipídico con o sin fibrosis, con o sin asociación de trombosis y con desestructuración de la pared, ya fueron descritas desde hace más de un siglo. Corresponden a Virchow y Rokitansky a finales del siglo XIX las primeras descripciones de la fisiopatología de la arterioesclerosis ⁽³⁹⁾.

A principio del siglo XX se habían identificado dos tipos de lesiones relacionadas con la arterioesclerosis, la llamada estría grasa (fatty streak) que correspondía a acúmulos de material lipídico y la llamada placa fibrosa que provocaba un mayor engrosamiento de la pared de la arteria. La estría grasa se observaba en arterias de personas muy jóvenes, ya en la primera y segunda década de la vida. La placa fibrosa, por lo general, se observaba en personas adultas.

Ludwing Aschoff fue el primero, en la segunda y tercera década del siglo pasado, en establecer una sucesión cronológica, como fases sucesivas de una misma enfermedad, entre las lesiones arteriales vistas en la infancia y las lesiones fibróticas que se observaban en las arterias de personas adultas ⁽⁵¹⁾.

A la lesión de acúmulo de lípidos en la íntima de las arterias que se solía ver en edades tempranas de la vida le denominó ateromatosis o aterosclerosis. Consistía en confluencia de pequeños acúmulos, con aspecto, en la inspección visual, de pequeñas gotas de color amarillo con tendencia a agruparse y que se solían situar en la raíz de la aorta. Estas se veían en la infancia. Existían otras, observadas en la adolescencia, en donde el componente lipídico era más acusado, con mayor confluencia de acúmulos de lípidos y una distribución más amplia a lo largo del árbol vascular. En ningún caso existía fibrosis.

En la lesión vista en el adulto, el componente fibrótico era parte importante, llegando a formar placas fibrosas. A esta lesión le denominó aterosclerosis.

Posteriormente, en los años 50 del pasado siglo, se comenzaron a realizar estudios de prevalencia de esta enfermedad y se profundizó en su conocimiento por medio de la inspección visual y por el uso de técnicas histológicas en lesiones obtenidas desde necropsias. Se siguieron usando las definiciones iniciales propuestas por Aschoff añadiendo otros términos como lesión complicada para referirse a la existencia de trombosis, hemorragia o fisuras en las placas. La OMS recopiló esta nomenclatura y añadió el término de ateroma para designar lesiones avanzadas de importante componente lipídico y diferenciarlas de aquellas en donde el componente más importante era el colágeno. La expresión fibroateroma identifica una lesión de la pared arterial en donde la fibrosis de la misma es el hecho predominante.

Actualmente esta clasificación sigue siendo válida, pero se han ido incorporando detalles percibidos por las nuevas técnicas histológicas y por la relación entre estos hallazgos y la sintomatología clínica ⁽⁵¹⁾. Además de profundizar en el conocimiento de la fisiopatología y de las bases moleculares de la arterioesclerosis, se busca encontrar una relación entre progresión de la lesión y la presentación de eventos clínicos.

En 1994 y en 1995 Stary y colaboradores publican varios informes desde el Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis de la AHA ^(51,52). En ellos definieron las etapas de la arteriosclerosis y se unificó la terminología en esta materia

1.4.1 Etapas de la arterioesclerosis (según Stary y colaboradores)

Las lesiones que se observan en la historia natural de la arterioesclerosis se pueden dividir en dos grandes grupos: lesiones iniciales y lesiones avanzadas. Las lesiones iniciales suelen ser silentes y no provocan manifestaciones clínicas. En las lesiones avanzadas se observa una desestructuración de la pared y existe una predisposición a las complicaciones que van a causar un fallo de perfusión de los diferentes tejidos y órganos provocando las diferentes manifestaciones clínicas de la arterioesclerosis. Estas manifestaciones, en función del territorio irrigado, podrán ser de isquemia coronaria en todo su espectro, desde las primeras fases de angina hasta los infartos agudos de miocardio de gran extensión o manifestaciones de ictus isquémicos o compromisos de irrigación en las extremidades ⁽³⁷⁾.

La **lesión inicial** es la lesión **tipo I** que se observa en localizaciones con cierta tendencia al desarrollo de arterioesclerosis. En estas localizaciones se produce un engrosamiento de tipo excéntrico de la íntima de la arteria como respuesta adaptativa ante requerimientos de estrés hemodinámico. La mayoría de estas lesiones iniciales de la arteriosclerosis no son visibles para el ojo humano, salvo las correspondientes a un pequeño depósito de lípidos que a veces ocurre en la raíz de la Aorta y que ya fueron descritas por Aschoff. En la observación microscópica se observan mínimos cambios estructurales junto a un ligero incremento en el número de macrófagos presentes así como la aparición ocasional de algún macrófago cargado con pequeñas inclusiones lipídicas. Estas serían las primeras células espumosas o "foam cell" ⁽⁵²⁾.

La **lesión tipo II** o **estría grasa (fatty streak)** se caracteriza por una mayor acumulación de lípidos intracelulares, debido al aumento y confluencia de los pequeños acúmulos lipídicos observados en la etapa anterior. Es una lesión visible por inspección macroscópica de la arteria. En la observación microscópica de la íntima se percibe una lesión formada por varias capas de células espumosas y células musculares lisas. El acúmulo lipídico es fundamentalmente intracelular, sobre todo en los macrófagos, aunque también las células musculares lisas van a presentar estos acúmulos. No son los únicos tipos celulares presentes en la lesión; se distinguen linfocitos T, macrófagos sin depósitos lipídicos intracelulares y ocasionales células cebadas.

Existe, según Stary, un pequeño número de lesiones de tipo II que van a tender a la progresión. Son las lesiones IIa. Se van a situar en unas determinadas localizaciones con engrosamiento adaptativo de la íntima en situaciones previsibles del árbol arterial. El resto de las lesiones de tipo II denominadas IIb van a ser resistentes a la progresión y se van a presentar con una íntima arterial que no está engrosada.

Las lesiones de tipo IIa van a contar con una mayor presencia de células musculares lisas, una matriz intercelular más abundante con mayor cantidad de macrófagos y un depósito de lipoproteínas en una situación más profunda que las lesiones de tipo IIb ⁽⁵²⁾.

La lesión de tipo I y la lesión de tipo II ocurren en la primera y segunda década de la vida, son inducibles en animales de laboratorio por dieta hipercolesterolémica y pueden regresar si esta dieta se suprime.

La **lesión tipo III** o **lesión intermedia**, también llamada **preateroma**, es una fase intermedia, de evolución entre las fases iniciales, silentes en sus repercusiones clínicas, y las avanzadas, que pueden dar manifestaciones clínicas.

Se evidencian microscópicamente acúmulos de lípidos extracelulares y de partículas entre las capas de células musculares lisas, en mayor medida que las vistas en las lesiones de tipo II pero sin llegar a formar un auténtico core lipídico, dato histopatológico típico de lesiones más avanzadas.

Estos depósitos se sitúan en una disposición más profunda que los macrófagos y células espumosas empezando a desplazar a las células musculares lisas de la pared. En esta fase está comenzando la pérdida de la arquitectura de la pared que será manifiesta en la lesión de tipo IV. Estas lesiones de tipo III se observan en aquellas localizaciones que presentaban lesiones anteriores con tendencia a la progresión de la enfermedad ⁽⁵²⁾.

Estas tres primeras fases, que ocurren principalmente por depósito de lípidos y se desarrollan en las primeras décadas de la vida, son clínicamente silentes.

La **lesión tipo IV, ateroma o placa ateromatosa**, es una lesión ya avanzada en donde existe desestructuración de la pared arterial con un gran acúmulo de material lipídico hasta formar una zona cargada de este material denominado “core lipídico”. Se produce fundamentalmente como consecuencia de la confluencia de los diversos acúmulos extracelulares de la lesión de tipo III. Estos acúmulos extracelulares provienen de la desintegración de las células que almacenan lípidos. Existe una cierta cantidad de lípidos que llegan a esta zona de la íntima desde el torrente sanguíneo. Ocupa una extensa y bien definida región en la íntima de la arteria, siendo el dato de desorganización de la íntima básica para la definición de lesión de tipo IV.

La pared arterial acusa un engrosamiento adaptativo de tipo excéntrico sin que se afecte la luz del vaso. En la inspección visual se observa el aumento de espesor debido al aumento del tamaño de la pared del vaso por este depósito lipídico y por el crecimiento celular.

La región situada entre el core lipídico y la superficie endotelial contiene macrófagos, foam cell, pudiendo existir de forma ocasional células musculares lisas que en ocasiones contienen acúmulos lipídicos. También se observan linfocitos y mastocitos.

La matriz intercelular está alterada por el depósito de lípidos. La presencia de fibras de colágeno es pobre, siendo sustituidas por acúmulos de partículas de lípidos.

Las células musculares lisas están dispersas, son escasas y presentan alteraciones. Sus cuerpos son más alargados y muchas de sus organelas están calcificadas. Algunas células musculares lisas pueden contener acúmulo de lípidos.

Existen capilares que rodean la lesión, bordeándola hacia los márgenes laterales y hacia la luz endotelial.

En este estadio son muy infrecuentes las complicaciones de hemorragias o trombosis de la placa, pero existe la posibilidad de que se produzcan fisuras, sobre todo en la periferia de las lesiones en donde los macrófagos son más abundantes.

Las lesiones III y IV ocurren en la tercera década de la vida ⁽⁵²⁾.

Cuando a todo lo anterior se añade un importante predominio del componente conectivo fibroso estamos ante una **lesión de tipo V**. Este aumento del tejido conectivo produce una total desorganización y ahogamiento de las células habituales de la íntima arterial y de la matriz intercelular. Además del incremento de fibras de colágeno se produce un aumento de células musculares lisas ricas en retículo endoplásmico rugoso.

Los capilares son más abundantes y no sólo se quedan en la periferia sino que se produce una neovascularización de la lesión ^(39, 51, 52). Alrededor de los vasos existen linfocitos, monocitos y macrófagos, y células plasmáticas. Estos neovasos presentan una estructura frágil y pueden suceder episodios de microhemorragias intraplaca ⁽³⁹⁾.

Stary subdivide este grupo de lesiones en tres tipos: Lesión Va o fibroateroma, lesión de tipo Vb o lesión calcificada y lesión de tipo Vc o placa fibrosa.

La denominación **lesión Va, fibroateroma multicapa, placa fibrolipídica o placa fibrosa** se aplica cuando existe una disposición multicapa de varios core lipídicos y tejido conectivo-fibroso. En la formación de las capas más profundas, las fuerzas de tipo mecánico juegan un importante papel. Existen otras capas lipídicas más superficiales que protruyen hacia la luz y provocan estrechamientos vasculares asimétricos. En estas zonas se producirán cambios en el flujo y alteraciones hemodinámicas que favorecerán la aparición de zonas del endotelio con predisposición a las erosiones. Esta peculiar estructura de las lesiones multicapa explica la tendencia a la hemorragia y a las trombosis de las lesiones.

Si la lesión sufre una mineralización con depósitos cálcicos se habla de **lesión de tipo Vb o lesión calcificada**. Este depósito cálcico aparece fundamentalmente en el core lipídico y en menor medida en otras localizaciones de la lesión. En algunas ocasiones este depósito cálcico sustituye al acúmulo lipídico, hablándose entonces de lesión de tipo VII.

En las extremidades inferiores, posiblemente debido al efecto de la incrementada presión hidrostática de la zona se produce una sustitución del acúmulo lipídico de la íntima de las lesiones por tejido fibroso. No se sabe exactamente el mecanismo y parece que pueda ser debido a la regresión del core lipídico, a organización de trombos, o a una extensión del componente fibroso desde el fibroateroma. A este tipo de lesión le denomina **lesión fibrótica de tipo Vc, placa fibrosa o lesión de tipo VIII**.

Estas lesiones IV o V pueden ser clínicamente silentes o provocar manifestaciones debidas a erosiones de la superficie endotelial, a hematomas o hemorragias de la placa o a fenómenos trombóticos añadidos. En este caso se habla de **lesiones complicadas, placa complicada o lesión de tipo VI**. En función de la complicación ocurrida

se habla de **tipo VIa** cuando ha existido disrupción de la superficie, **tipo VIb** cuando la complicación ha sido la hemorragia o un hematoma intraplaca o **tipo VIc** cuando ha sucedido una trombosis. Se puede producir los tres hechos a la vez, en este caso la lesión, según Stary, se etiquetaría de **tipo VIabc**. La aparición de estas complicaciones estaría determinada y en relación con los factores de riesgo cardiovascular que presente el sujeto.

Las disrupciones de la superficie pueden ser mínimas con una ligera pérdida de la capa endotelial o bien ulceraciones profundas que exponen y liberan gran cantidad de material lipídico y tisular al torrente circulatorio. Estas erosiones, aparte de variar en su profundidad, pueden oscilar en tamaño. Parecen estar determinadas por la presencia de células inflamatorias, entre otras, macrófagos que producen enzimas proteolíticas que destruyen la matriz intracelular. También se producen adelgazamientos estructurales o alteraciones de la pared por estrés hemodinámico que contribuyen a la inestabilidad del endotelio.

En las lesiones avanzadas existen formaciones visibles microscópicamente con forma ondulada que se forma como resultado de trombosis de repetición que tienen en su interior restos de fibrina. Estos fenómenos de trombosis de repetición van a ocasionar un estrechamiento de la luz, que en algunas ocasiones va a ser completo.

La formación de trombos va a estar favorecida por el daño funcional del endotelio, por la presencia de hemorragias capilares en la placa y por cambios en el flujo o estrés hemodinámico.

Asimismo esta formación de trombos parece estar relacionada con una disminución de la capacidad fibrinolítica del plasma.

Las células musculares lisas, respondiendo a la liberación de factores de crecimiento desde las plaquetas y leucocitos, van a proceder a infiltrar el trombo ocasionando la organización de los depósitos trombóticos.

Otra de las complicaciones de las lesiones de tipo IV, V y VI es la formación de aneurismas de la pared arterial.

1.5 TEORIA INFLAMATORIA DE LA ARTERIOSCLEROSIS

Lo hasta ahora dicho resumiría la arteriosclerosis como un proceso degenerativo de rigidez de la pared arterial, debido a un engrosamiento de la pared, que va a provocar una pérdida de las características mecánicas que le son propias y que le van a ser necesarias para responder ante requerimientos de su función en el árbol vascular. Se van a afectar arterias musculares de mediano y gran tamaño que están situadas en zonas con especial sobrecarga mecánica, como son bifurcaciones, curvaturas o ramas ^(37,52). Es una respuesta particular de determinadas arterias ante turbulencias o alteraciones del flujo de la sangre.

En la pared se observa una proliferación de células musculares, de fibroblastos y de células inflamatorias, fundamentalmente macrófagos y linfocitos T, así como un acúmulo de lípidos. Tradicionalmente se pensaba que el causante de este proceso era el acúmulo de lípidos y la proliferación de fibroblastos y de células musculares lisas. Actualmente, gracias al avance en el conocimiento de las bases celulares y moleculares de este proceso, la arterioesclerosis se está contemplando como un proceso inflamatorio ^(37, 41, 42).

1.5.1 Antecedentes de la teoría inflamatoria de la arteriosclerosis

Ridker ya en 1997 ⁽⁴⁴⁾ demostró, en un estudio prospectivo sobre sujetos participantes en el Physician's Health Study, la relación entre los niveles de inflamación y la presentación del primer evento cardiovascular. Observó que el nivel del estado inflamatorio, medido por los niveles de PCR en el momento del ingreso en el estudio, se relacionaba con la presentación de accidentes cardiovasculares tanto de ictus como de infarto agudo de miocardio en el seguimiento. El hecho de que se

relacionase con la presentación de eventos a largo plazo apoyaría la hipótesis de un proceso inflamatorio crónico.

No observó relación con la aparición de trombosis venosas, por lo que concluyó que la participación de la inflamación estaba en relación con procesos que tienen su causa en el proceso aterosclerótico arterial. La utilidad de la aspirina en la prevención de eventos cardiovasculares, en los sujetos con un estado inflamatorio más alto, estaría relacionada con su poder antiinflamatorio, apoyando la hipótesis del componente inflamatorio de la arterioesclerosis, además de su capacidad antiagregante. También se observó una relación positiva entre los niveles basales de ICAM-1 y la aparición de infarto agudo de miocardio en el seguimiento en otra muestra del mismo estudio ⁽⁵³⁾.

En otro estudio prospectivo de valoración de riesgo cardiovascular sobre una población de mujeres sanas de mediana edad, el Women's Health Study, Ridker ^(47,54) también observó una mejora en la predicción del riesgo cardiovascular al introducir marcadores de inflamación. Este dato también lo observa incluso entre participantes con niveles adecuados de lípidos. El que todos estos estudios hayan sido realizados de forma prospectiva sobre una población aparentemente sana y que la aparición del evento sea posterior al momento que corresponde a la determinación, apoya la hipótesis de un mecanismo de activación inflamatoria en fases tempranas de la arterioesclerosis.

Danesh sin embargo, observó que la hsPCR tenía solo un papel moderado en la predicción del riesgo de enfermedad arterial coronaria ⁽⁵⁵⁾.

Existe un gran interés acerca de los marcadores inflamatorios y su utilidad en la prevención secundaria. En el estudio multicéntrico SIESTA, en el que participó nuestro Hospital, se estudió el componente inflamatorio en la estimación del riesgo en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST ^(56,57) y si influía en la mortalidad en pacientes con angina inestable o infarto sin onda Q. En pacientes con enfermedad coronaria arterial inestable se ha visto que los marcadores de inflamación

están asociados a mayor riesgo de muerte por causas cardíacas en un seguimiento medio de 3 años ⁽⁴⁵⁾.

Asimismo, como ya analizaremos, existen estudios que investigan la participación del componente inflamatorio en el ictus ^(33, 43,58,59,60,61,62,63,64,65).

Las estatinas parecen tener un efecto sobre el componente inflamatorio de la arteriosclerosis ⁽³⁸⁾. Incluso hay autores como Ballantyne que afirman que los marcadores de inflamación pueden servir como dianas en la terapia con estatinas, aunque los niveles de lípidos sean normales ⁽⁶⁶⁾.

El estudio JUPITER⁽⁶⁷⁾ fue un ensayo clínico multicéntrico que se realizó de manera simultánea en 23 países abarcando una población de 17802 participantes, con niveles de colesterol-LDL dentro de niveles considerados clínicamente adecuados y valores de inflamación ligeramente elevados (hsPCR por encima de 2 mg/l). Se asignó de forma aleatoria a los participantes al grupo de ingesta de rosuvastatina o al de placebo y se registró la aparición de eventos cardiovasculares. El estudio se tuvo que detener debido a la franca disminución de eventos en el grupo de ingesta de rosuvastatina. Este estudio refuerza el interés de la teoría inflamatoria de la arteriosclerosis.

La AHA publicó en el 2003⁽⁶⁸⁾ debido al gran interés que está teniendo en el ámbito médico el componente inflamatorio de la arteriosclerosis, un documento de un grupo de trabajo sobre el uso de marcadores de inflamación en la enfermedad cardiovascular. Un grupo de expertos revisó el conocimiento científico en ese momento de este tema, tanto en prevención primaria como secundaria así como sus posibles implicaciones en el tratamiento. Al final establece ^(69,70) unas recomendaciones de uso de marcadores de inflamación en función de la evidencia científica para conseguir unificar criterios en cuanto a los métodos de medida de estos biomarcadores y a sus valores de referencia centrándose fundamentalmente en la hsPCR.

La visión desde las enfermedades autoinmunes puede ayudar en el conocimiento de la patogénesis de la arterioesclerosis.

Existen similitudes en cuanto a los procesos de interacciones entre células en enfermedades inflamatorias crónicas con componente fibroproliferativo y la respuesta observada en la pared vascular aterosclerótica ^(37,38,71). Las similitudes más claras se observan entre la artritis reumatoide y la arterioesclerosis ⁽⁷²⁾.

La artritis reumatoide tiene un aumento de la mortalidad, sobre todo a costa de la enfermedad isquémica cardíaca, en comparación con personas sanas con los mismos factores de riesgo que no puede ser explicado por los tradicionales factores de riesgo. En la artritis reumatoide y en el lupus eritematoso sistémico se sospecha que existe una predisposición a la arteriosclerosis que explicaría parte de la alta mortalidad de estos enfermos. La artritis reumatoide sería un factor de riesgo independiente de desarrollo de enfermedad isquémica temprana probablemente debido a una aterogénesis acelerada. Esta estaría provocada por un estado inflamatorio generalizado que afectaría a las arterias coronarias, provocando una disfunción de las células endoteliales. En el mecanismo que originaría esta afectación a distancia estarían involucradas citocinas inflamatorias, entre las que se encuentran el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8) y factores de crecimiento, así como productos de la hidrólisis de la esfingomielina ⁽⁷³⁾.

Asimismo, en otra enfermedad de tipo autoinmune como es el síndrome antifosfolípidos, aparece una arterioesclerosis que parece estar en relación con la producción de anticuerpos frente a epítopes específicos unidos a colesterol-LDL oxidado. Según Matsuura ⁽⁷⁴⁾ en este síndrome la unión entre colesterol-LDL oxidado y el principal epítipo de la enfermedad, la β 2-glicoproteína I, provocaría la activación de los macrófagos y una cascada de secreción de citocinas y activación celular que conducirían al desarrollo de la arterioesclerosis y estaría relacionado con la aparición de trombosis en estos enfermos. Esta posibilidad apunta

la idea de que la arterioesclerosis pueda ser una clase de disfunción inmune o una enfermedad con base autoinmunitaria en los enfermos con síndrome antifosfolípido.

Los fenómenos de inmunidad se pueden clasificar inicialmente en dos grupos: inmunidad innata e inmunidad adaptativa. El primer grupo consiste en un conjunto de fenómenos que suponen la primera línea de defensa del organismo ante agentes agresivos. Engloba elementos moleculares y celulares (células fagocíticas mono y polinucleares y células asesinas naturales) que actuarían de forma rápida sin necesidad de reconocimiento específico. Dentro de los elementos moleculares de la inmunidad innata están las proteínas de fase aguda entre las que se encuentran la PCR, citocinas, el sistema del complemento y los interferones. La integridad de las barreras químicas y físicas del organismo se podrían considerar como otro elemento de la inmunidad innata. El segundo grupo englobaría una serie de fenómenos que tiene como característica la elaboración de una respuesta específica y el recuerdo o la memoria de este agente agresivo. Esta inmunidad adaptativa complementa la inmunidad innata y dirige la respuesta defensiva del organismo de una forma más elaborada. Las células implicadas en la inmunidad adaptativa son fundamentalmente los linfocitos.

Si las partículas agresivas atraviesan las barreras del organismo se encontrarán en los tejidos con las primeras células de defensa de la estirpe monocito-macrofágica. Las células sanguíneas con función macrofágica son los leucocitos polimorfonucleares y los monocitos. Estas dos clases de células pueden migrar desde la sangre hasta los tejidos. Mientras que la vida media de los leucocitos polimorfonucleares en los tejidos es corta, los monocitos madurarán a macrófagos tisulares permitiéndoles permanecer más tiempo. La activación de la cascada del complemento, tanto por la vía clásica como por la alternativa, es fundamental en la inmunidad innata, ya que va a provocar la lisis de la partícula extraña o la opsonización por parte de las células macrofágicas.

La inmunidad adaptativa está destinada a reconocer antígenos de microorganismos patógenos. Las células implicadas van a ser los linfocitos T y los linfocitos B.

Cuando se trata de patógenos intracelulares, las células que intervienen son los linfocitos T. Para ello van a necesitar que estos antígenos extraños les sean presentados en la superficie de células del organismo que expresen antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad.

Cuando se actúa sobre antígenos extracelulares, los protagonistas van a ser los linfocitos B.

En el primer caso hablaríamos de inmunidad celular; en el segundo de inmunidad humoral. Las respuestas inmunitarias más eficaces son las que combinan ambos tipos de respuesta adaptativa.

La inflamación es una respuesta defensiva del organismo ante una situación que el organismo entiende como agresiva. Puede ser localizada o generalizada, aguda o crónica y se presenta con diferentes grados de intensidad. Esta respuesta puede estar dirigida frente a agentes externos o frente a constituyentes propios del organismo. Los fenómenos que se suceden en la arterioesclerosis corresponderían a un proceso inflamatorio de componente celular debido a las células implicadas y a su comportamiento. Sucedería de forma crónica en el tiempo debido a la permanencia del estímulo nocivo ⁽⁴¹⁾. Esta reacción inflamatoria crónica inespecífica acabaría dañando el tejido donde se produce la lesión del órgano afectado, en este caso la pared arterial. En todas las etapas de la evolución de la placa aterosclerótica existen hechos moleculares y celulares de carácter autoinmune, desde el inicio y desarrollo hasta la progresión y degeneración ^(40,71).

En la historia de la humanidad esta capacidad de responder de forma intensa a un estímulo agresivo aportaría al individuo ventajas para la supervivencia, pero en el mundo en el que vivimos el panorama es diferente. Existe muchas evidencias de la relación de la enfermedad

coronaria, los accidentes cerebrovasculares y la diabetes de tipo II con un estado inflamatorio alterado ⁽⁷⁵⁾.

1.5.2 Sucesión de acontecimientos en la teoría inflamatoria de la arterioesclerosis

En condiciones normales, el endotelio presenta características antiagregantes tanto de plaquetas como de leucocitos, no resulta permeable a proteínas y lipoproteínas plasmáticas y tiene un importante papel en el control de la presión arterial por sus características vasodilatadoras. Estas propiedades están mediadas, entre otros, por la síntesis de óxido nítrico y por la adecuada respuesta a la angiotensina II. Asimismo el endotelio sintetiza sustancias anticoagulantes.

Corresponden a Ross ⁽³⁷⁾ la hipótesis de respuesta al daño (response-to-injury) en donde el primer paso de la arterioesclerosis sería la alteración del endotelio ante elementos que el percibe como agresivos.

Entre estos estímulos agresivos podemos encontrar varios grupos. Desde el punto de vista de los lípidos estarían las concentraciones de LDL elevadas, la existencia de moléculas LDL densas, de lipoproteínas remanentes (β -VLDL), de LDL modificadas (oxidadas) y niveles altos de lipoproteína a (Lp(a)). Todas las lipoproteínas depositadas en la íntima pueden comportarse como estímulos proinflamatorios ⁽⁷¹⁾. Por otro lado tendríamos los radicales libres provocados por el tabaquismo o la diabetes. Asimismo los niveles elevados de presión arterial pueden comportarse como estímulos inflamatorios ^(65,76). Se ha visto que los niveles altos de homocisteína pueden estar relacionados con el desarrollo de la arteriosclerosis. Otras causas que provocan daño endotelial serían las infecciones por microorganismos tales como herpes virus o *Chlamydia pneumoniae* ⁽³⁷⁾ y las alteraciones hemodinámicas del flujo laminar en zonas especialmente susceptibles a turbulencias como las bifurcaciones y la presencia de inmunocomplejos. La presencia de enfermedades autoinmunes de alto componente inflamatorio también está relacionada con la aparición precoz de arterioesclerosis ^(72,73). La capacidad de

responder ante estos diversos estímulos estará determinada por la carga genética que presente el individuo.

Independientemente de la causa que provoque el daño, todos los diferentes estímulos que pueden causar alteración del endotelio, acabaran provocando la misma lesión inicial en el endotelio de determinadas arterias, la disfunción endotelial. Se van a producir junto a la pérdida de las propiedades que le son características, una serie de fenómenos con aumento de la expresión de moléculas de adhesión. En algunas ocasiones ante estímulos agresivos se puede producir una denudación del endotelio.

Los pasos siguientes en el desarrollo de la lesión aterosclerótica serían una secuencia de hechos originados por esta alteración del endotelio.

Desde el punto de vista inflamatorio la secuencia de los hechos sería la siguiente:

1.5.2.1 *Disfunción endotelial*

Ante la presencia de factores de riesgo cardiovascular u otros factores nocivos para el endotelio, este se puede alterar, estimular y pierde sus propiedades ^(39,41). En preparaciones histológicas de animales se ha visto que inicialmente no existe exactamente una erosión, pero sí un cambio en su morfología y en sus propiedades. Stary ⁽⁵²⁾ habla de atenuación o trastornos funcionales de las células endoteliales. Estos cambios ya son objetivables en las fases I, II y III de la arterioesclerosis, desde observaciones en humanos y animales. La morfología de las células cambia, se pierde su orientación con relación a la dirección del flujo y se produce un incremento en el número de los estigmas y de los cilios. Disminuyen los haces de filamentos, se incrementa el contenido de las fibras de stress y existe formación de células multinucleadas. El recambio celular del endotelio aumenta, con aumento de la proliferación y de la muerte celular. Se incrementa la permeabilidad a las macromoléculas. El

endotelio pierde sus propiedades vasodilatadoras que le son propias relacionadas con el NO (óxido nítrico) y se produce una tendencia a la vasoconstricción endotelio-dependiente ⁽⁵²⁾. Aumenta la expresión de factor tisular y la formación de trombos murales.

Estos cambios en las células endoteliales provocan una tendencia a la aparición de fenómenos de adhesión, proliferación y trombogénesis ⁽⁴⁰⁾.

Los cambios en el flujo sanguíneo, por un aumento del estrés hemodinámico en esa localización o por alteraciones bioquímicas de los componentes plasmáticos ⁽³⁷⁾, van a provocar la **suprarregulación** de moléculas de adhesión en las células endoteliales. Esta respuesta de alteración endotelial también se puede producir por estímulos nocivos sistémicos o generales. Incluso se ha visto, en estudios in vitro, que las células humanas endoteliales, ante la presencia de PCR, expresan moléculas de adhesión ⁽⁷⁷⁾.

Estas moléculas de adhesión son glicoproteínas que pertenecen a la superfamilia de las inmunoglobulinas y a la familia de las selectinas ^(37,39). Entre las primeras estarían la ICAM-1, la VCAM-1 y la molécula de adhesión de plaquetas y células endoteliales-1 (PECAM-1). Entre la familia de las selectinas tenemos a la selectina E y a la selectina P.

1.5.2.2 Adhesión y migración de leucocitos a la íntima arterial

Estas moléculas de adhesión son reconocidas por las integrinas presentes en los monocitos y linfocitos T circulantes en el torrente sanguíneo originándose el **rodamiento y adhesión** de los leucocitos al endotelio.

El paso siguiente a la adhesión de las células sanguíneas, monocitos y linfocitos T al endotelio es la **migración** de las mismas, a través de los espacios intercelulares hacia el espacio subintimal, debido a un aumento de la permeabilidad del endotelio. Esta migración está favorecida por moléculas secretadas tanto por las células endoteliales como por los

leucocitos atraídos a la lesión. Entre estas moléculas se encuentran interleucinas, leucotrienos, factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), PECAM-1, osteopontina, moléculas quimiotácticas como la proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1) y partículas de colesterol-LDL modificados ^(37-39, 71).

Según Fan ⁽⁷¹⁾, la MCP-1 y la Lyso-PC (un componente de la oxLDL) puede ser los factores quimiotácticos más importantes y sin duda son los mejor caracterizados.

La MPC-1 (proteína quimioattractiva de leucocitos-1) va a interactuar con un receptor de la superficie de los monocitos, el receptor CCR-2. Estimula la liberación de las citocinas inflamatorias IL-1 e IL-6 desde los monocitos. La MCP-1 también provoca la atracción al lugar de la lesión de linfocitos CD4 y CD8.

Desde los monocitos, células endoteliales y células musculares lisas se produce la liberación de citocinas, entre las que se encuentran IL-6, IL-1 e IL-8 que a su vez van a atraer a más linfocitos T y a más monocitos ^(37,38). Se liberan asimismo factores estimulantes de crecimiento.

Los monocitos y linfocitos T acumulados en el espacio subintimal están activados. Esto hace que expresen receptores, moléculas mucin-like, que unen selectinas, integrinas, moléculas de adhesión de la superfamilia de las inmunoglobulinas y moléculas quimiotácticas. Esta interacción entre los receptores y sus ligandos provocan la activación de monocitos y linfocitos T así como su proliferación en la íntima de las arterias. Los monocitos van a madurar a macrófagos tisulares. Con todos estos fenómenos se produce una localización de la respuesta inflamatoria en el lugar de la lesión ⁽³⁷⁾.

1.5.2.3 **Permanencia de la cascada inflamatoria en la pared arterial y desarrollo de la lesión aterosclerótica**

En la **lesión inicial** de la arterioesclerosis, en la estría grasa, ya se observa el gran acúmulo de células que han pasado al espacio subintimal y a la media arterial desde el torrente sanguíneo. Estos acúmulos celulares contienen macrófagos madurados en el lugar de la lesión desde los monocitos circulantes y linfocitos T. En estas lesiones se observan macrófagos transformados en células espumosas o foam-cell por el acúmulo intracelular de lípidos. Los linfocitos T están activados.

Se produce una adherencia y agregación de plaquetas a la superficie endotelial. Y sigue ocurriendo el proceso antes descrito de adherencia y entrada de leucocitos.

Una vez que las células inflamatorias han llegado a la íntima de las arterias y como consecuencia de la no desaparición del estímulo agresivo para la pared arterial, se produce una perpetuación de la cascada de reacción inflamatoria ^(38, 39, 41).

Los **macrófagos** son células derivadas de la maduración de los monocitos en los tejidos. Expresan en su membrana receptores limpiadores (scavenger) y moléculas del sistema mayor de histocompatibilidad, HLA-II, que les permite comportarse como células presentadoras de antígenos a los linfocitos presentes en la zona. En la lesión, capturan partículas de lípidos, fundamentalmente lípidos modificados o LDLox, por medio de los receptores scavenger. Los lípidos son expresados junto a moléculas HLA-II a los linfocitos T que amplifican la respuesta inflamatoria ⁽³⁸⁾.

Napoli, en 1997 ⁽⁷⁸⁾, en un estudio de inmunohistoquímica sobre arterias fetales obtenidas de autopsias de abortos y prematuros muertos antes de 12 horas, observó que en edades gestacionales tempranas ya existían

acúmulos de partículas lipídicas oxidadas, fundamentalmente LDL, y de macrófagos en la íntima de las arterias. La mayoría de las lesiones de las arterias cumplían los criterios de fatty streak, con algunos macrófagos convertidos en células espumosas. La gran mayoría estaban compuestas por partículas de lípidos oxidados o por lípidos oxidados más macrófagos, siendo poco habitual que tuvieran solo macrófagos. Las lesiones tenían una fuerte relación con el colesterol plasmático fetal. El colesterol fetal disminuía a medida que aumentaba la edad gestacional, lo que induce a pensar en la posibilidad de regresión de estas lesiones. Asimismo el colesterol fetal estaba en relación con el colesterol materno.

Los receptores scavenger o limpiadores presentes en la membrana celular de los macrófagos van a interactuar con lipoproteínas modificadas provocando el acúmulo de esteres de colesterol en gotitas citoplasmáticas. Por otra parte el gran acúmulo de lípidos oxidados en el interior de los macrófagos conducirá a una lesión celular e incluso a la apoptosis de estas células.

Los macrófagos tienen la capacidad de secretar citocinas como TNF- α , IL-1, neopterina y factor transformante de crecimiento (TGF- β), enzimas proteolíticas como las metaloproteasas y otros factores de crecimiento como el PDGF y el factor de crecimiento parecido a la insulina-1 (IGF-1) que afectan a todas las células presentes en la lesión ^(37, 41, 42). Los macrófagos activados generan interleucinas, como la interleucina-12 (IL-12) y la interleucina-18 (IL-18) que sobre los linfocitos T van a provocar la producción de INF- γ ⁽³⁹⁾.

La presencia de macrófagos en la lesión depende en parte de factores de crecimiento tales como el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) y del factor estimulante de colonias de macrófagos-granulocitos (MG-CSF). Esto les va a ayudar a sobrevivir en estas lesiones y a multiplicarse.

Por el contrario sustancias como el INF- γ y algunas citocinas inflamatorias pueden provocar la muerte celular de los macrófagos. Esto explicaría la presencia de centros necróticos en lesiones avanzadas de arterioesclerosis ⁽³⁷⁾. Este núcleo necrótico es un importante estímulo inflamatorio.

En esta situación se producen radicales libres que va a provocar un aumento de la formación de LDL minimamente modificadas y LDL oxidadas. La acumulación intracelular de LDLox va a sobrepasar la respuesta protectora de la fagocitosis provocando la transformación de estos macrófagos en **células espumosas**⁽³⁹⁾. Estas células provienen de macrófagos cargados en exceso de lípidos con signos ultraestructurales de daño celular ⁽⁵²⁾. Las células espumosas pueden sufrir necrosis liberando su contenido lipídico al interior de la placa ocasionando un aumento de los depósitos lipídicos extracelulares y siendo un poderoso estímulo inflamatorio ⁽³⁹⁾.

Los **linfocitos T** reconocen los antígenos (fundamentalmente LDLox aunque pueden existir otros) presentados por las células presentadoras de antígeno, que los expresan junto a antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad. Estos linfocitos T se activan y liberan citocinas, entre las que están el INF- γ , TNF- α y factor de necrosis tumoral- β (TNF- β). El INF- γ estimula la proliferación de los macrófagos y disminuye la producción de colágeno, debilitando la placa ⁽⁷¹⁾.

Existen dos tipos principales de linfocitos T. Los linfocitos T CD8 que reconocen antígenos extraños expresados en la superficie de la membrana celular junto a antígenos del sistema mayor de histocompatibilidad del grupo I (MHC I) y que van a producir una citotoxicidad directa de la célula presentadora. El otro grupo son los linfocitos T CD4 que reconocen fragmentos antigénicos expresados en la superficie celular junto a antígenos del sistema mayor de histocompatibilidad de clase II (MHC II). Al realizar este reconocimiento, los linfocitos T CD4 van a secretar citocinas que van a provocar, por una parte la activación de los macrófagos destinada a favorecer la destrucción

intracelular del antígeno extraño y por otra una estimulación de los linfocitos B aumentando la producción de anticuerpos y activando su diferenciación ⁽⁷⁹⁾.

Los linfocitos T CD4 cuando están activados pueden ser divididos en dos poblaciones en función de su diferente perfil de secreción de citocinas. Se hablaría de linfocitos CD4 Th1 y de linfocitos CD4 Th2. Los primeros secretarían interleucina-2 (IL-2), INF- γ y TNF- β , favoreciendo los procesos proinflamatorios y provocando la activación de los monocitos y de los macrófagos. Los linfocitos Th2 liberan las citocinas interleucina-4 (IL-4), interleucina-5 (IL-5) e interleucina-10 (IL-10) que estimulan la producción de inmunoglobulinas por parte de los linfocitos B y la proliferación de eosinófilos y de mastocitos ⁽⁷⁷⁾.

En la arteriosclerosis estarían representados los dos tipos de respuestas inmunes, la innata y la adaptativa. Aunque inicialmente la respuesta ante estímulos agresivos sea una respuesta con características de respuesta innata, los macrófagos, al exponer los antígenos modificados a los linfocitos provocarían una respuesta inmune adaptativa. Asimismo el balance entre linfocitos Th1 y linfocitos Th2 estaría desequilibrado a favor de los linfocitos Th1 ^(39,59). La activación de las respuestas inmunes Th1 contribuye a una evolución de la arterioesclerosis más agresiva ⁽³⁹⁾.

Existen otras células en la sangre que también participan en la modulación de la respuesta inmune, las células Treg, que modulan la acción de los otros tipos de linfocitos. Existen incluso una clase de células Treg que producen altos niveles de IL-10 ⁽³⁹⁾.

Además de los macrófagos y linfocitos, en las lesiones iniciales, se observa un aumento del número de **células musculares lisas** por proliferación ⁽⁵²⁾.

Las células musculares lisas también expresan antígenos HLA-II, posiblemente inducido por el INF γ , que les va a permitir funcionar como células presentadoras de antígenos.

En animales se ha visto que las células musculares lisas tienen diferentes orígenes embrionarios ⁽³⁷⁾, aunque no se ha demostrado en humanos. Se piensa que las células musculares lisas de las arterias coronarias provienen de un precursor del mesénquima cardíaco. Las células musculares lisas son las encargadas de sintetizar las fibras de colágeno y la matriz extracelular. Esta capacidad es diferente según el origen embriológico y puede afectar a la respuesta ante los ataques de daño endotelial que causa la arterioesclerosis. La matriz que rodea a las células musculares lisas tiene un papel en la respuesta final del endotelio a la injuria vascular. La diferencia en el origen de estas células musculares lisas podría explicar porque unas arterias responden de diferente forma a los daños que suelen originar lesiones de arterioesclerosis.

Existen dos tipos de células musculares lisas. Unas tienen un citoplasma rico en miofilamentos, como corresponde a su capacidad contráctil y otras células musculares son ricas en retículo endoplásmico rugoso, lo que les ofrece un aspecto microscópico característico. Estas últimas son las células más abundantes en la íntima de las lesiones de tipo II. Por expresión de receptores específicos de lipoproteínas también captan lípidos que se acumulan en su interior por fagocitosis inespecífica ⁽⁵²⁾. En las lesiones de aterosclerosis, ambos tipos de células musculares lisas pueden tener en su interior acúmulos de lípidos que se ven asociados con una hiperplasia del retículo endoplásmico rugoso, aparato de Golgi y retículo endoplásmico liso.

En las lesiones ateroscleróticas se produce un cambio en la producción de la matriz extracelular que estas células sintetizan, aumentando la producción del proteoglicano dermatán- sulfato y de colágeno de tipo I y III.

Las células musculares lisas van a producir ellas mismas citocinas como el TNF- α , factor estimulante de colonias de macrófagos (MCSF) y MCP-1.

Todos estos cambios van a provocar que, al final, resulte difícil distinguirlas de los macrófagos, y que pierdan sus capacidades contráctiles.

Las **plaquetas** tienen una función más amplia que la meramente hemostática. Son capaces de interactuar con otras células como son los leucocitos, macrófagos y células endoteliales disfuncionantes que están implicadas en el desarrollo de la placa aterosclerótica ⁽⁶¹⁾. Liberan sustancias que intervienen en el desarrollo de la placa y promueven la expresión del factor tisular que activa la cascada de la coagulación. Un elemento importante en la adhesión de las plaquetas entre sí son los receptores formados por glicoproteína IIb/IIIa. Son integrinas que pertenecen a las moléculas de adhesión y contribuyen de forma fisiológica a la formación del trombo hemostático. El bloqueo de estos receptores plantea soluciones terapéuticas ⁽⁴³⁾.

En este punto tendríamos una proliferación de macrófagos, linfocitos T y de células musculares lisas. Se observaría un importante núcleo necrótico cargado de lípidos, formado sobre todo por las foam cell que han sufrido fenómeno de apoptosis. Asimismo, en la zona de la lesión que mira hacia la parte luminal, existiría una capa fibrosa que aísla la lesión del torrente sanguíneo. Esta es la **lesión aterosclerótica desarrollada** ⁽³⁹⁾.

1.5.2.4 Inestabilidad de la placa y ruptura. Placas vulnerables

Existen dos tipos de placa ateromatosa. Por un lado una placa con una capa fibrosa densa estable, con un core lipídico no demasiado grande, en donde el componente inflamatorio está limitado, y por otro lado un tipo de placa con tendencia a la ruptura en donde la capa fibrosa es inestable y fina, con una presencia celular inflamatoria intensa y un core lipídico de

gran tamaño que va a suponer un poderoso estímulo antigénico, lo que le va a proporcionar una tendencia a la inestabilidad ^(39,71).

El crecimiento del núcleo necrótico lipídico, el aumento del infiltrado inflamatorio y los estímulos de hipoxia del centro necrótico van a provocar fenómenos de **neoangiogénesis** de la placa desde vasos de la adventicia. Estos vasa vasorum de la placa no tienen células musculares lisas ni pericitos, quizás debido a la producción de INF- γ desde los linfocitos T que inhibe la proliferación de células musculares lisas. Por estas características, estos capilares van a permitir la extravasación de hematíes al interior de la placa. Las membranas de estos hematíes tienen colesterol libre, con lo que estas pequeñas microhemorragias van a suponer un aporte extra de colesterol libre al núcleo necrótico cargado de lípidos, provocando un aumento del estímulo inflamatorio ⁽³⁹⁾.

El centro necrótico y lipídico de la placa de ateroma va a seguir aumentando de tamaño. Se produce un aumento de colesterol libre y disminuye la cantidad de esteres de colesterol. Parece que este cambio esta relacionado con la inestabilidad de las placas ⁽³⁹⁾.

El balance final, en la placa de ateroma tendente a la ruptura, va a ser un aumento de la destrucción de la matriz colágena, junto con una disminución de su síntesis. La capa fibrosa que rodea al core cargado de lípidos se va a debilitar y va a ser frágil. El core lipídico de estas placas va a ser mayor que el de las placas estables, con mayor concentración de células espumosas ^(39,71,80). Ante estímulos mecánicos o de otro tipo se va a desestabilizar, exponiendo al torrente sanguíneo un lecho que favorece la formación de trombos, ocasionando la oclusión del vaso y el consiguiente déficit de perfusión en el territorio irrigado por las arterias. Este tejido expuesto es rico en factor tisular. En ocasiones este trombo se desprende a la circulación y provoca un déficit agudo de perfusión. Ambos mecanismos originan las manifestaciones clínicas, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o déficit de perfusión de las extremidades.

Existen enfermos con mayor predisposición a sufrir manifestaciones clínicas de eventos isquémicos ocasionados por rotura de placas. Parece que la tendencia de las placas a la ruptura está en relación con la presencia de superficie irregular o ulceraciones ⁽⁸¹⁾. Existen factores locales como el estrés de la pared o la anatomía de la placa que pueden condicionar la tendencia a la ruptura. La agrupación de placas ateromatosas inestables en ciertos individuos sugiere que el desarrollo de la inestabilidad y ruptura tiene que ver con factores sistémicos ⁽⁸²⁾. La inflamación puede ser uno de estos factores ^(37, 80,83).

El infiltrado inflamatorio ocupa un lugar importante en la **desestabilización** de la placa. En condiciones normales existen ciertas citocinas y factores de crecimiento como el PDGF y el TGF- β que favorecen la síntesis de colágeno desde la pared arterial. Los linfocitos T activados producen INF- γ que inhibe la síntesis de colágeno desde las células musculares lisas y también inhibe su proliferación ⁽³⁹⁾. En las placas con gran componente inflamatorio se produce un aumento de la síntesis de INF- γ .

Fundamentalmente desde los macrófagos, aunque también en las células musculares lisas, linfocitos T y células endoteliales, se sintetizan enzimas hidrolíticas cuya acción, en condiciones normales, se ve contrarrestada por sus respectivos inhibidores. Estas proteínas inhibidoras son denominadas TIMP (tissue inhibitor of metaloproteasas) y son producidas por macrófagos, células endoteliales y células musculares lisas ⁽³⁹⁾.

En una situación de inflamación como la que tiene lugar en la placa inestable, este equilibrio se pierde y se produce un aumento de la destrucción de la matriz ⁽³⁷⁾. La IL-1, el INF- γ , y la MG-CSF van a favorecer la producción de metaloproteinasas ⁽⁷¹⁾, enzimas con una gran capacidad hidrolítica. Son un amplio grupo de enzimas que engloba a colagenasas (MMP-1, MMP-8, MMP13), gelatinasas (MMP-2, MMP-9) y estromelisinias (MMP-3, MMP-10, MMP-11).

Estas enzimas van a actuar sobre la matriz colágena provocando su desestructuración. Se va a provocar un adelgazamiento de la capa fibrosa y una degradación de las fibras de colágeno (colágeno de tipo IV) que unen las células endoteliales a la pared. Esto ocasionará la erosión de la superficie de la placa por desprendimiento de las células endoteliales ⁽⁸⁰⁾.

La IL-10 intervendría en este punto con un papel regulador antiinflamatorio. Suprime la síntesis de metaloproteasas desde los macrófagos y aumenta la síntesis de los inhibidores de proteasas. De esta manera se contrarrestaría la función degradativa de los macrófagos ⁽⁸⁴⁾.

Se habla de placas **vulnerables** como aquellas que tienen una tendencia a la ruptura y a desencadenar por lo tanto manifestaciones clínicas.

Rothwell y colaboradores ⁽⁸²⁾ ya observaron un mayor número de eventos isquémicos cardíacos y cerebrales en relación con datos de inestabilidad de la placa ateromatosa. Observaron en la angiografía de determinados individuos con manifestaciones isquémicas datos de irregularidad de la superficie en la placa, signos de ruptura y de ulceración. Los datos angiográficos estaban en relación con las manifestaciones a diez años. Estos hechos apuntan en la dirección de una causa crónica. Los datos de alteración aparecían más frecuentemente en muestras de determinados individuos independientemente de los factores de riesgo clásicos. Rothwell habla de predisposición de estos individuos por causas sistémicas que se añaden a las causas locales de inestabilidad de las placas

La vulnerabilidad de la placa, que se manifiesta clínicamente por síntomas isquémicos en diversos territorios, se ha visto que está en relación con marcadores inflamatorios ⁽⁸⁰⁾. En pacientes con angina estable existe una asociación significativa entre los niveles de marcadores de activación celular, que provoca la vulnerabilidad de la placa, y el riesgo de sufrir progresión de su enfermedad arterial coronaria ⁽⁸³⁾. También se ha visto relación entre marcadores de inflamación y el riesgo de

mortalidad por causas cardíacas en pacientes con enfermedad arterial coronaria inestable ⁽⁴⁵⁾. Esta activación celular de macrófagos y células endoteliales se ha evidenciado por la determinación de niveles plasmáticos de neopterin, moléculas de adhesión, PCR, y metaloproteinasas ⁽⁸³⁾. Los resultados de los marcadores de inflamación estaban asociados más estrechamente con las manifestaciones clínicas que la morfología o el tamaño de la placa, observada por angiografía. Esto apoyaría la idea de la participación de la inflamación en la vulnerabilidad de la placa.

Los macrófagos parecen jugar un importante papel en la vulnerabilidad y progresión de la arteriosclerosis de forma que las placas con más cantidad de macrófagos y lípidos presentan más tendencia a la ruptura. En un estudio de inmunohistoquímica sobre placas de aterectomía, Moreno y colaboradores ⁽⁸⁵⁾ observaron un aumento en la cantidad de macrófagos y en la extensión de su presencia en muestras de arterias de pacientes con angina inestable y de infarto de miocardio en relación a muestras de pacientes con angina inestable.

Las plaquetas, que en condiciones normales van a mantener la integridad del árbol vascular, también se van a adherir al endotelio disfuncionante o al tejido que se pueda exponer al producirse las ulceraciones de las placas. Como en cualquier otro defecto de la superficie endotelial, se va a producir un acúmulo de plaquetas entre redes de fibrina. Cuando las plaquetas se activan, liberan sus gránulos citoplasmáticos que contienen aminas vasoactivas (serotonina e histamina), factores de crecimiento y trombina. La activación de las plaquetas también provoca la formación de tromboxano A₂ desde el ácido araquidónico, una prostaglandina con propiedades vasoconstrictoras muy intensas. Asimismo desde el ácido araquidónico se forman leucotrienos que van a amplificar la respuesta inflamatoria.

En las plaquetas activadas y durante la formación del trombo se expresa en su membrana la glicoproteína IIb/IIIa, un receptor de la superficie plaquetaria que pertenece a la superfamilia de las integrinas. Este receptor tiene un importante papel en la función homeostática colaborando, en condiciones normales, en la formación del trombo ya que funciona como receptor de fibrinógeno ⁽⁴³⁾. Su unión sólo ocurre tras la activación de las plaquetas provocando como resultado su agregación.

Las plaquetas activadas también van a expresar el ligando CD40 (CD40L) ⁽⁶⁶⁾, que casi no se expresa en condiciones normales. Interacciona con el CD40 endotelial provocando la expresión de factor tisular que activa la cascada de la coagulación. La interacción CD40L con su receptor produce además, la liberación del contenido de los gránulos plaquetarios.

El ligando CD40 es una proteína transmembrana relacionada con el TNF- α . Es expresado, junto con su receptor, por células endoteliales vasculares, células musculares lisas, macrófagos, linfocitos T en lesiones de arterioesclerosis ⁽³⁷⁾.

La interacción entre el receptor CD40 y su ligando CD40, inicialmente descrito entre células del sistema inmune, está relacionada con el desarrollo de la arterioesclerosis ⁽⁷⁴⁾ y con la aparición de eventos cardiovasculares ⁽⁶⁶⁾. Se produce un aumento de la expresión de la molécula CD40 y de su ligando en las células previamente citadas. La interacción entre el receptor CD40 y su ligando en los macrófagos, induce en éstos la expresión del gen del factor tisular, un poderoso activador de la cascada de la coagulación. Asimismo la interacción entre el ligando CD40 de los linfocitos T y el receptor CD40 de los macrófagos aumenta la síntesis de metaloproteinasas ⁽⁷¹⁾. Los niveles plasmáticos del ligando CD40 podrían identificar pacientes con síndrome coronario agudo ⁽⁶⁶⁾ que se beneficiarían de una terapia más intensa con estatinas.

Por otra parte, la inflamación y la trombosis están muy relacionadas. Las citocinas de la cascada inflamatoria tienen efectos sobre la síntesis de moléculas que intervienen en los procesos de coagulación/fibrinólisis. En

un entorno inflamatorio las células endoteliales producen moléculas procoagulantes, factor Von Willebrand, factor tisular y factor inhibidor del plasminógeno, tanto el 1 como el 2 (PAI-1, PAI-2) ⁽⁴⁰⁾. La IL-1 estimula la síntesis de PAI-1 desde las células endoteliales. Diversas citocinas sintetizadas, (IL-1, INF- γ y TNF- α) van a provocar la síntesis de activador tisular del plasminógeno (tPA) desde los macrófagos. Los macrófagos a su vez sintetizan factor tisular y trombina ^(38, 39, 41).

1.6 BIOMARCADORES DE INFLAMACIÓN

1.6.1 hsPCR

La hsPCR es un biomarcador de inflamación sobre el que se ha escrito mucho y sobre el que existen recomendaciones internacionales ⁽⁶⁸⁾ para su uso en la enfermedad cardiovascular. La PCR es una proteína pentamérica de la familia de las xantinas ⁽⁸⁶⁾ que forma parte de los reactantes de fase aguda y que se eleva ante una gran variedad de estímulos infecciosos o inflamatorios. Los protómeros están unidos por una unión no covalente formando una estructura simétrica pentamérica. Su función está determinada por su capacidad de unir residuos de fosfocolina. Entre los ligandos autólogos encontramos lipoproteínas modificadas, membranas de células dañadas y ribonucleoproteínas. Entre los ligandos extrínsecos tenemos diversos componentes de microorganismos como son glicanos, fosfolípidos, componentes somáticos o capsulares de bacterias, virus o parásitos. La PCR puede activar la cascada del complemento tanto por la vía clásica como por la vía alternativa y favorece los fenómenos de apoptosis ⁽⁸⁷⁾. La PCR es capaz de unir partículas de LDL oxidadas en las que la fosforilcolina es el principal fosfolípido. Este complejo es posteriormente opsonizado por los macrófagos ⁽⁸⁸⁾.

Es producida en el hígado bajo control transcripcional de la IL-6 y forma parte de los mecanismos de la inmunidad innata. Otras citocinas como la IL-1 o el TNF- α también pueden estimular su síntesis hepática ⁽⁸⁸⁾. Sus

niveles séricos nos indican de forma inespecífica el nivel de inflamación del organismo.

Se ha visto que la PCR puede actuar directamente sobre las células endoteliales provocando una expresión de moléculas de adhesión ⁽⁷²⁾ y se piensa que puede tener un efecto directo sobre el desarrollo de la placa de ateroma ⁽⁸³⁾. En el estudio Róterdam se vio correlación entre la PCR y la severidad de la arterioesclerosis en varias localizaciones del árbol arterial ⁽⁸⁹⁾ así como con la formación de placa en el territorio carotideo ⁽⁹⁰⁾.

Cuando hablamos de hsPCR nos referimos a la técnica de medida de la proteína PCR con unas características de medida en concentraciones bajas que permite cumplir con los requisitos de imprecisión y sensibilidad marcados por la AHA ⁽⁶⁸⁾. Esta determinación nos ayudaría a detectar pequeñas variaciones de los niveles de inflamación en zonas de medida de PCR consideradas como normales desde el punto de vista de la infección.

La hsPCR indicaría el estado de inflamación crónica en que se encuentra el individuo que estaría implicado en el desarrollo de los fenómenos cardiovasculares.

En estudios prospectivos sobre mujeres y hombres aparentemente sanos ^(44,47,91) se ha asociado la hsPCR con la aparición de eventos cardiovasculares, tanto cardíacos como cerebrales. Danesh ⁽⁵⁵⁾ y colaboradores observaron una capacidad moderada de predicción de eventos coronarios en el estudio Reykjavik. De forma reciente el estudio JUPITER ⁽⁶⁷⁾ ha revelado el beneficio del tratamiento con rosuvastatina en pacientes con niveles de hsPCR ligeramente elevados. Asimismo se ha visto la asociación de los niveles de hsPCR con el pronóstico del ictus ⁽⁹²⁾ y con la mortalidad por causas cardíacas ⁽⁴⁵⁾.

1.6.2 IL-6

La IL-6 es un mediador inflamatorio que ocasiona la inducción de proteínas de fase aguda entre las que se encuentra IL-1, INF- γ y TNF- α . Es el mediador principal de la producción hepática de PCR y está implicada en el desarrollo de la fiebre. Favorece la respuesta inflamatoria Th1. Tiene propiedades procoagulantes ya que induce la síntesis de fibrinógeno por parte de los hepatocitos. Participa en una gran cantidad de procesos inmunes como rechazo de transplantes, defensa del huésped frente a infecciones, en procesos autoinmunes y en la respuesta ante injurias tisulares, como es el caso de los quemados ⁽⁹³⁾. Promueve la maduración de progenitores mieloides al estimular la producción de factores estimulantes de colonias hematopoyéticas ⁽⁷⁹⁾. Es una citocina con importantes propiedades proinflamatorias.

Es producida por los macrófagos y monocitos en respuesta a varios estímulos (antígenos, endotoxinas, complejos antígeno-anticuerpo, lectinas). Otros tipos celulares como las células endoteliales, linfocitos T y los fibroblastos también son capaces de secretarla.

Los factores de riesgo cardiovascular influyen sobre el estado inflamatorio. En la hipertensión arterial la angiotensina II puede inducir la secreción de IL-6 y se ha visto que los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina disminuyen los valores de IL-6⁽⁹⁴⁾, apoyando la idea de que el eje renina-angiotensina aldosterona participa en el proceso inflamatorio. El tejido adiposo ⁽³⁵⁾, sobre todo la grasa visceral, secreta IL-6 provocando un estado proinflamatorio y contribuye a la alteración lipídica y metabólica de los individuos obesos.

Se ha relacionado la IL-6 con el desarrollo de arterioesclerosis. Schieffer⁽⁹⁴⁾ encontró niveles altos de IL-6 en zonas de la placa donde más frecuentemente se produce la rotura, como es la intersección del endotelio sano con el endotelio dañado. Chapman⁽⁹⁰⁾, en un estudio sobre personas sanas, observó una asociación entre niveles de IL-6 con la

formación de placa aterosclerótica y adelgazamiento de la capa media e íntima de arterias carotídeas. Aunque este resultado se debilitaba cuando introducía en el modelo diversos factores de riesgo cardiovascular.

Se ha observado la relación entre niveles de IL-6 y la aparición posterior de infarto agudo de miocardio o ictus con independencia de la presencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos, en población sana, tanto hombres ⁽⁹³⁾ como mujeres ⁽⁴⁷⁾.

Asimismo, entre pacientes hospitalizados por angina inestable y que desarrollaron eventos, se han visto niveles de IL-6 al ingreso más altos que entre pacientes que no los tuvieron ⁽⁹⁵⁾.

En pacientes con ictus se ha comunicado ^(96,97) un aumento de los niveles de IL-6 después del episodio cerebrovascular agudo. Posiblemente por aumento de la secreción de IL-6 desde células sanguíneas ⁽⁹⁸⁾. También se ha asociado el aumento de la concentración de IL-6 plasmática con la mortalidad hospitalaria ⁽⁹⁹⁾ y con un peor desenlace clínico ^(100,101). Se ha observado una relación entre los niveles de IL-6 plasmáticos al ingreso y la extensión de la lesión ⁽¹⁰²⁾.

Existen autores que han estudiado el ritmo de liberación de la IL-6. Para Kim ⁽⁹⁶⁾, el valor más alto en sus pacientes con ictus se obtenía en las primeras 24 horas tras el evento. En el estudio de Ferrarese ⁽⁹⁸⁾ el pico de concentración estuvo en el cuarto día. Fassbender ⁽¹⁰²⁾ observó que el pico de aumento se producía a las 10 horas y las concentraciones permanecieron elevadas, con ligeras oscilaciones hasta el tercer día. Smith ⁽¹⁰⁰⁾ evaluó el pico de IL-6 entendiéndolo como el máximo valor alcanzado entre las primeras 24 horas y los 5-7 días de evolución. Perini ⁽¹⁰³⁾ registró que el aumento de IL-6 comenzaba a ser significativo en el primer día para los ictus de grandes vasos apareciendo un pico en el tercer día en el caso de los ictus de grandes vasos y en el quinto día en el caso de los ictus cardioembólicos.

En líquido cefalorraquídeo la IL-6 aumenta tras el ictus de forma precoz^(101,104). Se relaciona con el tamaño de la lesión⁽¹⁰⁴⁾ visto por el TC a los dos meses siendo los valores de IL-6 más altos en los pacientes que en controles. Los niveles en sangre de IL-6 podrían ser un reflejo del paso desde de esta citocina desde el espacio intratecal a la circulación. Por otra parte los niveles de IL-6 también pueden reflejar la síntesis de esta citocina desde células sanguíneas activadas, según indica Ferrarese⁽⁹⁸⁾ en su estudio, como parte de una respuesta inflamatoria general.

Además de la implicación de la IL-6 en los fenómenos inflamatorios que participan en el desarrollo de la arterioesclerosis^(37,100,105), se puede hablar de su participación en un estado proinflamatorio posterior al ictus⁽⁹⁸⁾.

1.6.3 IL-10

La IL-10 es una proteína de 35-40 kDa. Es secretada por células T Th2, monocitos, macrófagos, células B y por células Treg. Su aumento indicaría respuesta linfocítica Th2 antiinflamatoria. Actúa sobre los macrófagos disminuyendo la expresión de antígenos HLA-II⁽¹⁰⁶⁾. Inhibe la producción de citocinas sobre las células Th1 y macrófagos e impide la activación de las células Th1 por parte de los macrófagos⁽¹⁰⁷⁾. La IL-10 inhibe la síntesis de IL-6 y TNF- α por parte de los macrófagos y bloquea la liberación de ICAM-1 actuando sobre su regulación genética⁽⁸⁴⁾. La IL-10 dirige la respuesta inmune hacia un predominio humoral mediante el crecimiento, maduración y diferenciación de los linfocitos B⁽¹⁰⁸⁾.

Actúa sobre otras funciones de los macrófagos como la producción de intermediarios de oxígeno⁽³⁹⁾ y suprime la síntesis de metaloproteasas, estimulando la producción de los inhibidores de las metaloproteasas⁽¹⁰⁶⁾, por lo que favorece la estabilidad de la placa aterosclerótica⁽⁸⁴⁾.

La IL-10 presenta efectos estimuladores sobre la producción de antagonista del receptor de IL-1 (IL-1RA), una proteína antiinflamatoria, por parte de los monocitos. En presencia de citocinas como la interleucina

3 (IL-3) y la IL-4 inicia el crecimiento de mastocitos y dirige la proliferación de las células B hacia células productoras de anticuerpos.

Uno de los mecanismos propuestos de acción de la IL-10 en la modulación de la síntesis de citocinas es a través de la inhibición del factor de transcripción nuclear NF- κ B en los macrófagos y linfocitos T ⁽¹⁰⁶⁾.

La IL-10 ejercería una retroalimentación negativa y un papel regulador de la cascada inflamatoria, siendo muy importante el balance entre factores proinflamatorios y antiinflamatorios en la pared arterial, tanto en la génesis como en el desarrollo de la arteriosclerosis ^(59,106).

En sujetos normales, en un estado de “no inflamación”, existe una relación inversa entre la IL-6 y la IL-10, lo que indicaría un balance entre mediadores inflamatorios y mediadores no inflamatorios ⁽¹⁰³⁾. En diferentes estudios se ha observado que la alteración de este cociente a favor de las citocinas proinflamatorias se relacionaría con el infarto agudo de miocardio ⁽¹⁰⁹⁾ y con la aparición de eventos en el período hospitalario durante un seguimiento de un año ^(110,111). Se ha comunicado ⁽¹¹²⁾, asimismo, una asociación entre un cociente bajo entre citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias y la aparición de infección temprana tras el ictus.

En la enfermedad coronaria, se ha visto que niveles bajos de IL-10 están asociados a mayor inestabilidad clínica ^(106,113).

En el caso de la enfermedad cerebrovascular, bajas concentraciones de IL-10 se asocian con historia previa de ictus ⁽¹¹⁴⁾ y en el caso de pacientes con ictus, estos bajos niveles de IL-10 se asocian con una peor evolución ⁽⁸⁴⁾. Van Excel ⁽¹¹⁴⁾, en población añosa con historia de ictus o entre aquellas que en el seguimiento desarrollaron un episodio cardiovascular, registró una producción más baja de IL-10, desde células sanguíneas ante estímulo externo con lipopolisacarido. También Perini y Vila ^(84,103) obtienen valores sanguíneos de IL-10 más bajos en casos de ictus que en controles.

Sin embargo, en estos pacientes ⁽¹⁰⁸⁾, se ha detectado un aumento de células circulantes con capacidad aumentada de secreción de IL-10, fundamentalmente monocitos, indicando una participación de la modulación antiinflamatoria en el accidente cardiovascular

Estos valores bajos de IL-10 circulante pueden ser debidos, según Perini, a un consumo por parte de las diversas células implicadas en la respuesta ante el daño tisular. Entre ellas se encontrarían células del sistema nervioso central, macrófagos, monocitos y los linfocitos T, que son una diana fundamental en la modulación de la respuesta inmune.

1.6.4 Neopterina

La neopterina es una proteína de 253,2 kDa secretada por los macrófagos activados, presentes en la placa, ante citocinas producidas por los linfocitos, fundamentalmente INF- γ ⁽¹¹⁵⁾. In vivo es un indicador de activación celular inmune fundamentalmente de tipo Th1 ⁽¹¹⁶⁾ y en diversas condiciones clínicas, como infecciones ⁽¹¹⁷⁾ o tumores ⁽¹¹⁵⁾, indica activación de este tipo de inmunidad. Es de utilidad en seguimiento de transplantes, pacientes con cáncer cervical, tumores urológicos y en enfermedades autoinmunes causadas por micobacterias, protozoos y virus ⁽¹¹⁷⁾. Los niños y los ancianos, sobre todo a partir de 75 años, tienen niveles más elevados de neopterina ^(115, 116). También se ve afectada ^(115, 116) por el estado de la función renal y por el sexo, de forma que en condiciones normales, las mujeres tienen valores más altos de neopterina.

Es un derivado pirazo-pirimidínico ⁽¹¹⁸⁾ que participa en la modulación del estado redox intracelular a través de la estimulación de la óxido nítrico sintetasa. Como consecuencia de esta modificación del estado redox y a través del factor nuclear κ B promueve la expresión de genes proinflamatorios como la IL-1, IL-6, IL-8, INF- γ , TNF- α , MCP-1, ICAM-1, E-selectina y factor tisular. También actúa como cofactor en diversos procesos enzimáticos.

En estudios transversales poblacionales ⁽¹¹⁶⁾, los niveles de neopterin se asocian de forma independiente con la presencia de arterioesclerosis carotídea identificada por ultrasonografía, tanto en hombres como en mujeres. Se relaciona de forma independiente con la presencia de lesiones ateroscleróticas complejas en angiografía en pacientes con angina inestable ⁽¹¹⁹⁾. Se han registrado ⁽¹¹⁸⁾ niveles más altos de neopterin en mujeres con angina inestable que en mujeres con angina estable, siendo estos valores similares a los obtenidos en las mujeres que presentaron eventos cardiovasculares dentro del grupo de ángor estable. Se ha visto su aumento en pacientes con infarto agudo de miocardio ^(119,120) y en pacientes con ictus ⁽¹²¹⁾.

Sin embargo, no se ha visto relación entre el conteo de monocitos circulantes con las cifras de neopterin tanto en pacientes con ictus ⁽¹²¹⁾, como en angina inestable ⁽¹¹⁹⁾ o en mujeres con angina ⁽¹¹⁸⁾.

Estos datos sugieren que la neopterin puede ser un marcador de activación celular inmune en placas ateroscleróticas y por lo tanto de vulnerabilidad, participando en la progresión de la enfermedad isquémica ⁽¹²⁰⁾.

1.6.5 ICAM-1

ICAM-1 es una glicoproteína de cadena sencilla que pertenece a la superfamilia de los genes de las inmunoglobulinas ⁽¹²²⁾. Puede ser expresada en muchas células, como células endoteliales vasculares, células epiteliales, células tímicas, fibroblastos y en células de origen hematopoyético. Entre estas últimas estarían los macrófagos y las células B germinales.

Se produce suprarregulación de ICAM-1 en varias patologías como son: alergias, enfermedades autoinmunes, melanoma, desordenes linfoproliferativos, malaria, HIV, hepatitis B y en el rechazo de trasplantes.

La expresión de la molécula ICAM-1 por parte de las células endoteliales aumenta ante la presencia de estímulos agresivos para el endotelio ⁽³⁷⁾. La existencia de un estado inflamatorio provoca liberación de citocinas

proinflamatorias que van a favorecer esta expresión. En el endotelio no estimulado la ICAM-1 se expresa en cantidades ligeras pero su expresión aumenta ante citocinas proinflamatorias como son la IL-1 y el INF- γ . Incluso se ha visto, que tras adición de PCR a diferentes dosis ⁽⁷⁷⁾, aumenta su expresión en células de cultivo (células endoteliales arteriales y venosas umbilicales humanas).

La molécula ICAM-1 media la unión de los leucocitos a las células endoteliales y dirige el paso hacia el interior de la pared del vaso. Puede tener un importante papel en el inicio de la arterioesclerosis ^(37, 123,124).

Funciona como conector de la membrana ⁽¹²⁴⁾ con el citoesqueleto de actina de las células endoteliales, lo que va a regular la forma de la célula endotelial y su capacidad de adhesión. La ICAM-1 interacciona con las integrinas de la superficie celular de los leucocitos. En el momento en que la ICAM-1 se une a este ligando, se va a producir un reordenamiento del citoesqueleto cortical de la célula endotelial favoreciendo el anclaje del leucocito. Todas las moléculas de adhesión endotelial, unidas o no unidas, van a confluir en zonas de membrana que se denominan plataformas de adhesión, incorporándose a dominios de otras pequeñas proteínas transmembrana como son las tetraspasinas.

Las moléculas de adhesión están implicadas en fenómenos cardiovasculares que cursan con inflamación ⁽¹²⁴⁾. Los niveles de ICAM-1 ⁽¹²⁵⁾ parecen ser más altos entre personas de raza blanca que en personas de raza negra y entre mujeres. Asimismo las concentraciones se elevan con la edad ^(123,125,126,127) y con la presencia de factores de riesgo ⁽¹²⁸⁾: hipertensión, hábito tabáquico, consumo de alcohol, la presencia de diabetes y concentraciones elevadas de triglicéridos y fibrinógeno.

En las lesiones ateroscleróticas se observa un aumento de su expresión. Por inmunofluorescencia se ha detectado un aumento de la expresión de ICAM-1 en aquellas muestras de endarterectomía que provenían de

pacientes con síntomas de ictus o AIT ⁽¹²⁹⁾. En una muestra del estudio poblacional Rotterdam en personas de más de 55 años ⁽⁸⁹⁾ también se ha observado una relación entre los niveles de ICAM-1 y la existencia de placas ateroscleróticas carotídeas.

Asimismo en estudios prospectivos ^(47,53,125) sobre población aparentemente sana se ha visto su relación con la incidencia de enfermedad coronaria independientemente de la presencia de factores de riesgo. Ridker ⁽⁵³⁾, en un estudio de casos y controles obtenidos del Physician's Health Study, observó una relación entre ICAM-1 y el futuro desarrollo de enfermedad arterial coronaria incluso después del ajuste por factores de riesgo y por otros marcadores de inflamación como es la PCR. Otros autores ⁽¹²⁶⁾, sin embargo observan una asociación débil.

Entre pacientes con angina inestable ⁽¹³⁰⁾ que desarrollaron infarto agudo de miocardio o muerte por causas cardíacas se han observado valores más elevados de ICAM-1 que entre pacientes con angina inestable que no desarrollaron esos puntos finales.

En pacientes con enfermedad aterosclerótica de grandes y pequeños vasos ⁽¹³¹⁾ se han encontrado niveles elevados de ICAM-1. Entre pacientes con enfermedad arterial coronaria ⁽¹³²⁾ los niveles de ICAM-1 están asociados con el desarrollo futuro de ictus independientemente de otros factores de riesgo cerebrovascular tradicionales.

Después de un episodio de ictus ^(128,131) los niveles de ICAM-1 aumentan.

La presencia de niveles aumentados de ICAM-1 circulante indicaría disfunción y activación inflamatoria de las células endoteliales ^(122, 130, 131) y podrían estar involucrados en la patogénesis del ictus ⁽¹³³⁾.

1.7 ARTERIOSCLEROSIS E ICTUS. EVIDENCIAS CLÍNICAS DE LA PARTICIPACIÓN DE LA INFLAMACIÓN EN EL ICTUS (ISQUÉMICO)

1.7.1 Inflamación en la fisiopatología de la arterioesclerosis cerebral

Todo lo anteriormente dicho de las fases de la arterioesclerosis es aplicable a las arterias que irrigan el cerebro. La arteriosclerosis, como ya hemos dicho antes, tiene preferencias por determinadas arterias de mediano y gran tamaño. Van a presentar las mismas lesiones histopatológicas que las observadas en la arterioesclerosis del resto del cuerpo. Se van a localizar en zonas de similares características, sometidas a requerimientos y sobrecargas hemodinámicas, con presencia de turbulencia en el flujo (bifurcaciones, ramas, curvaturas). Junto a las arterias coronarias, arterias abdominales y arterias de miembros inferiores aparece otra localización típica, las arterias carótidas y la arteria basilar. En localización intracraneal es también típica su aparición en el sífon carotídeo, en el origen de la arteria cerebral media y en la arteria basilar. De hecho, el grado de afectación de las arterias carótideas es buen predictor de afectación ateromatosa del paciente ⁽⁴³⁾. En las lesiones se repite el depósito lipídico y el infiltrado celular inflamatorio, fundamentalmente a cargo de macrófagos y linfocitos T, es constante ⁽⁴³⁾.

Existe un gran interés en el estudio de la participación de la inflamación en la etiopatogenia del ictus y en definir el comportamiento de los procesos de inflamación en el accidente cerebrovascular. De forma específica, en el 2003 se formó un grupo de trabajo ⁽⁸⁸⁾ para examinar el comportamiento de la PCR en la enfermedad cerebrovascular y en pacientes con ictus. Desde este grupo se anima al estudio específico de los marcadores de inflamación en esta enfermedad.

Existen estudios ^(62, 65, 129) en donde se investiga la posible relación entre prevención primaria y secundaria del ictus y los marcadores inflamatorios. De igual forma que en la arterioesclerosis del resto del organismo el

interés que subyace, aparte del mejor conocimiento de los mecanismos implicados en el desarrollo de la enfermedad, es el de encontrar una posible diana terapéutica ^(43, 61) y conseguir una identificación de pacientes con una tendencia a las complicaciones y una peor evolución para poder tomar medidas de prevención secundaria ⁽⁶²⁾.

1.7.2 Papel de marcadores inflamatorios en prevención primaria

El uso de los marcadores de inflamación se ha visto asociado con la incidencia de eventos cardiovasculares, entre ellos el ictus ^(44, 47). En un estudio prospectivo de una cohorte del Framingham ⁽¹³⁴⁾ se observa que valores elevados de PCR muestran una tendencia a predecir futuros eventos de ictus. Después del ajuste por factores de riesgo, esta asociación sólo permaneció para las mujeres. Concluyó que la adición de un nivel de PCR en el cuartil superior, al perfil de factores de riesgo del modelo Framingham, podría ayudar a la predicción de accidente cerebrovascular.

Elkins en 2006 ⁽⁶²⁾ realiza una revisión bibliográfica de la utilidad de los marcadores de inflamación en prevención primaria y secundaria del ictus. Recoge resultados significativos de la determinación de PCR como marcador inflamatorio que parece tener relación con la aparición de primer episodio de ictus sobre población aparentemente sana, de mediana edad y también entre ancianos con un seguimiento de hasta 10-15 años.

1.7.3 Papel de marcadores inflamatorios en prevención secundaria

En la revisión que realiza Elkins ⁽⁶²⁾ observa significación pronóstica de los marcadores inflamatorios para la predicción de futuros episodios después de un primer evento cardiovascular. Arenillas ⁽¹³⁵⁾ observó que entre 71 pacientes que sufrieron accidente cerebrovascular, aquellos con hsPCR en el quintil superior tenían más riesgo de ictus o nuevo accidente cerebrovascular. Di Napoli y colaboradores han estudiado la relación

entre desenlace del ictus y niveles de marcadores inflamatorios, prestando atención a la PCR y al fibrinógeno ⁽⁴⁶⁾. Han observado que existe una asociación significativa entre la PCR, como marcador inflamatorio y el desenlace a un año. Asimismo la adición de la PCR al modelo que incluía variables clínicas mejoraba el área bajo la curva ROC ⁽⁹²⁾. En el estudio de las determinaciones seriadas de la medida de PCR vieron que la determinación de la PCR al momento de alta ofrecía los mejores resultados. De forma similar un valor de PCR alto está asociado con nuevo evento cardiovascular en el primer año ⁽⁴⁶⁾. Según otros autores, la medida de PCR obtenida dentro de las primeras 24 horas estaría en relación con una evolución clínica desfavorable ⁽¹³⁶⁾. También los niveles de IL-6 elevados al ingreso de pacientes con ictus es un predictor independiente de empeoramiento dentro de las primeras 24 horas tras el episodio de ictus ⁽¹⁰¹⁾.

En un estudio sobre pacientes con ictus, Di Napoli ^(65, 76) observó una asociación entre las cifras de tensión arterial, sobre todo de la cifra de tensión arterial sistólica, con los niveles en sangre de marcadores de inflamación. Propone que el aumento de tensión arterial actuaría sobre la pared vascular, provocando un aumento de moléculas de adhesión y citocinas que elevaría el estado inflamatorio de base de los pacientes.

En el seguimiento de pacientes con enfermedad coronaria los valores de ICAM-1 podrían identificar pacientes que sufrirían un ictus en el futuro ⁽¹³²⁾.

La mayoría de los estudios muestran un incremento de riesgo de muerte o nuevo evento cardiovascular con el incremento de los niveles de PCR después del ajuste para factores de riesgo cardiovascular y severidad del ictus ⁽⁸⁸⁾.

2. HIPÓTESIS

En una población con ictus, la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsPCR) es un factor independiente de mortalidad a 90 días.

2.1 OBJETIVO PRIMARIO

Determinar la hsPCR al ingreso en una población ingresada por ictus en el Hospital Don Benito-Villanueva y realizar un seguimiento de 90 días.

2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

1-Investigar el comportamiento de biomarcadores ligados a la inflamación en el ictus de nuestra área sanitaria, expresado por cinco mediadores representativos de diversas facetas del mecanismo inflamatorio: hsPCR, IL-6, IL-10, neopterinina e ICAM-1.

2-Analizar el comportamiento de estos cinco marcadores de inflamación en el desarrollo de mortalidad y morbimortalidad de pacientes afectados de ictus.

3-Determinar las características, factores de riesgo cardiovasculares y antecedentes personales de los pacientes de ictus de nuestra área sanitaria.

4-Contrastar los resultados de datos demográficos, de factores de riesgo cardiovascular y de biomarcadores de inflamación obtenidos en el estudio MINA con los obtenidos en el subgrupo de Don Benito-Villanueva del estudio SIESTA.

3. MATERIAL Y METODOS

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Tipo de estudio: Observacional, descriptivo y prospectivo.

3.2 DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Se recogieron datos de pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Don Benito –Villanueva durante el período comprendido entre Mayo del 2004 y Abril del 2006 con diagnóstico de ictus que formaron parte del estudio MINA (**M**arcadores de **I**nflamación y **N**ecrosis en el **A**ccidente cerebrovascular agudo). Los objetivos del estudio MINA fueron determinar el valor de la elevación de marcadores de necrosis miocárdica y el estudio del componente inflamatorio en pacientes ingresados en el Hospital Don Benito-Villanueva con diagnóstico de accidente cerebrovascular agudo. Esta tesis se va a centrar en el estudio de los marcadores de inflamación en estos pacientes diagnosticados de ictus y su relación con la morbimortalidad precoz y a los tres meses.

El diagnóstico inicial de presunción se realizó en un primer momento por parte de los médicos del Servicio de Urgencias. Los pacientes fueron reevaluados al día siguiente por médicos del Servicio de Medicina Interna que revisaron las historias clínicas y a la vista de los resultados de las exploraciones complementarias, decidieron de forma definitiva el diagnóstico y comprobaron que los pacientes reunían los criterios de inclusión en el estudio.

Debido a las necesidades de procesamiento de las muestras en el laboratorio, el reclutamiento de los pacientes fue limitado de lunes a jueves y fuera del período de descanso vacacional de las personas implicadas en este proceso inicial de identificación de pacientes y tratamiento de muestras.

Todos los pacientes o familiares, según la condición clínica del mismo, aceptaron su participación voluntaria en esta investigación mediante la firma de un consentimiento informado.

Asimismo se les informó de que se llevaría a cabo un control telefónico de su estado de salud a los tres meses.

Una vez firmado el consentimiento de participación voluntaria (Anexo 7.1) se ingresaba al enfermo en el estudio y sus datos entraban a formar parte de la base de datos.

En todo momento se guardó la confidencialidad de la identidad de los participantes. Las muestras de sangre quedaron identificadas por un número secuencial que correspondía con el número identificativo del paciente. Este número identificativo es el que va a constar en la base de datos del estudio. Existe un segundo registro, sólo en poder de los investigadores principales, en el que constan los datos de los enfermos y del número identificativo de participación en el estudio.

El estudio MINA fue aprobado por el Comité de Ética de Badajoz (Anexo 7.2).

3.3 DEFINICIÓN DE ICTUS

Como **criterio de definición del ictus** se usó ⁽⁸⁾ “rápido desarrollo de signos clínicos o síntomas de alteración focal o global del funcionamiento de una o varias partes del encéfalo de más de 24 horas de duración, de rápido desarrollo y que en ocasiones puede ocasionar la muerte sin otra causa aparente de lesión vascular”.

3.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE PACIENTES

-Pacientes con ictus de más de 24 horas de evolución en las 36 horas previas a su admisión en el Servicio de Urgencias del Hospital Don

Benito-Villanueva y que hubiesen aceptado su inclusión en el estudio y cumplimentado el consentimiento informado.

-Edades comprendidas entre los 18 y los 90 años.

3.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DE PACIENTES

Se excluyeron los pacientes con afectación vascular periférica, enfermedades autoinmunes, patología tumoral concomitante, infección aguda severa, enfermedad severa que afecte al pronóstico vital, inmunodeficiencias severas, insuficiencia hepática grave o fallo renal grave.

3.6 CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

Se estimó mediante estudios previos, sobre datos de 10 años de ictus ingresados en nuestro hospital, una mortalidad a 90 días entre los pacientes expuestos (hsPCR mayor que la mediana) del 18%, frente al 11% en los pacientes no expuestos (hsPCR menor que la mediana). Con un error α menor del 5% y una potencia del 70%, calculamos que el tamaño muestral debería ser de 104 sujetos.

3.7 CARACTERÍSTICAS GEOGRÁFICAS DEL ÁREA SANITARIA Y DEL HOSPITAL COMARCAL DON BENITO-VILLANUEVA

El Área Sanitaria del Hospital Don Benito-Villanueva está situada al Este de la provincia de Badajoz ocupando una superficie de 6.964 kilómetros cuadrados, con una población de 141.337 habitantes. Presenta una densidad de población de 20,3 habitantes por kilómetro cuadrado. El Área Sanitaria de Don Benito-Villanueva ofrece una de las proporciones de personas mayores más altas de Extremadura. Un 15,38% de la población tiene de 65 a 79 años y un 5,54% tiene más de 79 años ⁽²³⁾.

Un gran número de estos habitantes se localiza en las dos poblaciones de mayor tamaño, Don Benito y Villanueva de la Serena, que recogen entre

las dos a 59.858 habitantes, pudiéndose considerar como poblaciones de entorno urbano. La distancia entre ambas poblaciones es de 5 kilómetros. El Hospital está situado de forma equidistante entre ambas poblaciones. Tiene 282 camas siendo ocho de ellas de cuidados intensivos.

3.8 VARIABLES EVALUADAS

3.8.1 Variables de estudio

3.8.1.1 Variables generales

Se recogieron los datos demográficos de los pacientes, nombre y dirección así como el número de teléfono, necesario para la realización del seguimiento. Se registraron los datos de edad y sexo.

3.8.1.2 Factores de riesgo cardiovascular

Como factores de riesgo cardiovascular se registraron la existencia de hipertensión arterial, datos de dislipemia, diabetes, consumo de alcohol, hábito tabáquico y obesidad.

Se clasificó como **hipertenso** en el caso de que el paciente aportara este diagnóstico por cualquier informe o referencia médica y/o estuviese recibiendo tratamiento con fármacos antihipertensivos.

La existencia de **dislipemia** se registró en función de que, igualmente, existiese un diagnóstico previo realizado por un médico con anterioridad al proceso agudo cerebrovascular, con independencia de que el paciente recibiese o no tratamiento para el control de lípidos en sangre. Asimismo se registró dislipemia si el paciente estaba recibiendo tratamiento con estatinas, resinas o fibratos o si en analíticas anteriores apareciesen datos de cifras de colesterol total superiores a 240 mg/dl, colesterol-LDL superiores a 160 mg/dl, colesterol-HDL \leq 40 mg/dl o de triglicéridos superiores a 200 mg/dl ^(32,137).

Se registró **diabetes** en el caso de que el paciente aportara este diagnóstico por cualquier informe o referencia médica y/o estuviese recibiendo tratamiento con hipoglucemiantes orales y/o insulina. Asimismo se registró diabetes en el caso de que existiese en su historia alguna analítica previa de glucemias superior a 126 mg/dl sin tratamiento esteroideo concomitante o cuando durante su ingreso requiriese tratamiento con insulina ⁽¹³⁸⁾.

El término **consumo de alcohol** hace referencia a un consumo excesivo de alcohol al cabo de un día, entendido como más de una unidad de alcohol (8-10 g. alcohol) al día.

Para considerar **hábito tabáquico** se preguntó acerca del consumo de cualquier forma de tabaco en los meses previos al episodio cerebrovascular.

La variable **obesidad** se definió cuando el IMC fue igual o superior a 30 Kg/m². El cálculo del IMC se realizó a partir de las variables peso y talla mediante la fórmula peso/altura en metros al cuadrado ⁽¹³⁸⁾.

3.8.1.3 Antecedentes personales de enfermedad vascular

Como antecedentes personales de enfermedad vascular se recogieron datos de historia previa de infarto agudo de miocardio, angina de pecho, accidente cerebrovascular agudo, tanto ictus como AIT, claudicación intermitente y una miscelánea de antecedentes cardiovasculares entre los que se incluían historia previa de cirugía de revascularización miocárdica (by-pass), de angioplastia o la presencia de otras cardiopatías. Se registró la existencia de fibrilación auricular cuando así lo reflejase el electrocardiograma realizado al ingreso del paciente.

El **antecedente de infarto agudo de miocardio** fue recogido cuando el paciente tenía reflejado en la historia clínica del hospital, ingreso hospitalario con diagnóstico de infarto agudo de miocardio. También se consideró como infarto agudo de miocardio la referencia por parte del

paciente de un episodio anterior de infarto agudo de miocardio, aunque no estuviese recogido en la historia clínica de nuestro hospital, junto a ondas Q patológicas en dos o más derivaciones contiguas.

El dato de **antecedente de angina de pecho o ángor** se registró cuando el paciente tuviera reflejado en la historia clínica antecedente previo de angina de pecho. También se anotó este antecedente en el caso de que el paciente informase de episodio anterior de dolor opresivo retroesternal, irradiado o no, a mandíbula, hombros y brazos, que aparecía con el esfuerzo, emociones, frío o coito y que desaparecía con el reposo y/o con la administración de nitritos sublinguales.

Dentro de los **antecedentes de accidentes cerebrovasculares** previos se incluyeron los accidentes cerebrovasculares anteriores referidos por el enfermo o los familiares, constaran o no en la historia clínica en este hospital así como los AIT entendidos como breves episodios de pérdida focal de la función cerebral con una duración menor de 24 horas, sin que dejaran déficit persistente.

Como **antecedente de claudicación intermitente** se consideró la existencia previa de entorpecimiento, debilidad y rigidez dolorosa de un miembro inferior tras la marcha, que desaparece con el reposo, debido a alteraciones en las arterias que irrigan ese miembro.

De la misma forma se recogieron como **otros antecedentes cardiovasculares** la historia previa de cirugía de by-pass, de angioplastia y la presencia de otras cardiopatías.

Se diagnosticó **fibrilación auricular** como la ausencia de ondas P antes del complejo QRS siendo sustituidas por ondas f en el electrocardiograma de ingreso.

Con todos estos datos de antecedentes cardiovasculares se elaboró una variable combinada que se denominó **cualquier antecedente**

cardiovascular. Esta nueva variable incluyó antecedentes de infarto de miocardio, antecedentes de angina de pecho, antecedente de claudicación intermitente, antecedente de accidente cerebrovascular previo (AIT o ictus), fibrilación auricular y el apartado de otros antecedentes cardiovasculares (by-pass, angioplastia, otras cardiopatías).

3.8.1.4 Tratamientos farmacológicos

Se recogieron datos acerca de la toma de medicamentos anticoagulantes y antiagregantes.

3.8.1.5 Exploración clínica

Dentro de la exploración física se recogió el peso y la talla. El peso se expresó en kilogramos y la talla se expresó en metros. Ambos se determinaron con el paciente descalzo y en ropa interior.

Asimismo se recogieron las constantes de presión arterial sistólica y diastólica, frecuencia cardíaca y temperatura.

3.8.1.6 ECG

Se realizó un electrocardiograma en el momento del ingreso de donde se extrajeron datos acerca de la frecuencia cardíaca, tipo de ritmo y alteraciones de la conducción intraventricular y signos de isquemia, lesión o necrosis miocárdica. Estos últimos se consideraron frente a la presencia de ondas T invertidas simétricas o infradesnivel o supradesnivel del segmento ST mayor de 1 mm o la presencia de ondas Q con duración mayor de 0,04 seg en al menos dos derivaciones consecutivas en ambos casos.

Las posibles opciones de la variable **tipo de ritmo** fueron ritmo sinusal o fibrilación auricular

3.8.1.7 Radiología

Siguiendo la práctica habitual de manejo del enfermo con accidente cerebrovascular agudo se realizó un examen neuroradiológico por

tomografía computerizada (**TC**) en el momento del ingreso. La TC ayuda a identificar la naturaleza de las lesiones que afecta al parénquima cerebral y orienta en el diagnóstico del origen vascular de las mismas. En los **ictus isquémicos** establecidos la imagen es hipodensa y afecta a un territorio cerebral ⁽⁹⁾. Las lesiones de alta densidad (hiperdensas), ocupantes de espacio y redondeadas corresponden a imágenes **de ictus hemorrágicos** recientes. En el caso de los **ictus lacunares** se evidenciaban imágenes hipodensas de pequeños infartos. Estos tres tipos de alteraciones se registraron como patológicos ⁽⁹⁾.

Se recogieron los datos de la tomografía como TC patológico o TC normal.

Según los datos que el diagnóstico por imagen proporcionase, se estableció una variable “tipo de ictus” con tres posibles valores: Ictus isquémico, ictus hemorrágico e ictus lacunar haciendo referencia a la fisiopatología del episodio cerebrovascular.

3.8.1.8 Valoración del déficit

Como instrumento de evaluación del déficit global del ictus en el momento inicial del ingreso se usó la **Scandinavian Stroke Scale**. Esta escala consta de nueve ítems que evalúan el nivel de conciencia, la orientación, los pares craneales, el balance motor y el lenguaje. La puntuación total máxima, que indica normalidad, es de 46 puntos ^(9,139). La valoración de la marcha puede aportar 12 puntos más en el caso de que el paciente pueda deambular. Los resultados de esta escala también se recogieron en la base de datos.

3.8.1.9 Evolución de los pacientes

Se recogieron las complicaciones mayores del paciente durante su internamiento. Se definen como tales el infarto agudo de miocardio, la recidiva del ictus, el estado de coma o un proceso infeccioso.

También se recogieron las secuelas al alta así como la mortalidad.

En el seguimiento telefónico se interrogó acerca de la situación del paciente y su supervivencia.

3.8.2 Variables de resultado

Se han considerado dos variables dependientes, una de ellas como variable de resultado principal y otra como variable de resultado secundaria.

La **variable de resultado principal** fue la **mortalidad total** entendiendo como tal el fallecimiento, por cualquier causa, de los pacientes durante el período transcurrido entre el ingreso en el estudio y la finalización del seguimiento a los tres meses.

Como **variable de resultado secundaria** se consideró la **morbimortalidad global** obtenida mediante la combinación del fallecimiento de los pacientes en cualquier momento del estudio con la presencia de secuelas al alta y durante el período de seguimiento del estudio.

3.9 OBTENCIÓN DE MUESTRAS, PROCESAMIENTO Y ALMACENAJE

3.9.1 Extracción de muestras

Una vez que el paciente o los familiares hubiesen entendido y firmado el consentimiento informado, se practicó a los pacientes, en estado de ayunas, una extracción matutina de siete tubos de EDTA K3 (con ácido etilendiaminotetraacético tripotásico como anticoagulante) de 3 ml de vacío y de cuatro tubos de suero de 5 ml de vacío.

A esta extracción se le consideró extracción del momento de ingreso. Posteriormente, el día del alta o a la semana se realizó a estos pacientes otra nueva extracción que se consideró extracción del momento de alta.

En cada momento de extracción se obtuvieron cuatro tubos de suero de 5 ml con gel separador y siete tubos de EDTA K3 de 3 ml. De todos

éstos, un tubo de suero con gel separador y un tubo de EDTA K3 siguieron la vía normal de llegada al laboratorio y fueron destinados a la realización de la analítica general que fuera necesaria para el manejo del paciente. Estas determinaciones se realizaron en el laboratorio de rutina del Hospital Don Benito-Villanueva. Los restantes tubos, tres tubos de suero de 5 ml con gel separador y seis tubos de EDTA K3 de 3 ml fueron destinados a obtener muestras para el estudio de marcadores inflamatorios, siendo procesados de forma especial a su llegada al laboratorio.

Para la extracción de las muestras de los pacientes se usaron tubos de recogida de muestras de la casa comercial VACUETTE®. Los tubos de recogida de sangre de VACUETTE® son tubos transparentes fabricados con polietileno tereftalato (PET). Este material es una formulación especial de plástico que presenta una estabilidad y una gran resistencia frente a sustancias químicas y frente a roturas.

Los tubos para la obtención de suero contienen un gel que, inicialmente, está situado en la parte inferior del tubo. La gravedad específica de este material se sitúa entre la gravedad específica del coagulo de sangre y la gravedad específica del suero. Gracias a esta característica, durante la centrifugación el gel se posiciona entre el coagulo de sangre y el suero, formando una barrera que separa el suero de la fibrina y las células.

Los tubos de VACUETTE® con EDTA K3 que se usaron en la recogida de las muestras tenían como anticoagulante EDTA K3 recubriendo el interior del tubo. El EDTA es un quelante del calcio que, al contacto con la sangre, va a unir a los iones de calcio provocando un bloqueo de la cascada de la coagulación, pudiéndose obtener tras la centrifugación plasma de los pacientes.

3.9.2 Condiciones de procesamiento de las muestras destinadas al estudio

Los tubos de muestras destinados a la obtención de alícuotas para el estudio de marcadores inflamatorios fueron tratados de forma especial, de manera que a su llegada al laboratorio se procedió a su procesamiento rápidamente.

Inmediatamente tras la extracción, los tubos de EDTA se invirtieron suavemente varias veces para conseguir la mezcla de la sangre con el anticoagulante y se dejaron reposar 5-10 minutos.

Los tubos con gel separador se dejaron reposar un mínimo de 30 minutos para conseguir la adecuada retracción del coágulo.

Transcurridos estos tiempos se procedió a la centrifugación a 3000 rpm durante 10 minutos.

Del total de seis tubos de EDTA extraídos en cada paciente se realizaron 6 alícuotas de plasma EDTA. Del total de los tres tubos de suero con gel separador se realizaron 6 alícuotas de suero.

3.9.3 Almacenaje y registro de las muestras

Las alícuotas destinadas al estudio recibieron un número de identificación de laboratorio totalmente independiente del que se proporcionó a las muestras de los pacientes en el laboratorio de rutina, de manera que a partir de este momento las muestras no reflejaron ningún dato clínico del paciente.

Existía sólo en manos de los investigadores principales un archivo independiente en el que se relacionaban las muestras del estudio con los pacientes y sus características clínicas.

Se desarrolló un sistema de registro de llegada de alícuotas y de la posición que estas tendrían en las cajas de almacenaje. Estas alícuotas

destinadas al estudio de marcadores de inflamación se almacenaron en un congelador de -20°C destinado exclusivamente a este fin.

Se descongelaron cuatro alícuotas de suero de cada paciente para la determinación de todos los marcadores de inflamación.

3.10 DATOS DE LABORATORIO

3.10.1 Determinaciones rutinarias de laboratorio

Se recogieron en el momento de ingreso datos de la cifra del recuento total de leucocitos, neutrófilos, linfocitos, monocitos y de hematíes. Se recogieron asimismo las cifras de hemoglobina, hematocrito y la velocidad de sedimentación globular, además de los niveles de glucemia, albúmina y troponina I.

3.10.1.1 Recuento de leucocitos, neutrófilos, linfocitos, monocitos, hematíes, hemoglobina y hematocrito

Estas medidas fueron ofrecidas por el contador hematológico Sysmex XE-2100 de Roche Diagnostics en un informe conjunto. Los resultados se volcaron al Sistema Informático del Laboratorio que ofreció estos resultados en el informe analítico de rutina de los pacientes.

Este instrumento realiza análisis hematológicos usando el método de detección RF/DC, la detección DC (enfoque dinámico), la citometría de flujo con un láser semiconductor y la cuantificación de la hemoglobina mediante el método del lauril sulfato sódico.

El método de detección RF/DC detecta el tamaño de las células sanguíneas por los cambios producidos en una corriente continua (DC). Los cambios en la corriente de radiofrecuencias (RF) proporcionan información acerca del tamaño del núcleo y de características del interior de las células. La muestra de sangre aspirada es diluida de forma precisa

y concreta por el analizador. A continuación atraviesa un pequeño agujero denominado "apertura" en donde se encuentran situados los electrodos. Entre ellos fluye corriente continua y corriente de radiofrecuencias. Cuando las células atraviesan la apertura ocasionan cambios en estas dos corrientes generando impulsos eléctricos. Analizando la distribución de estos pulsos, el aparato genera los datos de los contajes de las células sanguíneas

La citometría de flujo es usada para analizar características físicas y químicas de las células. La muestra de sangre es aspirada y diluida. Entonces sufre un proceso de enfoque hidrodinámico que permite que las células se posicionen en hilera para atravesar la celda de flujo. Esta celda es atravesada por un rayo láser semiconductor que sufre dispersión de la luz en varias direcciones. La luz dispersada hacia delante va a ofrecer información acerca del tamaño de la célula sanguínea y la luz dispersada lateralmente proporciona información del interior celular.

De forma simultánea, la muestra de sangre es teñida con tinción fluorescente, recogándose la luz fluorescente emitida por las células.

El contador, con la información obtenida por estos dos métodos, ofrece el recuento diferencial de leucocitos.

La medición de la hemoglobina se realiza por el método del lauril sulfato sódico, que evita la creación de residuos tóxicos que antes se producían con los métodos basados en el cianuro. La muestra de sangre es diluida por el aparato, el cual agrega el reactivo que va reaccionar con la hemoglobina liberada después de la lisis de los hematíes. La hemoglobina se transforma rápidamente en SLS-hemoglobina. Se mide la absorción de la luz emitida a 555 nm por espectrofotometría.

La medida del hematocrito es ofrecida por el contador hematológico Sysmex XE-2100 como un cálculo a partir del recuento de eritrocitos y del volumen corpuscular medio (MCV). Se expresa como el porcentaje del volumen de hematíes respecto al de la sangre total.

3.10.1.2 Velocidad de sedimentación globular

Estas mediciones fueron realizadas en un sistema automatizado de medida de la sedimentación globular VES-MATIC 60 suministrado por Menarini Diagnostics como parte de las determinaciones de rutina realizadas a estos pacientes. Este sistema automatizado utiliza la lectura por rayos infrarrojos de la columna de hematíes producida en las muestras de estos pacientes

3.10.1.3 Glucosa

Las determinaciones de glucosa en suero de los pacientes se realizaron en un sistema automatizado Modular Analytics PPP de Roche/Hitachi desde muestras destinadas al laboratorio de rutina, obtenidas de los pacientes como parte de su proceso asistencial.

Se usaron reactivos, calibradores y controles de la casa comercial ROCHE siguiendo las instrucciones del fabricante.

El método empleado fue el de la glucosa hexoquinasa. Este método se basa en la acción de la enzima hexoquinasa sobre la glucosa de la muestra, que en presencia de iones de magnesio y de trifosfato de adenosina (ATP), produce glucosa -6-fosfato.

En una segunda reacción la enzima glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, en presencia de la coenzima fosfato de dinucleótido de nicotinamida y de adenina (NADP), oxida la glucosa-6-fosfato a gluconato-6-fosfato. Como consecuencia se produce el paso de la coenzima a la forma reducida, NADPH, que se mide fotométricamente y es directamente proporcional a la cantidad de glucosa presente en la muestra.

Los valores de referencia son: 70-110 mg/dl

3.10.1.4 Albúmina

Las determinaciones de albúmina en suero de los pacientes se realizaron en un sistema automatizado Modular Analytics PPP de Roche/Hitachi

desde muestras destinadas al laboratorio de rutina, obtenidas de los pacientes como parte de su proceso asistencial.

Se usaron reactivos, calibradores y controles de la casa comercial ROCHE siguiendo las instrucciones del fabricante.

El método empleado fue el de verde de bromocresol (BCG). En un medio de pH 4,1 de acidez, la albúmina presente en la muestra de suero reacciona con el colorante aniónico verde de bromocresol para formar un complejo azul-verdoso. El desarrollo de color se mide fotométricamente y es proporcional a la concentración de albúmina en la muestra.

Los valores de referencia son: 3,5-5,1 g/dl.

3.10.1.5 Troponina I

Las determinaciones de troponina I en suero de los pacientes se realizaron en un sistema de química clínica Dimensión RXL de Siemens Diagnostics desde muestras destinadas al laboratorio de rutina, obtenidas de los pacientes como parte de su proceso asistencial.

Se usaron reactivos, calibradores y controles de la casa comercial Siemens Diagnostics siguiendo las instrucciones del fabricante.

El método empleado fue de enzimoimmunoensayo de una etapa, tipo "sándwich". La muestra se incubaba con partículas de dióxido de cromo recubiertas con anticuerpos monoclonales específicos contra la molécula de troponina-I cardíaca y con reactivo de conjugado (fosfatasa alcalina unida a anticuerpos monoclonales específicos contra troponina-I cardíaca). Se forma un "sándwich" partícula/troponina-I cardíaca/conjugado. El conjugado no ligado se retira mediante separación magnética y lavado. Tras la adición de sustrato se va a producir un desarrollo final de producto coloreado que es proporcional a la concentración de troponina-I presente en la muestra del paciente.

Valores de referencia: según el fabricante, el 97,5% de una población aparentemente sana presenta valores de cTnI menor o igual que 0,05. En

nuestro laboratorio siguiendo las recomendaciones del fabricante para ajustar la técnica a las recomendaciones internacionales ⁽¹⁴⁰⁾ de medida de troponina el valor de referencia se estableció en 0,2 ng/ml.

3.10.2 Determinaciones bioquímicas de marcadores de inflamación

En las alícuotas de suero recogidas se determinaron como marcadores de inflamación, hsPCR, IL-6, IL-10, ICAM-1, neopterinina.

La determinación de la hsPCR se realizó en un nefelómetro BN II de Siemens Diagnostics, con reactivos, controles y calibradores de esta misma casa comercial.

Las determinaciones de IL-6, ICAM-1 y neopterinina fueron realizadas en un GEST (General Elisa System Technology) suministrado por Menarini Diagnostics, analizador automatizado de microplacas que permite la adaptación de ensayos de ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay).

Para la cuantificación de IL-10 se usó la plataforma analítica Inmulite de Siemens Diagnostics, con reactivos, controles y calibradores de esta misma casa comercial.

3.10.2.1 hsPCR

Para la medida de hsPCR se usó la técnica CardioPhase hsCRP en un Nefelómetro Behring II-System (BN II). El Nefelómetro Behring II-System (BN II) es un analizador completamente automatizado que proporciona medidas cuantitativas. La nefelometría es una metodología ampliamente usada para la determinación inmunoquímica de proteínas en suero u orina.

Sensibilidad analítica de la técnica: el límite de detección es 0,175 mg/l, según indicaciones del fabricante.

Rango de medida (según el fabricante): tiene un rango de medición inicial de 0,175-10 mg/l. Si la muestra presenta valores más altos, el aparato realiza diluciones de forma automática pudiendo llegar este intervalo de medida hasta 200 mg/l. Los resultados superiores a 200 mg/l se expresaron como 200 mg/l.

Lectura: Medida de la intensidad de la luz dispersada (nefelometría).

Valores de referencia: Según las recomendaciones de la AHA y del Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ⁽⁶⁸⁾ los valores de corte para definir a un sujeto dentro de los grupos de bajo medio y alto riesgo cardiovascular serían 1 mg/l, 1-3 mg/l y 3 mg/l.

Tipo de muestra y estabilidad del analito: Para esta determinación sólo se usaron muestras de suero descongelados por primera vez. La hsPCR es un analito que presenta una gran estabilidad en condiciones de refrigeración (2°C – 8°C) e incluso soporta el almacenaje a -20°C sin pérdida de la concentración.

Principios del test: Partículas de poliestireno recubiertas de anticuerpos monoclonales específicos de PCR humana reaccionan con la proteína presente en la muestra. Se forman unos agregados que dispersan un rayo de luz emitido desde la fuente de luz a la cubeta de reacción. La medida de la dispersión de la luz emitida es proporcional a la cantidad de complejos antígeno-anticuerpos en la cubeta de reacción. El nefelómetro establece dos momentos de lectura de la dispersión para cada cubeta. Uno inicial que se resta al que se produce después de que se hayan formado los complejos antígeno-anticuerpo. El aparato crea una curva de referencia desde la medida de la luz dispersada por unos calibradores de concentración de antígeno conocida. Tomando como referencia esta curva se determina la concentración de proteínas en la muestra.

El valor asignado al estándar de la hsCRP del Nefelómetro Behring II-System (BN II) fue asignado frente a la preparación internacional BCR-CRM 470.

3.10.2.2 IL-6

Para esta determinación se usó el reactivo “PeliKine human IL-6 ELISA” de Sanquin Reagents adaptado en el analizador automatizado de microplacas GEST (General Elisa System Technology) suministrado por Menarini Diagnostics siguiendo las recomendaciones del fabricante.

Sensibilidad analítica de la técnica o límite de detección, según indicaciones del fabricante: (medida de una muestra de señal cero más tres desvíos estándar) 0,3 pg/ml.

Rango de medida (rango de concentraciones comprendida entre los calibradores teniendo en cuenta la dilución de las muestras): De 0,3 pg/ml a 160 pg/ml.

Lectura a 450 nm.

Valores de referencia en una población aparentemente sana, según el fabricante: 0 pg/ml y 10 pg/ml

Tipo de muestra y estabilidad de analito: Se usaron muestras de suero de los pacientes. Estas muestras fueron analizadas rápidamente tras la descongelación. Aunque según las instrucciones de la técnica la IL-6 es capaz de soportar hasta 3 ciclos de congelación y descongelación para esta determinación solo se usaron muestras de suero descongeladas por primera vez.

Según indica las instrucciones del fabricante los niveles de IL-6 son estables 24 horas a 2-8° C.

El material de calibración usado para la realización de la curva estaba comparado frente al material de referencia WHO IL-6 89/548.

Principios del test: La técnica IL-6 de Pelikine se trata de un enzimoimmunoanálisis tipo “sándwich” que presenta anticuerpos monoclonales anti IL-6 adheridos a los micropocillos de poliestireno. La IL-6 presente en las muestras o los calibradores se unirá a los anticuerpos adheridos al micropocillo. Por medio de los ciclos de lavado se retiraba el material no unido. Posteriormente se añadía un anticuerpo biotinilado anti-IL-6 de carnero. Este anticuerpo se unía al complejo IL-6-anticuerpo adherido al micropocillo. El exceso de anticuerpo biotinilado se retiraba mediante una fase de lavado. Seguidamente se agregaba estreptavidina conjugada con peroxidasa de rábano picante que se unía con gran avidéz a la biotina del “sándwich” de IL-6. Tras eliminar por una fase de lavado la estreptavidina no unida se agregaba solución de sustrato al micropocillo. Se formaba un producto coloreado proporcional a la cantidad de IL-6 presente en la muestra o en el calibrador. Después de que la reacción era detenida por la adición de la solución de stop que contiene ácido sulfúrico, se medía la absorbancia a 450 nm.

Protocolo de la técnica: La técnica IL-6 de Pelikine se adaptó en un GEST de Menarini Diagnostics bajo los siguientes procedimientos de ensayo: los calibradores fueron preparados desde el vial liofilizado que contenía un material de concentración de 450 pg/ml. Para conseguir los 8 niveles de concentración se siguió las instrucciones del fabricante procediendo a realizar diluciones seriadas con la preparación de buffer de dilución.

Esta técnica cuenta con la existencia de blanco.

Se realizó en primer lugar una dilución a la mitad de las muestras con la preparación de buffer de dilución.

Las tiras de micropocillos recibieron un paso de 5 lavados iniciales con líquido de lavado de la técnica.

Sin dejar secar los micropocillos lavados, el aparato procedía a la dispensación de 100 µl de los calibradores y de las muestras diluidas, sometiendo el plato a una incubación durante 1 hora a 25°C.

Pasado este tiempo el aparato realizaba un ciclo de 5 lavados con líquido de lavado de la técnica.

El aparato agregaba 100 µl del conjugado biotinilado preparado justo antes del lavado, siguiendo las instrucciones del fabricante, dejando los pocillos de los blancos vacíos, con posterior incubación de 1 hora a 25°C.

Pasado este tiempo se realizaba un lavado de cinco ciclos.

El siguiente paso de la técnica era la adición de 100 µl del conjugado de estreptavidina-HRP en los pocillos de muestras y calibradores dejando los pocillos de los blancos vacíos. Esta adición estaba seguida de una incubación de 30 minutos a 25°C

Después de la realización de un nuevo ciclo de lavado se añadía 100 µl de solución de sustrato a los pocillos de las muestras y calibradores y en esta ocasión también a los pocillos de los blancos. La microplaca se sometía a una incubación de 30 minutos a 25°C en oscuridad

Transcurrido este tiempo se añadía 100 µl de la solución de stop que contiene H₂SO₄ a 0,18 M a los pocillos de las muestras, calibradores y blanco.

El aparato realizaba la lectura a 450 nm teniendo en cuenta la lectura del blanco y según la curva obtenida, de forma punto a punto, en cada serie que proporcionó valores para las muestras por interpolación frente a la misma. El resultado proporcionado por el aparato se multiplicó por el factor de dilución 2.

3.10.2.3 IL-10

La determinación de IL-10 se realizó en un Sistema de Inmunoensayo Inmulite1000 de Siemens Healthcare Diagnostics con reactivos de la misma casa comercial. Este analizador incorpora la tecnología de inmunoquimioluminiscencia para la determinación de IL-10 en suero o sangre heparinizada.

Sensibilidad analítica de la técnica o límite de detección, según las instrucciones del fabricante es de 1 pg/ml.

Rango de medida: De 1 pg/ml a 1000 pg/ml.

Valores de referencia: Según las instrucciones del fabricante la mediana de los valores de IL-10, de una población sana se sitúa en 1,5 pg/ml con un valor de 95th percentil de 9,1 pg/ml, según esta metodología.

Tipo de muestra y estabilidad del analito: Para esta determinación sólo se usaron muestras de suero descongelados por primera vez. La IL-10 presenta una estabilidad reducida. La capacidad de almacenaje a 2-8°C es de 6 horas, no existiendo datos de que no sea estable a -20°C.

El material de calibración usado para la construcción de la curva maestra de la técnica IL-10 de INMULITE estaba comparado frente al material de referencia de WHO IL-10 93/722.

Principios del test: El funcionamiento del Sistema Immulite se basa en la exclusiva Test Unit, que ofrece un gran avance en el sistema de lavados automáticos de inmunoensayos con fase sólida de bola y ofrece la ventaja de automatizar todo el proceso de ensayo usando la tecnología inmunoquimioluminiscente. La Test Unit contiene como fase sólida una bola recubierta de anticuerpos específicos del ensayo, que va a funcionar como una celdilla de las microplacas de reacción. Se complementa con un reactivo que contiene el conjugado, un anticuerpo monoclonal murino frente a IL-10 marcado con fosfatasa alcalina de origen bovina. La muestra y el reactivo son pipeteados automáticamente por el analizador en la Test Unit, que posteriormente es incubada a 37°C con agitación intermitente.

Tras esta incubación, la Test Unit es centrifugada a alta velocidad sobre su eje axial para conseguir que todo el contenido líquido se transfiera a una cámara externa de residuos que incorpora la Test Unit. De esta manera se consigue una eficaz eliminación del material no unido y la bola queda libre de marcaje residual. El marcador unido se cuantifica utilizando substrato de dioxetano para producir luz. (Figura 1)

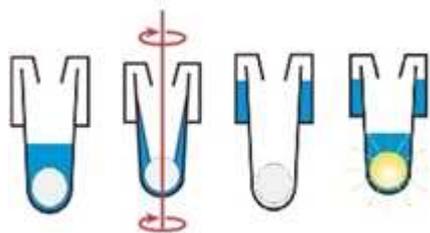


Figura 1. Funcionamiento de la Test Unit de Immulite 1000

El sistema Immulite ha desarrollado un mecanismo de amplificación de la señal quimioluminiscente emitida por cada proceso de unión de manera que esta señal es eficazmente detectada y amplificada por un tubo fotomultiplicador permitiendo cuantificar pequeñas uniones antígeno-anticuerpo. La emisión de luz es detectada por un contador de fotones. Los resultados son traducidos en concentraciones por el programa que presta apoyo al analizador, tras compararlos con la curva de calibración.

3.10.2.4 Neopterina

Para esta determinación se uso reactivo de IBL (Hamburg) adaptado en el analizador automatizado de microplacas GEST (General Elisa System Technology) suministrado por Menarini Diagnostics siguiendo las recomendaciones del fabricante.

Sensibilidad analítica de la técnica o límite de detección, según indicaciones del fabricante: (entendido como la media de la medida del calibrador cero más dos desvíos estándar) 0,18 ng/ml.

El rango de medida, entendido como el rango de concentraciones comprendido entre los calibradores estuvo entre 0 ng/m y 27,8 ng/ml.

Lectura a 450 nm

Valores de referencia para suero según indicaciones del fabricante: $\leq 2,5$ ng/ml.

Tipo de muestra y estabilidad del analito: Para esta determinación se usaron muestras de suero descongeladas por primera vez. Para esta

técnica se recomienda evitar ciclos repetidos de congelación y descongelación. Según indica las instrucciones del fabricante los niveles de neopterina son estables 72 horas a 2-8°C.

Es importante evitar la exposición directa a la luz y el calor. En esta ocasión estas precauciones fueron tenidas en cuenta tanto para las muestras como para el conjugado ya que ambos presentaban presuntamente antígeno de neopterina.

Principios del test: La técnica neopterina de IBL es un enzimoimmunoanálisis de fase sólida (ELISA) competitivo. Una desconocida cantidad de antígeno (neopterina) presente en la muestra compete por la unión a un anticuerpo de conejo antineopterina con un antígeno de neopterina marcado con un enzima. Este antígeno de neopterina marcado con un enzima va a ser el conjugado. Los complejos antígeno-anticuerpo de conejo formados van a unirse a un anticuerpo de carnero anti-conejo adherido al fondo de los pocillos de la microplaca. El antígeno no unido se elimina por una fase de lavado. Tras una fase de incubación con el correspondiente sustrato, se desarrolla un compuesto coloreado que es inversamente proporcional a la cantidad de neopterina presente en la muestra.

Protocolo de la técnica: La técnica neopterina de IBL se adaptó en un GEST de Menarini Diagnostics bajo los siguientes procedimientos de ensayo: los calibradores se presentan preparados y listos para su uso. En primer lugar el aparato dispensaba en cada pocillo 100 µl de conjugado, que contenía el antígeno de neopterina marcado preparado momentos antes de su uso con buffer de ensayo, seguido de la adición de 10 µl de cada calibrador o muestra. Inmediatamente después se dispensaban 50 µl del antisuero que contenía los anticuerpos antineopterina de conejo. La microplaca se cubría con un plástico negro suministrado por el kit de reactivos y se procedía a una incubación de dos horas en agitación a 250 rpm a temperatura ambiente en un agitador de microplacas no incluido en el aparato GEST. En todo momento la microplaca estuvo protegida de la

luz. Transcurrido este período de tiempo se volvía a introducir la microplaca en el analizador GEST para continuar con el ensayo. El aparato realizaba entonces una fase de lavado de tres ciclos con solución de lavado de neopterina. La solución de lavado fue preparada con el concentrado suministrado en el kit de reactivos. A continuación, el aparato dispensaba 150 µl de sustrato y después de un intenso desarrollo de color en 5 minutos, el aparato, según el protocolo del ensayo, dispensaba 150 µl de la solución de stop de H₂SO₄ 1M.

La lectura final de la microplaca se realizó en un AP22 Speedy IF suministrado por Menarini Diagnostics a un filtro primario de 450 nm con un filtro secundario de 630 nm con un tipo de curva de punto a punto. Después de dibujar la curva de calibración con las lecturas de las densidades ópticas de los calibradores se obtenía la concentración de neopterina presente en las muestras, interpolando la densidad óptica de las muestras en la curva de calibración.

3.10.2.5 ICAM-1

Para esta determinación se usó reactivo de IBL (Hamburg) adaptado en el analizador automatizado de microplacas GEST (General Elisa System Technology) suministrado por Menarini Diagnostics siguiendo las recomendaciones del fabricante.

Sensibilidad analítica de la técnica o límite de detección, según indicaciones del fabricante: (entendido como la media de la medida de una muestra de medio de dilución, más dos desvíos estándar en diez ensayos independientes) 2,17 ng/ml.

Rango de medida (rango de concentraciones comprendida entre los calibradores teniendo en cuenta la dilución de las muestras): De 0 ng/ml a 1000 ng/ml.

Lectura 450 nm

Valores de referencia para población aparentemente sana según el fabricante: 129,9 ng/ml a 297,4 ng/ml situando el valor medio en 230,3 ng/l. Según nota del fabricante, estos valores fueron medidos en sueros de donantes de sangre sanos, existiendo una gran variación entre los niveles de ICAM-1 en función del colectivo usado para establecer los valores de referencia, hasta alcanzar un límite superior del intervalo de referencia de 400 ng/ml.

Tipo de muestra y estabilidad del analito: Se emplearon muestras de suero de los pacientes. Aunque según las instrucciones del fabricante no existe pérdida de concentración después de hasta 5 ciclos de congelación y descongelaciones para esta determinación, sólo se usaron muestras de suero descongeladas por primera vez.

Según indica las instrucciones del fabricante, los niveles de sICAM-1 son estables 24 horas a 2-8°C.

Principios del test: La técnica sICAM-1 de IBL es un enzimoimmunoanálisis con anticuerpos monoclonales frente a ICAM-1 adheridos al fondo de los micropocillos de ensayo. Las moléculas de ICAM-1 solubles presentes en la muestra añadida al micropocillo se unían a los anticuerpos anti-ICAM-1 adheridos al fondo de los micropocillos. Al añadir un anticuerpo conjugado con peroxidasa de rábano picante (HRP) se producía la unión de las moléculas de ICAM-1 capturadas a su vez por los anticuerpos anti-ICAM-1 adheridos al fondo del micropocillo. Después de un período de incubación se procedía a un lavado de tres ciclos para retirar el anticuerpo conjugado HRP anti-sICAM-1 no unido. Al agregar la solución de sustrato se producía la formación de un producto coloreado que era proporcional a la cantidad de ICAM-1 soluble presente en la muestra. La reacción se terminaba por la adición de la solución de stop que contenía ácido fosfórico 1M. Se determinaba la absorbancia a 450 nm.

Protocolo de la técnica: La técnica ICAM-1 de IBL se adaptó en un GEST de Menarini Diagnostics bajo los siguientes procedimientos de test: los

calibradores fueron preparados por dilución seriada de estándar listo para usar, proporcionado por el fabricante, con el líquido de dilución de muestras. Se obtuvieron de esta manera 5 niveles de calibradores que oscilaban desde el primer calibrador de 100 ng/ml hasta 6,2 ng/ml. Como calibrador cero se consideró una muestra que consistía sólo en 100 µl de diluyente de muestras.

Las tiras de micropocillos recibieron un paso inicial de tres ciclos de lavado con líquido de lavado de la técnica.

Sin dejar secar los micropocillos lavados se conseguía una dilución al décimo de las muestras mediante la dispensación por parte del aparato de 90 µl de diluyente de muestras y 10 µl de las muestras en los correspondientes micropocillos.

El aparato agregaba 50 µl de conjugado a todos los pocillos de calibradores y muestras, preparado momentos antes mediante la dilución al cien con el buffer de ensayo, que a su vez fue preparado con anterioridad siguiendo las instrucciones del fabricante. El conjugado preparado tiene una breve estabilidad de 30 minutos.

Tras la adición de los calibradores, muestras y conjugados, la placa era incubada 1 hora y 30 minutos a temperatura ambiente.

Pasado este tiempo se realizaba un paso de lavado de 3 ciclos con líquido de lavado de la técnica.

El aparato procedía a la dispensación de 100 µl de solución de sustrato en todos los micropocillos. Después de una fase de incubación de 12 minutos a temperatura ambiente evitando la exposición directa a la luz el aparato dispensaba 100 µl de solución de stop de ácido fosfórico 1M en todos los micropocillos. La lectura se realizaba inmediatamente a 450 nm. Se obtenía una curva de calibración mediante el método "punto a punto". La medida de las muestras era ofrecida por el aparato mediante interpolación de los datos de absorbancia de las muestras frente a los de la curva de calibración.

Para obtener el resultado de la concentración de ICAM-1 de las muestras, el valor proporcionado por el aparato fue multiplicado por el factor de dilución 10.

3.11 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico SPSS.15

Como variable dependiente principal se atendió a la mortalidad total y como variable secundaria a la morbi-mortalidad, valoradas ambas durante todo el tiempo de seguimiento de los pacientes que fue de 90 días.

Las variables categóricas se describen en porcentajes.

Las variables continuas, cuando siguieron una distribución normal, se describieron con la media y el desvío estándar. En el caso de que su distribución no se ajustará a la normalidad se describieron con la mediana y el rango intercuartíl.

Para la comprobación de la normalidad de la distribución de las variables cuantitativas se valoró la asimetría, la curtosis, la representación gráfica y se realizó el test de Kolmogorov-Smirnov con corrección de Lilliefords considerando criterio de normalidad cuando la significación de este test ofrecía valores superiores a 0,05. El análisis de normalidad se realizó por el procedimiento "explore" del programa estadístico SPSS.

En primer lugar se realizó un estadístico bivariado, considerándose un valor significativo una $p \leq 0,05$.

La comparación de las variables categóricas se realizó mediante la prueba Chi cuadrado y en el caso de las variables continuas se usó la prueba t de Student, cuando las variables seguían una distribución normal, teniendo en consideración el resultado del test de Levene que proporcionaba el programa estadístico. En el caso de que la distribución

no presentara criterios de normalidad se aplicó la prueba de U de Mann-Whitney. Estos análisis se repitieron en el caso de la variable principal y para la variable secundaria.

El análisis de los biomarcadores de inflamación se realizó tomando los mismos como variables continuas y también agrupándolos por terciles y tratándolos como variables cualitativas dicotómicas.

Las variables cuantitativas inflamatorias se dividieron en terciles considerando una nueva variable dicotómica: valores situados en el tercer tercil frente a valores situados en el segundo o primer tercil. Se realizó un estudio inicial del porcentaje de pacientes con valores en el tercer tercil frente al porcentaje de pacientes con valores en el segundo y primer tercil. Estos análisis se repitieron en el caso del variable principal y en la variable secundaria.

Las variables que resultaron significativas en el análisis bivariado se incluyeron en diferentes modelos de regresión múltiple de Cox. Todos ellos ajustados por edad y sexo

En un primer modelo se consideraron las variables de marcadores de inflamación como variables dicotómicas en relación a los terciles (tercer tercil frente al primer y segundo tercil). Inicialmente se introdujeron por separado los biomarcadores de inflamación que resultaron ser significativos en el análisis bivariado. En un segundo paso se introdujeron en el modelo los marcadores inflamatorios de forma conjunta.

En un segundo modelo, las variables de marcadores de inflamación fueron consideradas de forma cuantitativa. Inicialmente se introdujeron por separado los biomarcadores de inflamación que resultaron ser significativos en el análisis bivariado. En un segundo paso se introdujeron en el modelo los marcadores inflamatorios de forma conjunta.

En el tercer modelo se estudiaron los marcadores inflamatorios mediante un modelo de regresión de Cox ajustado por variables clínicas (factores de riesgo) para ver la posible contribución de los antecedentes cardíacos y de los principales factores de riesgo cardiovascular a los valores de estos biomarcadores. Estos análisis se repitieron tanto para la variable principal como para la variable secundaria.

En todos modelos de regresión de Cox se obtuvo la Odds Ratio con los límites de confianza de Cornfield o límites exactos como medida de asociación entre la mortalidad total y la morbi-mortalidad global con el resto de las variables.

3.12 ESTUDIO SIESTA (SUBGRUPO DE DON BENITO-VILLANUEVA)

Nuestro hospital formó parte del SIESTA ^(56,57), estudio prospectivo y multicéntrico de pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Dada la experiencia recogida por nuestro grupo al participar en este estudio de biomarcadores inflamatorios, nos pareció de utilidad contrastar las características, evolución y comportamiento de los biomarcadores inflamatorios con los pacientes que constituyen la parte esencial de esta tesis doctoral. No se pretende con ello más que mostrar, como si de un cuadro se tratara, las similitudes y/o diferencias que, en nuestra área sanitaria, pueden tener estas dos patologías vasculares que son las mayores responsables de la mortalidad en nuestro país y en el mundo occidental.

4. RESULTADOS

4.1 RESULTADOS CLÍNICOS DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO MINA.

4.1.1 Resultados de variables generales

Durante el período comprendido entre Mayo del 2004 y Abril del 2006 se reclutaron 104 pacientes consecutivo que ingresaron, de lunes a jueves y fuera del período de descanso vacacional, en el Hospital Don Benito-Villanueva con el diagnóstico de ictus.

4.1.1.1 Sexo

De todos ellos, 48 correspondieron a mujeres (46,2%) y 56 fueron hombres (53,8%).

4.1.1.2 Edad

La edad de los pacientes reclutados en el estudio MINA osciló entre 45 y los 92 años, con una media de edad de 74,3 años (DE \pm 9). El percentil 75th estuvo en 80 años. La distribución de los valores de edad no es simétrica, aunque la kurtosis entra dentro de los valores de normalidad (Figura 2). Los valores del test de Kolmogorov-Smirnov para una muestra son superiores a 0,05 apoyando la hipótesis de normalidad de la distribución de los valores de esta variable.

El histograma de frecuencias presenta una distribución cercana a la normalidad.

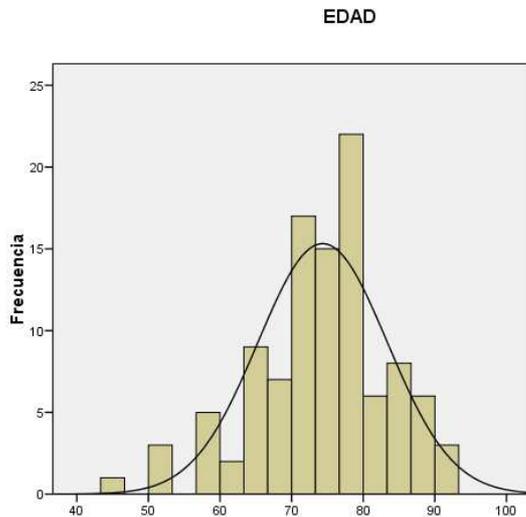


Figura 2. Distribución de la edad

4.1.1.3 Factores de riesgo cardiovascular

Respecto a la presencia de los factores de riesgo cardiovascular la distribución fue la siguiente:

Se registró hipertensión arterial en 74 pacientes (71,2%), dislipemia en 34 (32,7%) y diabetes en 33 (31,7%). El consumo de alcohol se señaló en 20 pacientes (19,2%). Es de destacar que todos los pacientes que presentaron un consumo excesivo de alcohol pertenecían al sexo masculino. Resultaron fumadores 16 pacientes (15,4%) y obesos 34 (32,7%).

4.1.1.4 Antecedentes personales de enfermedad vascular

Presentaron algún antecedente personal cardiovascular 58 pacientes (55,8%). El análisis de estos antecedentes ofreció los siguientes datos:

Antecedente de infarto de miocardio previo en 12 pacientes (11,5%), angina de pecho en 14 (13,5%), episodio cerebrovascular en 27 (26%) y

claudicación intermitente en 19 (18,3%). 20 pacientes (19,2%) presentaron “otros antecedentes cardiovasculares” y 30 (28,8%) presentaron fibrilación auricular.

4.1.1.5 Tratamiento farmacológico anticoagulante

Llevaban tratamiento previo con fármacos anticoagulantes 7 pacientes (6,7%) y con fármacos antiagregantes 47 (45,2%).

4.1.1.6 Exploración clínica

Los signos de la exploración clínica recogidos en el momento de ingreso en el estudio fueron:

-La **temperatura corporal** presentó unos valores medios de 36,4° C (DE $\pm 0,67$). Los valores de asimetría de la distribución entran en el intervalo de normalidad pero los valores de kurtosis no presentan cifras de normalidad (Figura 3). El test de Kolmogorov-Smirnov ofrece un resultado inferior a 0,05 apoyando la hipótesis de no normalidad de la distribución de esta variable. La mediana se situó en 36,5° C (RI 0,8). El histograma de frecuencias ofrece una representación gráfica bimodal que se aleja de la distribución normal.

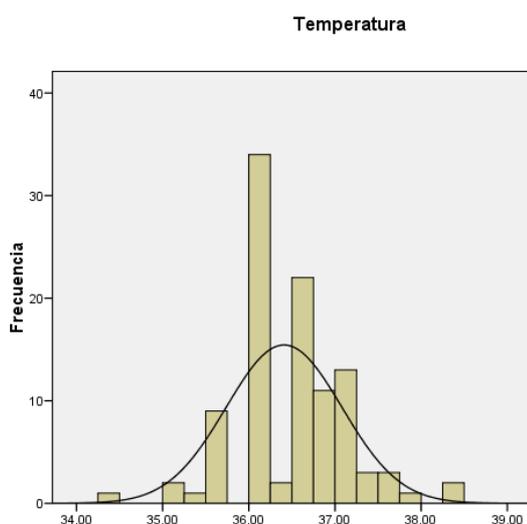


Figura 3. Distribución de los valores de temperatura

-La **tensión arterial sistólica** presentó unos valores medios de 152,1 mm Hg (DE \pm 21,9). Los valores de asimetría y kurtosis entran dentro de los valores considerados de normalidad (Figura 4). Sin embargo los valores del test de Kolmogorov-Smirnov son inferiores a 0,05 apoyando la hipótesis de no normalidad de la distribución de los valores de esta variable. La mediana fue de 150 mm Hg (RI 30). El histograma de frecuencias ofrece una representación gráfica próxima a la normalidad.

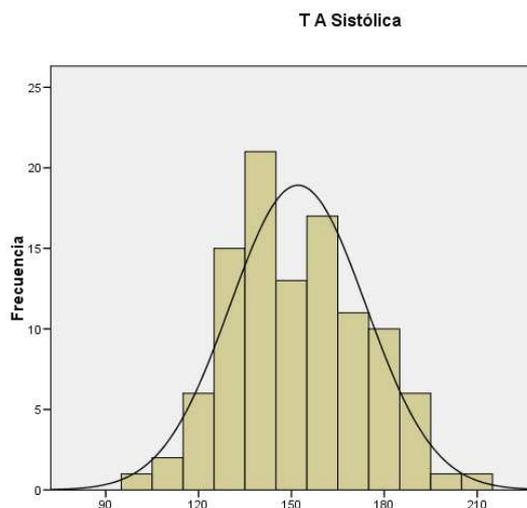


Figura 4. Distribución de los valores de presión arterial sistólica

-La **tensión arterial diastólica** presentó unos valores medios de 82,5 mm Hg (DE \pm 15,5). Los valores de asimetría y kurtosis no entran dentro de los valores considerados de normalidad (Figura 5). El test de Kolmogorov-Smirnov ofrece un resultado inferior a 0,05 apoyando la hipótesis de no normalidad de la distribución de esta variable. La mediana de estos valores fue de 80 mm Hg (RI 20). El histograma de frecuencias ofrece una representación gráfica asimétrica y bimodal que se aleja de la distribución normal.

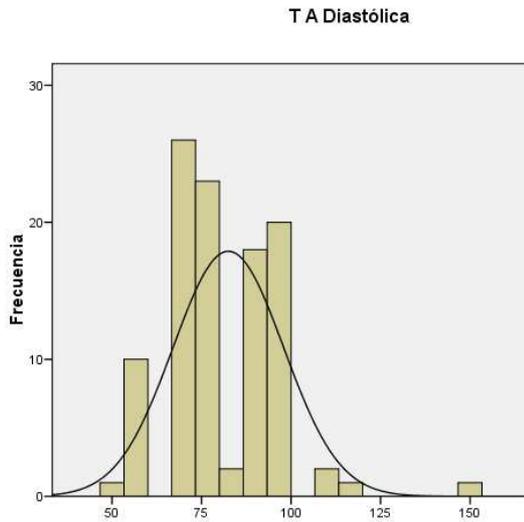


Figura 5. Distribución de los valores de presión arterial diastólica

-La **frecuencia cardíaca** presentó unos valores medios de 77,2 latidos/minuto ($DE \pm 16,8$). Los valores de asimetría y kurtosis indican una distribución no normal (Figura 6). El test de Kolmogorov-Smirnov ofrece un resultado inferior a 0,05 apoyando la hipótesis de no normalidad de la distribución de esta variable. La mediana se situó en 75 latidos/minuto (RI 13). El histograma de frecuencias presenta una distribución leptocúrtica y asimétrica.

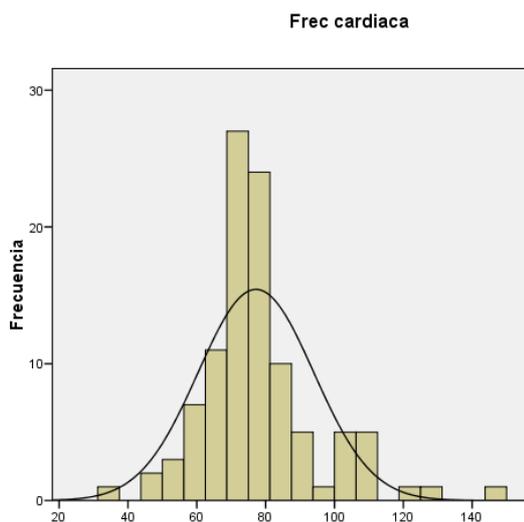


Figura 6. Distribución de los valores de frecuencia cardíaca

4.1.2 Pruebas complementarias de diagnóstico

4.1.2.1 Electrocardiograma

Se obtuvo un electrocardiograma en 97 pacientes (93,3%).

El tipo de ritmo observado fue sinusal en 67 pacientes (64,4%) y 30 presentaron fibrilación auricular (28,8%).

En 72 pacientes no se registró ningún trastorno de la conducción (69,2%) y en 25 se presentó bloqueo de rama derecha (24%). El bloqueo de rama izquierda no se constató en ningún paciente.

Se recogieron signos de necrosis, lesión o isquemia cardíaca en 18 pacientes (17,3%).

4.1.2.2 Tomografía Computerizada (TC)

Se realizó TC al ingreso en 93 pacientes (89,4%). De ellos 78 (75%) fueron patológicos y 15 (14,4%) fueron normales.

Teniendo en cuenta la etiología evidenciada en el análisis radiológico, 57 correspondieron a **ictus isquémico** (73%), 8 presentaron datos tomográficos de **ictus hemorrágicos** (10,3%) y 13 mostraron un **ictus lacunar** (16,7%).

4.1.3 Evaluación del déficit de los pacientes

La evaluación del déficit global que sufrieron los pacientes tras su episodio de accidente cerebrovascular se realizó mediante la **Scandinavian Stroke Scale (SSS)**.

Los resultados de la **SSS** se valoraron como variable continua. La mediana se situó en 41,5 puntos (RI 21). (Figura 7).

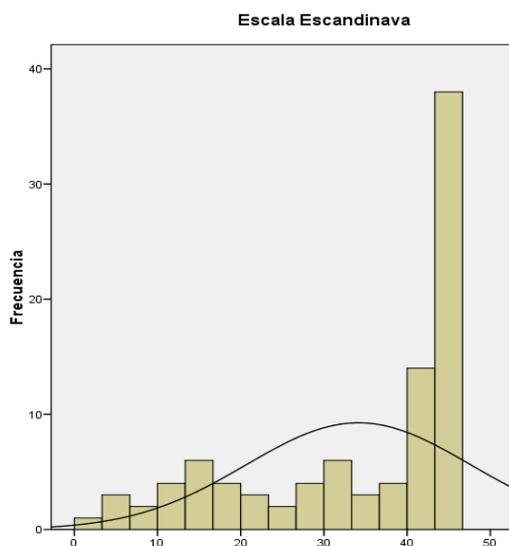


Figura 7. Distribución de los resultados de Scandinavian Stroke Scala.

4.1.4 Evolución de los pacientes

Durante el período de ingreso en el hospital se produjo el fallecimiento de 11 pacientes (10,6%) mientras que 9 (8,7%) murieron durante el seguimiento.

La **mortalidad total** ascendió a 20 pacientes representando un 19,2% de la muestra total.

La variable de mortalidad total se ha considerado como **variable principal**.

Se señaló la presencia de secuelas al alta en 49 pacientes (47,1%), de éstos, 34 (69,4%) continuaron con secuelas al seguimiento

La **morbi-mortalidad** (**variable de resultado secundaria** de esta tesis) fue de 48,1 % (50 pacientes).

Presentaron complicaciones 51 pacientes (49%).

Durante el seguimiento hubo recidiva de ictus en 2 pacientes (1,9%).

No se señaló infarto de miocardio ni infección grave durante el seguimiento en ningún paciente.

Se registró la permanencia del estado de coma en 5 pacientes (4,8%).

El seguimiento telefónico fue efectivo en 81 pacientes (87,1%).

4.2 RESULTADOS CLÍNICOS DE LOS GRUPOS OBTENIDOS POR LA PRESENCIA DE VARIABLES DE RESULTADOS

Se originan dos grupos en función de la presencia de las variables de resultados.

4.2.1 Variable de mortalidad total

La edad del grupo de mortalidad total presentó un valor medio de 76,4 años (DE \pm 7,6) y la edad media del grupo de no mortalidad se situó en 73,8 años (DE \pm 9,3) no observándose diferencias significativas entre los dos grupos.

4.2.1.1 Factores de riesgo clásicos

En la tabla 1 observamos las diferencias en la presencia de factores de riesgo cardiovascular entre los pacientes fallecidos y los sobrevivientes. No encontramos ninguna diferencia significativa entre ambos grupos.

FACTORES DE RIESGO CLASICO				
	Total n=104	Mortalidad n=20	No Mortalidad n=84	Valor de p
Sexo	48 (46,2%)	11 (55%)	37 (44%)	0,38
femenino n(%)				
HTA n(%)	74 (71,2%)	14 (70%)	60 (71,4%)	0,90
Diabetes n(%)	33 (31,7%)	6 (30%)	27 (32,1%)	0,85
Dislipemia n(%)	34 (32,7%)	7 (35%)	27 (32,1%)	0,81
Alcohol n(%)	20 (19,2%)	2 (10%)	18 (21,4%)	0,24
Tabaco n(%)	16 (15,4%)	2 (10%)	14 (16,7%)	0,46
IMC ≥ 30 n(%)	34 (32,7%)	5 (25%)	29 (34,5%)	0,41

Tabla 1. Comparación de factores de riesgo cardiovascular clásicos entre pacientes vivos y fallecidos a tres meses.

4.2.1.2 Antecedentes cardiovasculares

En el análisis comparativo de los antecedentes cardiovasculares entre pacientes fallecidos y vivos que se muestran en la tabla 2, observamos que fue la fibrilación auricular el único antecedente significativo que diferenció ambos grupos.

ANTECEDENTES CARDIOVASCULARES				
	Total n=104	Mortalidad n=20	No Mortalidad n=84	Valor de p
IAM previo n(%)	12 (11,5%)	3 (15%)	9 (10,7%)	0,59
Angor previo n(%)	14 (13,5%)	3 (15%)	11 (13,1%)	0,82
ACVA previo n(%)	27 (26%)	8 (40%)	19 (22,6%)	0,11
Claudicación intermitente n(%)	19 (18,3%)	5 (25%)	14 (16,7%)	0,39
Miscelánea antecedentes CV n (%)	20 (19,2%)	4 (20%)	16 (19%)	0,92
Fibrilación auricular n(%)	30 (28,8%)	9 (50%)	21 (26,6%)	0,05
Antecedentes CV totales n(%)	66 (63,5%)	14 (77,8%)	52 (64,2%)	0,27

Tabla 2. Comparación de antecedentes cardiovasculares entre pacientes vivos y fallecidos a tres meses.

4.2.1.3 *Tratamientos farmacológicos*

En el análisis de los tratamientos farmacológicos que pudieran estar tomando los pacientes, del total de los 20 pacientes que murieron durante todo el estudio, 2 de ellos (10%) estaban siendo tratados con anticoagulantes y 10 (50%) estaban recibiendo tratamiento antiagregante. En el análisis estadístico bivariado no se observaron diferencias significativas en el porcentaje de tipos de tratamiento recibido entre el

grupo de mortalidad total y el grupo de no mortalidad ($p = 0,52$ y $p = 0,63$ respectivamente).

4.2.1.4 Tomografía Computerizada (TC)

De los 18 pacientes que murieron y se les realizó TC, 17 (94,4%) tuvieron TC patológico y de los 75 pacientes que no murieron y se les realizó TC, 61 (81,3%) tuvieron TC patológico. En el análisis estadístico no se observaron diferencias significativas en el porcentaje de TC patológico entre el grupo de mortalidad total y el grupo de no mortalidad ($p = 0,17$).

4.2.1.5 Valoración del déficit

En la evaluación del déficit global de estos pacientes, según la Scandinavian Stroke Scala agrupados por la presencia de mortalidad se obtuvieron unos valores de mediana de 16 puntos (RI 26) para el grupo fallecidos y para el grupo de supervivientes una mediana de 42 puntos (RI 16). Se observó una diferencia significativa entre ambos grupos ($p = 0,001$)

A manera de resumen podemos concluir que no se observan diferencias en cuanto al sexo, edad, a la presencia de factores de riesgo cardiovascular, tratamientos o resultados patológicos de TC entre los grupos originados por la variable de resultado principal mortalidad total. Dentro de los antecedentes cardiovasculares solamente la fibrilación auricular presentó diferencias significativas entre el grupos de mortalidad y el grupo de no mortalidad. La valoración del déficit global de estos pacientes presentó diferencia significativa entre el grupo de mortalidad y el grupo de no mortalidad.

4.2.2 Variable de morbi-mortalidad global

La edad media del grupo que presentó morbi-mortalidad global fue de 75,1 años ($DE \pm 7,5$) y la del grupo de no morbi-mortalidad global fue de 73,6 años ($DE \pm 10,2$) no observándose diferencia significativa entre los grupos.

4.2.2.1 Factores de riesgo clásicos

En la siguiente tabla (Tabla 3) observamos los factores de riesgo clásico entre los pacientes que murieron o tuvieron complicaciones y los que quedaron libres de ellas, no hallamos diferencias significativas entre ambos grupos.

FACTORES DE RIESGO CLASICO				
	Total n=104	Morbi- mortalidad n=50	No Morbi- mortalidad n=54	Valor de p
Sexo mujeres n(%)	48 (46,2%)	24 (48%)	24 (44,4%)	0,72
HTA n(%)	74 (71,2%)	35 (70%)	39 (72,2%)	0,80
Diabetes n(%)	33 (31,7%)	18 (36%)	15 (27,8%)	0,37
Dislipemia n(%)	34 (32,7%)	18 (36%)	16 (29,6%)	0,49
Alcohol n(%)	20 (19,2%)	10 (20%)	10 (18,5%)	0,85
Tabaco n(%)	16 (15,4%)	7 (14%)	9 (16,7%)	0,71
IMC ≥ 30 n(%)	34 (32,7%)	12 (24%)	22 (40,7%)	0,07

Tabla 3. Comparación de factores de riesgo cardiovascular clásicos entre entre los pacientes del grupo de morbi-mortalidad y los del grupo de no morbi-mortalidad.

4.2.2.2 Antecedentes cardiovasculares

En el análisis bivariado de los antecedentes cardiovasculares de los dos grupos obtenidos por la presencia de morbi-mortalidad global, que se muestra en la tabla 4, resultó significativa la presencia de claudicación intermitente (p = 0,05).

ANTECEDENTES CARDIOVASCULARES				
	Total n=104	Morbi- mortalidad n=50	No Morbi- mortalidad n=54	Valor de p
IAM previo n(%)	12 (11,5%)	8 (16%)	4 (7,4%)	0,17
Angor previo n(%)	14 (13,5%)	7 (14%)	7 (13%)	0,88
ACVA previo n(%)	27 (26%)	17 (34%)	10 (18,5%)	0,07
Claudicación intermitente n(%)	19 (18,3%)	13 (26%)	6 (11,1%)	0,05
Otros antecedentes CV n(%)	20 (19,2%)	10 (20%)	10 (18,5%)	0,85
Fibrilación auricular n(%)	30 (28,8%)	16 (34,8%)	14 (27,%)	0,44
Antecedentes CV n(%)	66 (63,5%)	34 (70,8%)	32 (62,7%)	0,39

Tabla 4. Comparación de antecedentes cardiovasculares entre los pacientes del grupo de morbi-mortalidad y los del grupo de no morbi-mortalidad.

4.2.2.3 *Tratamientos farmacológicos*

En el análisis de los tratamientos farmacológicos anticoagulantes que pudieran estar tomando los pacientes, del total de los 50 del grupo de morbi-mortalidad global, 4 (8%) estaban siendo tratados con anticoagulantes y 25 (50%) estaban recibiendo tratamiento antiagregante. En el análisis estadístico bivariado no se observaron diferencias significativas en el porcentaje de tipos de tratamiento recibido entre el grupo de morbi-mortalidad global y el grupo de no morbi-mortalidad global ($p = 0,62$ y $p = 0,34$ respectivamente).

4.2.2.4 Tomografía Computerizada (TC)

De los 46 pacientes que presentaron morbi-mortalidad global y se les realizó TC, 39 (84,8%) tuvieron TC patológico y de los 47 pacientes que no presentaron morbi-mortalidad global y se les realizó TC, 39 (83%) tuvieron TC patológico. En el análisis estadístico no se observaron diferencias significativas en el porcentaje de TC patológico entre el grupo de mortalidad total y el grupo de no mortalidad ($p = 0,81$).

4.2.2.5 Valoración del déficit

En la evaluación del déficit global de estos pacientes agrupados por el punto secundario de morbi-mortalidad global se obtuvieron unos valores de mediana de 33 puntos (RI 28) para el grupo de presencia de morbi-mortalidad y de 43 puntos (RI 14), para el grupo de no presencia de morbi-mortalidad. Se observa una diferencia significativa entre ambos grupos ($p = 0,002$).

A modo de resumen concluimos, que en el análisis bivariado no se observan diferencias en cuanto al sexo, edad, a la presencia de factores de riesgo cardiovascular, tratamientos o resultados patológicos de TC entre los grupos originados por la variable de resultado secundaria morbi-mortalidad global. Dentro de los antecedentes cardiovasculares solamente la claudicación intermitente presentó diferencias significativas entre el grupo de morbi-mortalidad y el grupo de no morbi-mortalidad. La valoración del déficit global de estos pacientes presentó diferencias significativas entre el grupo de morbi-mortalidad y el grupo de no morbi-mortalidad.

4.3 RESULTADOS DE LAS DETERMINACIONES DE LABORATORIO AL INGRESO EN LA MUESTRA GLOBAL DE PACIENTES DEL ESTUDIO MINA

4.3.1 Parámetros hematológicos

La cifra de **leucocitos** ofreció un valor medio de 9220 cel/ μL ($\text{DE} \pm 3510$). Los valores de asimetría y kurtosis indican una distribución no normal (Figura 8). El test de Kolmogorov-Smirnov ofrece un resultado superior a 0,05 apoyando la hipótesis de normalidad de la distribución de esta variable. El histograma de frecuencias presenta una distribución con presencia de asimetría.

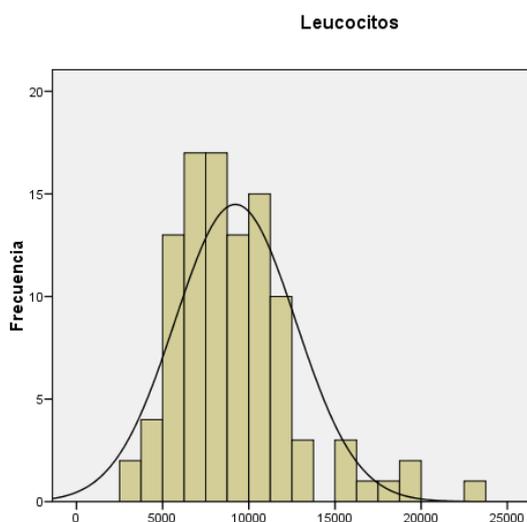


Figura 8. Distribución de las cifras de leucocitos

La cifra de **neutrófilos** ofreció un valor medio de 6734 cel/ μL ($\text{DE} \pm 3594$). Los valores de asimetría y kurtosis indican una distribución no normal (Figura 9). El test de Kolmogorov-Smirnov ofrece un resultado superior a 0,05 apoyando la hipótesis de normalidad de la distribución de esta variable. El histograma de frecuencias presenta una distribución asimétrica y leptocúrtica.

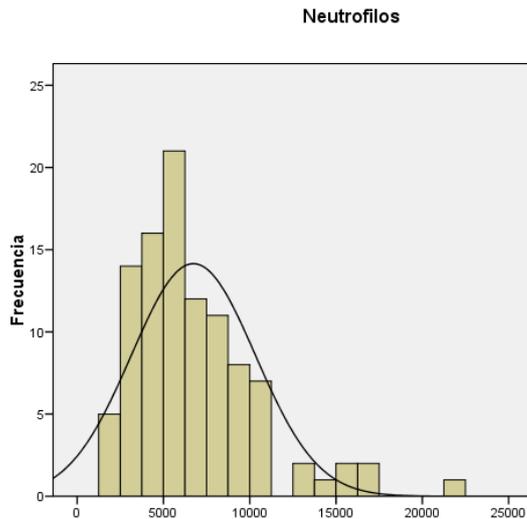


Figura 9. Distribución de las cifras de neutrófilos

La cifra de **linfocitos** ofreció un valor medio de 1754 cel/ μ L (DE \pm 1087). Los valores de asimetría y kurtosis indican una distribución no normal (Figura 10) y el test de Kolmogorov-Smirnov ofrece un resultado inferior a 0,05 apoyando la hipótesis de no normalidad de la distribución de esta variable. La mediana se situó en 1580 cel/ μ L (RI 977). El histograma de frecuencias ofrece una distribución asimétrica hacia la izquierda y leptocúrtica.

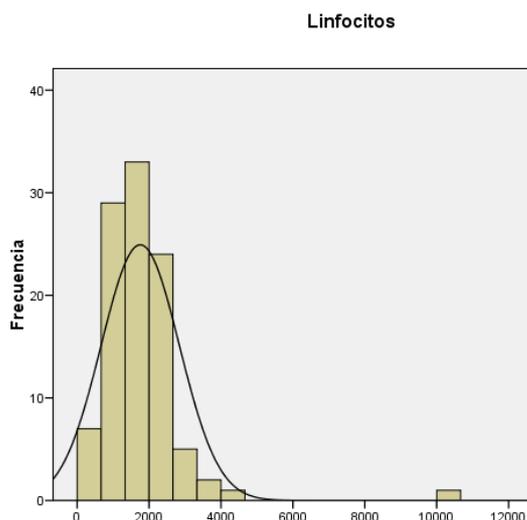


Figura 10. Distribución de las cifras de linfocitos

La cifra de **monocitos** ofreció un valor medio de 564 cel/ μ L (DE \pm 235). Los valores de asimetría no corresponden a una distribución normal,

aunque los de kurtosis si que presentan valores de normalidad (Figura 11). El test de Kolmogorov-Smirnov ofrece un resultado superior a 0,05 apoyando la hipótesis de normalidad de la distribución de esta variable. El histograma de frecuencias ofrece una distribución asimétrica hacia la izquierda.

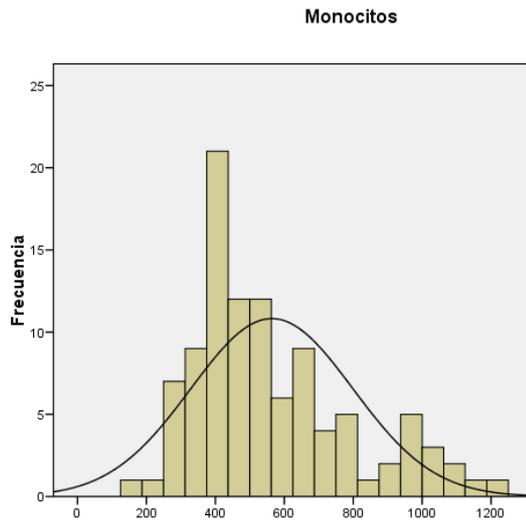


Figura 11. Distribución de las cifras de monocitos

La cifra de **hematíes** ofreció un valor medio de 4751782 cel/ μ L (DE \pm 638394). Los valores de asimetría y kurtosis indican una distribución normal (Figura 12). El test de Kolmogorov-Smirnov ofrece un resultado superior a 0,05 apoyando la hipótesis de normalidad de la distribución de esta variable. El histograma de frecuencias presenta una distribución cercana a la normalidad.

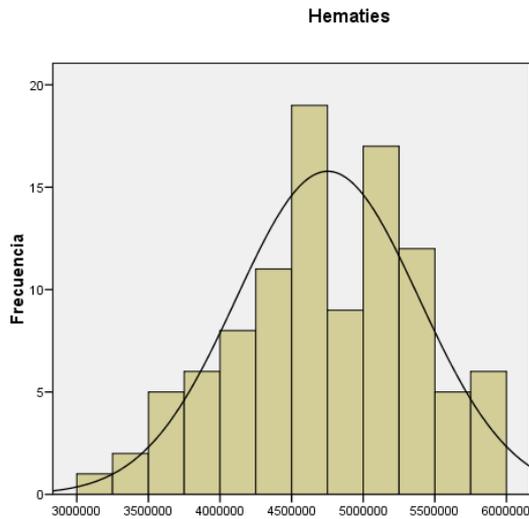


Figura 12. Distribución de las cifras de hematies

La cifra de **hemoglobina** ofreció un valor medio de 14,1 g/dl ($DE \pm 1,97$). Los valores de asimetría no corresponden a una distribución normal, aunque los de kurtosis si que presentan valores de normalidad (Figura 13). El test de Kolmogorov-Smirnov ofrece un resultado superior a 0,05 apoyando la hipótesis de normalidad de la distribución de esta variable. El histograma de frecuencias ofrece una distribución asimétrica hacia la derecha.

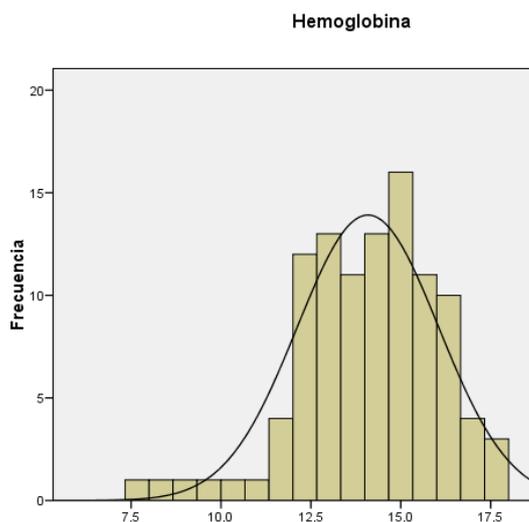


Figura 13. Distribución de las cifras de hemoglobina

La cifra de **hematocrito** ofreció un valor medio de 41,8 % ($DE \pm 5,5$). Los valores de asimetría no corresponden a una distribución normal, aunque

los de kurtosis si que presentan valores de normalidad (Figura 14). El test de Kolmogorov-Smirnov ofrece un resultado superior a 0,05 apoyando la hipótesis de normalidad de la distribución de esta variable. El histograma de frecuencias ofrece una distribución ligeramente asimétrica hacia la derecha.

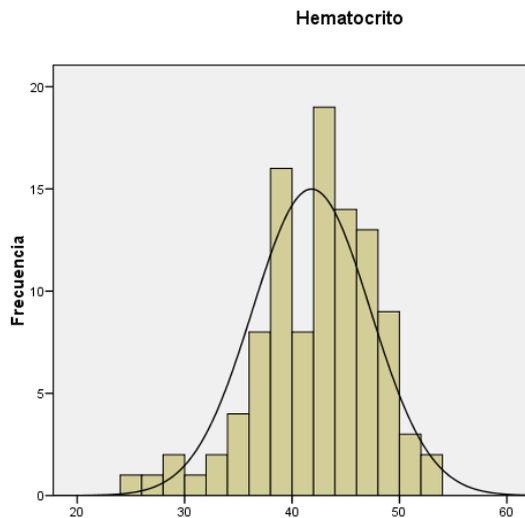


Figura 14. Distribución de las cifras de hematocrito

La cifra de **eritrosedimentación** ofreció un valor medio de 30,9 mm/h (DE \pm 21,2). Los valores de asimetría y kurtosis indican una distribución no normal (Figura 15) y el test de Kolmogorov-Smirnov ofrece un resultado inferior a 0,05 apoyando la hipótesis de no normalidad de la distribución de esta variable. La mediana se situó en 24 mm/h (RI 27,8). El histograma de frecuencias ofrece una distribución asimétrica, leptocúrtica y bimodal.

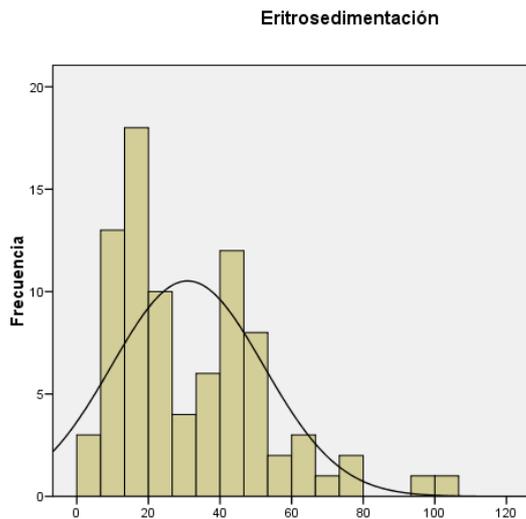


Figura 15. Distribución de las cifras de eritrosedimentación

4.3.2 Parámetros bioquímicos

El valor medio de la **glucosa** en suero fue 136,9 mg/dl ($DE \pm 55$). Los valores de asimetría y kurtosis indican una distribución no normal (Figura 16) y el test de Kolmogorov-Smirnov ofrece un resultado inferior a 0,05 apoyando la hipótesis de no normalidad de la distribución de esta variable. La mediana se situó en 116 mg/dl (RI 55). El histograma de frecuencias ofrece una distribución asimétrica hacia la izquierda y leptocúrtica.

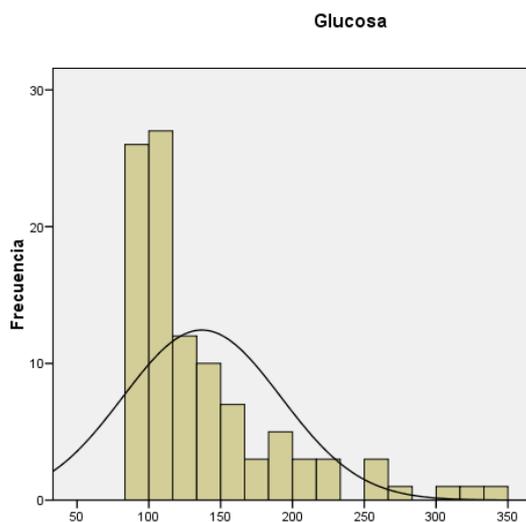


Figura 16. Distribución de las cifras de glucemia

El valor medio de **albúmina** en suero fue de 3,8 g/dl (DE \pm 0,4). Los valores de asimetría y kurtosis indican una distribución normal (Figura 17). El test de Kolmogorov-Smirnov ofrece un resultado superior a 0,05 apoyando la hipótesis de normalidad de la distribución de esta variable. Es de destacar que el histograma de frecuencias presenta una representación gráfica alejada de la normalidad.

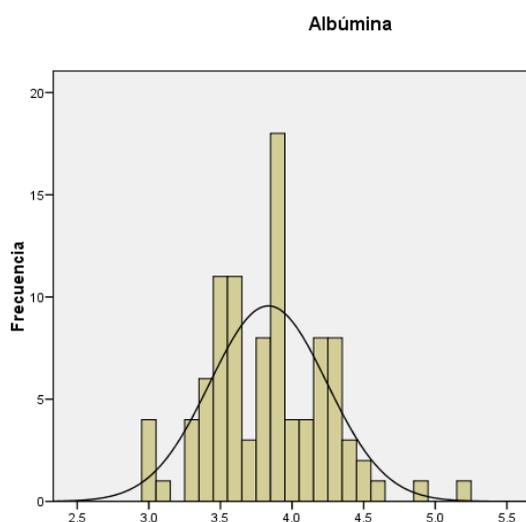


Figura 17. Distribución de las cifras de albúmina

El valor medio de **troponina I cardíaca (cTn I)** en suero fue de 0,07 ng/ml (DE \pm 0,15). Los valores de asimetría y kurtosis indican una distribución no normal (Figura 18). El test de Kolmogorov-Smirnov ofrece un resultado inferior a 0,05 apoyando la hipótesis de no normalidad de la distribución de esta variable. La mediana se situó en 0,03 ng/ml (RI 0,05). El histograma de frecuencias ofrece una distribución asimétrica y acusadamente leptocúrtica.

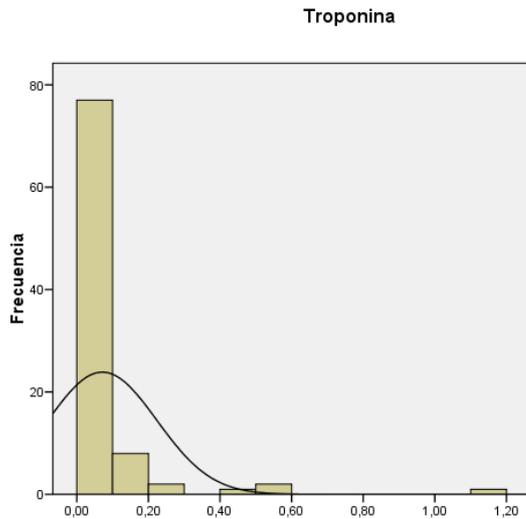


Figura 18. Distribución de las cifras de cTn I

4.3.3 Marcadores de inflamación

Los resultados de los marcadores de inflamación de las muestras de suero obtenidas en el momento del ingreso de los pacientes fueron:

El valor medio de la técnica **hsPCR** en suero fue de 23,5 mg/l (DE \pm 40,96). Los valores de asimetría y kurtosis indican una distribución no normal (Figura 19). El test de Kolmogorov-Smirnov ofrece un resultado de significación inferior a 0,05 apoyando la hipótesis de no normalidad de la distribución de esta variable. La mediana se situó en 7,95 mg/l (RI 17,96). El histograma de frecuencias ofrece una distribución asimétrica hacia la izquierda y leptocúrtica.

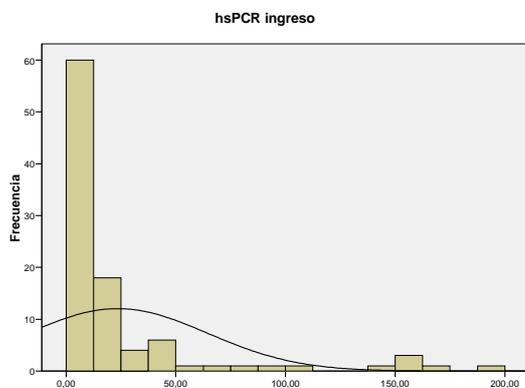


Figura 19. Distribución de las cifras de hsPCR al ingreso

El valor medio de la **IL-6** en suero fue de 15,04 pg/ml (DE \pm 26,31). Los valores de asimetría y kurtosis indican una distribución no normal (Figura 20). El test de Kolmogorov-Smirnov ofrece una significación inferior a 0,05 apoyando la hipótesis de no normalidad de la distribución de esta variable. La mediana se situó en 6,22 pg/ml (RI 10,89). El histograma de frecuencias ofrece una distribución asimétrica hacia la izquierda y leptocúrtica.

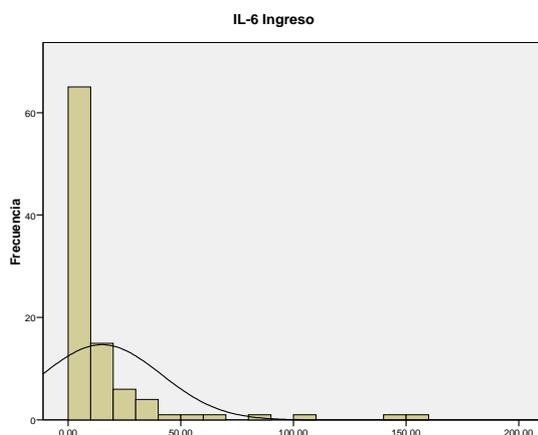


Figura 20. Distribución de las cifras de IL-6 al ingreso

El valor medio de **IL-10** en suero fue de 3,13 pg/ml, (DE \pm 7,52). Los valores de asimetría y kurtosis indican una distribución no normal (Figura 21). El test de Kolmogorov-Smirnov ofrece un resultado de significación inferior a 0,05 apoyando la hipótesis de no normalidad de la distribución de esta variable. La mediana se situó en 1,02 pg/ml (RI 0,67). El histograma de frecuencias presenta una distribución asimétrica hacia la izquierda y leptocúrtica.

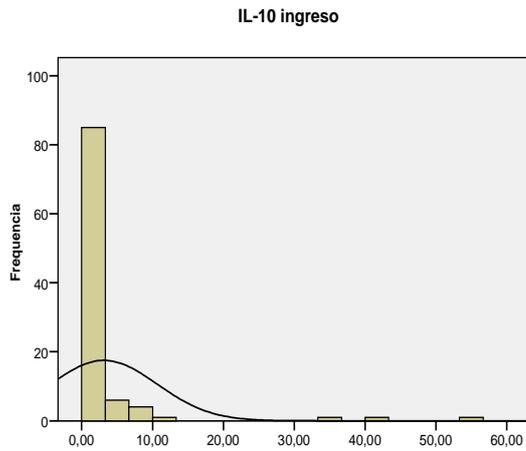


Figura 21. Distribución de las cifras de IL-10 al ingreso

El valor medio de **neopterina** en suero fue de 3,64 ng/ml ($DE \pm 2$). Los valores de asimetría y kurtosis indican una distribución no normal (Figura 22). El test de Kolmogorov-Smirnov ofrece un resultado de significación inferior a 0,05 apoyando la hipótesis de no normalidad de la distribución de esta variable. La mediana se situó en 2,8 ng/ml (RI 1,95). El histograma de frecuencias ofrece una distribución asimétrica hacia la izquierda y leptocúrtica.

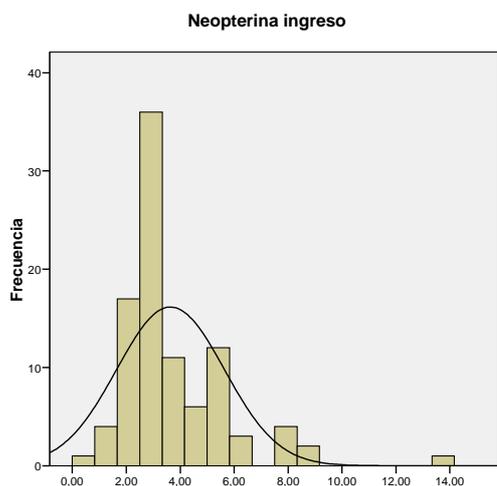


Figura 22. Distribución de las cifras de neopterina al ingreso

El valor medio de **ICAM-1** en suero fue de 365,8 ng/ml ($DE \pm 138,4$). Los valores de asimetría no corresponden a una distribución normal, aunque

los de kurtosis si que presentan valores de normalidad (Figura 23). El test de Kolmogorov-Smirnov ofrece una significación superior a 0,05 apoyando la hipótesis de normalidad de la distribución de esta variable. El histograma de frecuencias presenta una distribución cercana a la normalidad.

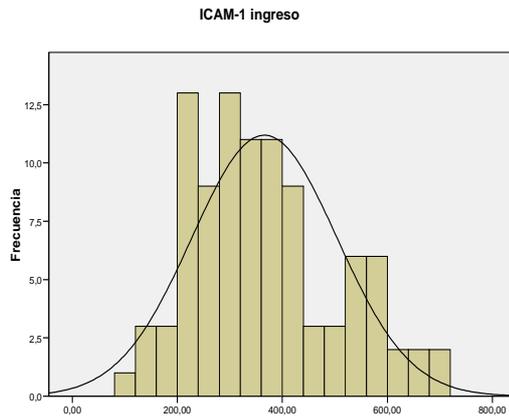


Figura 23. Distribución de las cifras de ICAM-1 al ingreso

4.4 RESULTADOS DE LAS DETERMINACIONES DE LABORATORIO EN LOS GRUPOS OBTENIDOS POR LA PRESENCIA DE VARIABLES DE RESULTADOS.

En las siguientes tablas aparecen los resultados de las distintas determinaciones, expresados como media con desvío estándar cuando la distribución de los datos era normal o con mediana y rango intercuartíl en el caso contrario. En la última columna se indica el valor de significación de la comparación de resultados entre los grupos, mediante t de Student en el caso de normalidad o U de Mann Whitney en el caso de no normalidad.

4.4.1 Variable de mortalidad total

Entre los grupos originados por la mortalidad total aparecen diferencias significativas en los parámetros hematológicos de cifra de leucocitos, neutrófilos y linfocitos, rozando la significación en el caso de los monocitos.

En el análisis bivariado de la relación de los marcadores de inflamatorios con la mortalidad aparecen diferencias significativas para la IL-6, IL-10 y hsPCR. (Tabla 5).

	Mortalidad n=20	No Mortalidad n=84	Valor de p
Parámetros hematológicos			
Leucocitos (cel/ μ L)	11238 \pm 3300	8758 \pm 3409	0,001
Neutrófilos (cel/ μ L)	9142 \pm 3417	6182 \pm 3420	0,000
Linfocitos (cel/ μ L)*	1670 (940)	1330 (700)	0,011
Monocitos (cel/ μ L)	669 \pm 269	539 \pm 221	0,06
Hematíes (cel/ μ L)	4743333 \pm 589795	4753614 \pm 651822	0,95
Hemoglobina g/dl	13,8 \pm 2,3	14,2 \pm 1,9	0,52
Hematocrito %	41,5 \pm 6,2	41,9 \pm 5,3	0,78
VSG (mm/h)	31 \pm 24	31 \pm 21	0,96
Parámetros bioquímicos			
Glucosa (mg/dl)*	131 (79,25)	112 (51)	0,10
Albúmina (g/dl)	3,7 \pm 0,29	3,8 \pm 0,43	0,11
cTnl (ng/ml)*	0,05 (0,06)	0,03 (0,05)	0,37
Marcadores inflamatorios			
hsPCR (mg/l)*	17,5 (77,69)	7,53 (14,07)	0,02
IL-6 (pg/ml)*	22,4 (27,58)	5 (8,55)	0,000
IL-10 (pg/ml)*	1,48 (4,51)	1 (0,46)	0,01
Neopterinina (ng/ml)*	2,7 (2,6)	2,85 (1,92)	0,88
ICAM-1 (ng/ml)	406,8 \pm 175	355,8 \pm 127	0,24

Tabla 5. Comparación de las determinaciones de laboratorio entre pacientes vivos y fallecidos a tres meses. * Mediana (rango intercuartíl).

4.4.2 Variable de morbi-mortalidad global

Entre los grupos originados por la variable morbi-mortalidad global total aparecen diferencias significativas en los parámetros hematológicos de cifra de leucocitos, neutrófilos y linfocitos.

En el análisis bivariado de la relación de los marcadores de inflamatorios con la morbi-mortalidad aparecen diferencias significativas para la IL-6. (Tabla 6).

	Morbi-mortalidad global n=49	No morbi- mortalidad global n= 53	Valor de p
Parámetros hematológicos			
Leucocitos (cel/ μ L)	9969 \pm 3873	8527 \pm 3011	0,03
Neutrófilos (cel/ μ L)	7606 \pm 4104	5928 \pm 2857	0,02
Linfocitos (cel/ μ L)*	1450 (894)	1720 (835)	0,05
Monocitos (cel/ μ L)*	510 (391)	490 (275)	0,27
Hematíes (cel/ μ L)	4754583 \pm 692835	4749245 \pm 591494	0,97
Hemoglobina g/dl	13,91 \pm 2,08	14,25 \pm 1,86	0,36
Hematocrito %	41,54 \pm 6,06	42,1 \pm 4,92	0,64
VSG (mm/h)	30,8 \pm 21,95	31 \pm 20,9	0,99
Parámetros bioquímicos			
Glucosa (mg/dl)*	121,5 (82)	111 (47)	0,21
Albúmina (g/dl)	3,8 \pm 0,32	3,9 \pm 0,47	0,50
cTnl (ng/ml)*	0,04 (0,06)	0,02 (0,056)	0,10
Marcadores inflamatorios			
hsPCR (mg/l)*	8,68 (34,04)	7,53 (13,82)	0,28
IL-6 (pg/ml)*	8,82 (18,32)	4,47 (9,19)	0,009
IL-10 (pg/ml)*	1,26 (1,08)	1 (0,51)	0,08
Neopterinina (ng/ml)*	2,9 (1,4)	2,8 (2,52)	0,64
ICAM-1 (ng/ml)	365 \pm 154,4	356 \pm 122	0,48

Tabla 6. Comparación de las determinaciones de laboratorio entre los pacientes del grupo de morbi-mortalidad y los del grupo de no morbi-mortalidad. * Mediana (rango intercuartíl).

4.5 DISTRIBUCIÓN POR TERCILES DE LOS MARCADORES INFLAMATORIOS AL INGRESO EN LA MUESTRA GLOBAL DE PACIENTES DEL ESTUDIO MINA

Al agrupar los biomarcadores de inflamación por terciles observamos que:

-Atendiendo a la medida de **hsPCR** en suero: el primer tercil engloba valores iguales o inferiores a 3,67 mg/l (n=33); el segundo tercil incluye los valores comprendidos entre 3,69 mg/l y 14,3 mg/l (n= 33); en el tercil superior se encuentran los valores iguales o superiores a 14,5 mg/l (n=33).

-Según la medida de **IL-6** en suero: el primer tercil presentó valores iguales o inferiores a 3,40 pg/ml (n=32); el segundo tercil incluye los valores comprendidos entre 3,46 pg/ml y 9,82 pg/ml (n= 33); en el tercil superior se encuentran los valores iguales o superiores a 10,2 pg/ml (n=32).

-Según la medida de **IL-10** en suero: el primer tercil engloba los resultados hasta 1 pg/ml (n=48); el segundo tercil con n=17 abarca los resultados comprendidos entre 1 y 1,44 pg/ml; el tercil superior engloba los resultados superiores 1,45 pg/ml (n=34).

-Según la medida de **neopterina** en suero: el primer tercil presenta valores iguales o inferiores a 2,5 ng/ml (n=29); el segundo tercil engloba los valores comprendidos entre 2,6 ng/ml y 3,6 ng/ml (n=35) el tercil superior abarca valores iguales o superiores a 3,7 ng/ml (n=33).

-Según la medida de **ICAM-1** en suero: el primer tercil presenta valores iguales o inferiores a 290,3 ng/ml (n=32); el segundo tercil incluya los valores comprendidos entre 290,5 ng/ml y 406,3 ng/ml (n=33); el tercil superior engloba los valores iguales o superiores a 406,8 ng/ml (n=32).

4.6 ANÁLISIS POR TERCILES DE LOS MARCADORES DE INFLAMACIÓN EN LOS GRUPOS OBTENIDOS POR LA PRESENCIA DE VARIABLES DE RESULTADOS

Tras la descripción por terciles de los marcadores inflamatorios se crea una nueva variable dicotómica para cada marcador inflamatorio. Se agrupan los resultados del primer y segundo tercil en un mismo valor de la variable y se analizan frente al tercer tercil. Este análisis se realizó para las dos variables dependientes: mortalidad total y morbi-mortalidad global.

4.6.1 Variable de mortalidad total

Observamos que en el análisis de los porcentajes de pacientes con valores en el tercer tercil de las determinaciones respecto a los pacientes con valores en el primer o segundo tercil, teniendo en cuenta la variable de resultado principal mortalidad total, obtenemos valores significativos de la cifra de leucocitos totales, de neutrófilos y de linfocitos, con un riesgo relativo de mortalidad de 5,6 (IC 2,2-14,26), 4,33 (IC 1,81-10,34) y 0,24 (IC 0,06-0,96) respectivamente. (Tabla 7).

Dentro de los marcadores de inflamación obtenemos valores significativos para la hsPCR, la IL-6 y la IL-10. Si consideramos las determinaciones de marcadores de inflamación como variables cuantitativas teniendo en cuenta los terciles, observamos que los pacientes con valores de hsPCR, IL-6, IL-10 situados en el tercil superior, presentan un riesgo relativo de mortalidad respecto de los pacientes con valores situados en los terciles inferiores de 2,44 (IC 1,13-5,31), 2,79 (IC 1,28-6,26) y 2,34 (IC 1,07-5,08) respectivamente. (Tabla 7).

	Grupo Mortalidad	Grupo No Mortalidad	Valor de p	RR
	Pacientes en 3T (% grupo)	Pacientes en 3T (% grupo)		
Parámetros hematológicos				
Leucocitos totales	14 (73,7%)	20 (24,1%)	0,000	5,6 (2,2-14,26)
Neutrofilos	13 (68,4%)	21 (25,3%)	0,000	4,3 (1,81-10,34)
Linfocitos	2 (10,5%)	32 (38,6%)	0,019	0,24 (0,06-0,96)
Monocitos	8 (42,1%)	25 (30,1%)	0,31	
Parámetros bioquímicos				
Glucosa	9 (45%)	25 (30,1%)	0,20	
Albumina	4 (22,2%)	28 (35%)	0,3	
CTnl	7 (41,2%)	22 (29,7%)	0,36	
Marcadores inflamatorios				
hsPCR	11 (55%)	22 (22,7%)	0,02	2,44 (1,13-5,31)
IL-6	11 (57,95%)	21 (26,9%)	0,01	2,79 (1,28-6,26)
IL-10	11 (55%)	23 (29,1%)	0,03	2,34 (1,07-5,08)
Neopterina	6 (31,6%)	27 (34,6%)	0,80	
ICAM-1	7 (36,8%)	25 (32,1%)	0,69	

Tabla 7. Pacientes en el tercil superior de las determinaciones, variable de resultado mortalidad total.

4.6.2 Variable de morbi-mortalidad global

Observamos que en el análisis de los porcentajes de los pacientes con valores en el tercer tercil de las determinaciones respecto a los pacientes con valores en el primer o segundo tercil, teniendo en cuenta la variable de resultado secundaria de morbi-mortalidad, obtenemos valores

significativos de la cifra de leucocitos totales, de neutrófilos y de linfocitos con un riesgo relativo de mortalidad de 1,5 (1,02-2,21), 1,5 (1,02-2,21) y 0,58 (0,34-0,98) respectivamente. Dentro de los marcadores de inflamación no obtenemos valores significativos. (Tabla 8).

	Grupo Morbi- mortalidad Pacientes en 3T n (% grupo)	Grupo No Morbi- mortalidad Pacientes en 3T n (% grupo)	Valor de p	RR
Parámetros hematológicos				
Leucocitos totales	21 (42,9%)	13 (24,5%)	0,05	1,5 (1,02-2,21)
Neutrófilos	21 (42,9%)	13 (24,5%)	0,05	1,5 (1,02-2,21)
Linfocitos	11 (22,4%)	23 (43,4%)	0,02	0,58 (0,34-0,98)
Monocitos	18 (36,7%)	15 (28,3%)	0,36	
Parámetros bioquímicos				
Glucosa	19 (38%)	15 (28,3%)	0,3	
Albúmina	13 (28,9%)	19 (35,8%)	0,46	
cTnl	17 (39,5%)	12 (25%)	0,14	
Marcadores inflamatorios				
hsPCR	20 (41,7%)	13 (25,5%)	0,09	
IL-6	19 (40,4%)	13 (26%)	0,13	
IL-10	20 (41,7%)	14 (27,5%)	0,14	
Neopterina	13 (27,7%)	20 (40%)	0,20	
ICAM-1	18 (38,3%)	14 (28%)	0,28	

Tabla 8. Pacientes en el tercil superior de la determinación, variable de resultado morbi- mortalidad global.

4.7 ANÁLISIS DE REGRESIÓN

Después del análisis bivariado se procedió al análisis de regresión múltiple de Cox de los marcadores de inflamación que habían obtenido unos valores significativos en el mismo, teniendo como variable dependiente en primer lugar la mortalidad total. En un segundo paso se repitió el estudio de regresión múltiple de Cox siendo la variable dependiente la morbi-mortalidad global.

4.7.1 Variable de mortalidad total

Como se especificó en material y métodos se construyeron tres modelos de regresión múltiple de Cox, todos ajustados por edad y sexo, tomando como variable dependiente la mortalidad total. Las posibles variables independientes fueron los biomarcadores de inflamación como variables categóricas para el modelo 1 y como variables cuantitativas para el modelo 2. Finalmente en el modelo 3 se introdujeron, además, ajustes por antecedentes cardiovasculares y factores de riesgo cardiovascular.

-Modelo 1: Análisis de regresión múltiple de Cox considerando las posibles variables independientes como variables categóricas por terciles.

Se realizó el análisis, en este modelo, de forma aislada para cada marcador inflamatorio como variable categórica. Todas mostraron, en forma individual, significación estadística, la hsPCR mostró un OR 2,45 (IC 1,001-6,24) ($p < 0,05$); la IL-6 ofreció un OR 3,17 (IC 1,27-7,92) ($p = 0,014$) y la IL-10 un OR 2,73 (IC 1,12-6,67) ($p < 0,03$).

Cuando introducimos en el modelo los tres marcadores de inflamación, observamos que se pierde la significación para la hsPCR y la IL-10. También la IL-6 pierde, OR de 2,43 (IC 0,89-6,64) ($p = 0,08$).

-Modelo 2: Análisis de regresión múltiple de Cox considerando las posibles variables independientes como variables cuantitativas.

En este modelo se introdujo, de forma individual, cada marcador inflamatorio como variable cuantitativa. La hsPCR ofreció un OR 1,01 (IC 1,002-1,017) ($p < 0,01$); la IL-6 presentó un OR de 1,02 (IC 1,005-1,025) ($p < 0,003$); la IL-10 mostró un OR de 1,04 (IC 1,001-1,07) ($p < 0,05$).

Cuando introducimos en el modelo los tres marcadores de inflamación, observamos que solo la IL-6 permanece como factor independiente de mortalidad total, con un OR de 1,013 (IC 1,002-1,024) ($p < 0,02$).

-Modelo 3: En este modelo se consideró variable independiente cuantitativa a la IL-6, incorporando los antecedentes cardiovasculares y los principales factores de riesgo cardiovascular.

La IL-6 permanece como factor independiente de mortalidad al introducir en el modelo la variable **antecedentes cardiovasculares**, con un OR 1,016 (IC 1,003-1,029) ($p < 0,02$).

Si se considera como posible variable independiente la **diabetes**, la IL-6 permanece como factor independiente de mortalidad con un OR 1,015 (IC 1,005-1,025) ($p < 0,003$).

Al introducir como posible variable independiente la **hipertensión arterial**, la IL-6 permanece como factor independiente de mortalidad con un OR de 1,016 (CI 1,005-1,026) ($p < 0,003$).

La IL-6 permanece también como factor independiente de mortalidad al introducir en el modelo la variable **dislipemia** obteniendo un OR de 1,016 (CI 1,005-1,027) ($p < 0,003$).

Si se considera como posible variable independiente el **IMC** la IL-6 permanece como factor independiente de mortalidad con un OR 1,016 (CI 1,006-1,027) ($p < 0,002$).

Introducidas todas las posibles variables clínicas consideradas de importancia en el modelo de regresión, ajustado por las variables, la IL-6 se mantuvo como factor independiente, significativo de mortalidad global, con un OR de 1,02 (CI 1,005-1,033) ($p < 0,009$).

4.7.2 Variable de morbi-mortalidad global

También se construyeron tres modelos de regresión múltiple de Cox, todos ajustados por edad y sexo, y tomando como variable dependiente la morbi-mortalidad global. Las posibles variables independientes fueron los biomarcadores de inflamación como variables categóricas para el modelo 1 y como variables cuantitativas para el modelo 2.

-Modelo 1: Análisis de regresión múltiple de Cox considerando las posibles variables independientes como variables categóricas por terciles.

En este modelo se realizó el análisis de forma aislada para cada marcador inflamatorio como variable cuantitativa. En la hsPCR mostró un OR 1,66 (IC 0,91-3,03) ($p < 0,1$); la IL-6 ofreció un OR 1,72 (IC 0,96-3,10) ($p = 0,07$); la IL-10 un OR 1,66 (IC 0,92-2,96) ($p = 0,09$).

Cuando introducimos en el modelo los tres marcadores de inflamación, así como el sexo y la edad, observamos que ningún biomarcador de inflamación, considerado como variable dicotómica por terciles, resulta ser significativo como factor independiente del punto secundario morbi-mortalidad total

-Modelo 2: Análisis de regresión múltiple de Cox considerando las variables independientes como variables cuantitativas.

En este modelo se realizó el análisis de forma individual para cada marcador inflamatorio como variable cuantitativa. La hsPCR ofreció un OR 1,006 (CI 1,000-1,012) ($p < 0,04$); la IL-6 presentó un OR de 1,008 (CI 1,000-1,017) ($p < 0,06$); en el caso de la IL-10 el valor de OR fue de 1,018 (CI 0,99-1,05) ($p = 0,24$).

Cuando introducimos en el modelo los tres marcadores de inflamación en un modelo ajustado por edad y sexo, observamos que ningún biomarcador de inflamación considerado como variable continua resultó

ser significativo como factor independiente del punto secundario morbi-mortalidad total. Por ello no se continúa el estudio con los antecedentes cardiovasculares y los principales factores de riesgo cardiovascular.

4.8 RESULTADOS OBTENIDOS EN LA POBLACIÓN CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO DEL ESTUDIO SIESTA (SUBGRUPO DE DON BENITO-VILLANUEVA)

Como participantes del estudio multicéntrico SIESTA sobre el síndrome coronario agudo se recogieron, en nuestra área sanitaria, 63 pacientes que cumplían los criterios de ingreso durante el período comprendido entre junio de 2002 y junio 2004.

Las siguientes tablas (Tabla 9, Tabla 10, Tabla11) ilustran las características, factores de riesgo y determinaciones de marcadores de inflamación de los pacientes ingresados con diagnóstico de ictus y de aquellos ingresados con síndrome coronario sin elevación de segmento ST.

	ESTUDIO MINA	ESTUDIO SIESTA
Total pacientes	104	63
Varones n(%)	56 (53,8%)	42 (66,7%)
Mujeres n(%)	48 (46,2 %)	21 (33,3%)
Edad (años)	74,3 ± 9,03	65 ± 11,2
Rango edad	45-92	37-86
Mortalidad durante hospitalización n(%)	11p (10,6%)	0p
Mortalidad durante seguimiento n(%)	9p (8,7%)	2p (3,2%)
Mortalidad total n(%)	20p (19,2%)	2p (3,2%)

Tabla 9. Descripción general de los estudios MINA y SIESTA

	ESTUDIO MINA	ESTUDIO SIESTA
HTA n(%)	74 (71,2%)	36 (57,1%)
Diabetes n(%)	33 (31,7%)	17 (27%)
Dislipemia n(%)	34 (32,7%)	37 (58,7%)
Consumo alcohol n(%)	20 (19,2%)	17 (27%)
Fumador n(%)	16 (15,4%)	19 (30,2%)
Obesidad n(%)	34 (32,7%)	20 (31,7%)
Antecedentes personales n(%)	58 (55,8%)	20 (31,7%)

Tabla 10. Presencia de factores de riesgo en los estudios MINA y SIESTA.

	ESTUDIO MINA	ESTUDIO SIESTA
IL-6 pg/ml*	6,22 (10,89)	8,38 (13)
ICAM-1 ng/ml	365,8 ± 138,33	
Neopterina ng/ml*	2,8 (1,95)	8,3 (5,14)
IL-10 pg/ml*	1,02 (1,66)	0,81 (1,01)
hsPCR mg/l	7,95 (17,96)	5,2 (8,92)

Tabla 11. Marcadores inflamatorios en los estudios MINA y SIESTA. *Mediana (rango intercuartil)

5. DISCUSIÓN

La hsPCR no resultó ser un marcador independiente de mortalidad a 90 días en los pacientes que presentaron un ictus en nuestra área sanitaria y que fueron ingresados en el Hospital Don Benito-Villanueva.

La hsPCR, IL-6 e IL-10 presentaron diferencias significativas en el análisis bivariado entre los grupos de mortalidad y no mortalidad tanto en variables continuas como agrupadas por terciles.

La IL-6 fue el único biomarcador que se comportó como factor independiente de mortalidad en un modelo de regresión múltiple de Cox ajustado por edad, sexo y factores de riesgo cardiovascular.

De los cinco biomarcadores estudiados en esta tesis, cuatro de ellos la hsPCR, la IL-6, la neopterinina y la molécula ICAM-1 mostraron unos niveles elevados respecto a los hallados en personas sanas. En nuestro grupo la IL-10 no mostró valores elevados frente a los de personas aparentemente sanas.

5.1 RESULTADOS DE PCR

Los pacientes con ictus incluidos en esta tesis presentaron unos valores de hsPCR notablemente más altos que los de las personas aparentemente sanas reflejados en la literatura ^(44,47,54,89,134,141,142). En la tabla 12 se muestran los valores encontrados en estudios sobre pacientes con accidente cerebrovascular ^(46,92,135,136,141,142).

Asimismo los valores de hsPCR entre los pacientes que murieron fueron más elevados que entre los que no murieron, presentando, en el estudio estadístico bivariado inicial, una diferencia significativa, aproximándose a los valores que describen otros autores. (Tabla 12).

Autor	Año	Valor de corte	Grupo ictus	Ictus con peor evolución	Ictus con mejor evolución
Muir ⁽¹⁴¹⁾	1999		10,1 mg/l		
Di Napoli ⁽⁴⁶⁾	2001	33 mg/l (nivel bajo 3T)	13 mg/l (5-33)*	22,5 mg/l (11,2-72.0)*	10 mg/l (4,0-23,0)*
Di Napoli ⁽⁹²⁾	2001	15 mg/l Desde curva ROC			
Winbeck ⁽¹³⁶⁾	2002	8,6 mg/l media	12,2 mg/l valor medio del mejor momento 12-24h		
Arenillas ⁽¹³⁵⁾	2003	14,1 mg/l desde ROC y como nivel bajo 5Q	3,6 mg/l (1,4-10,7)*	38,5 mg/l (14,2-69)*	3,4 mg/l (1,4-8,8)*
Kelly ⁽¹⁴²⁾	2004		8,7 mg/l		
Idicula ⁽¹⁴⁸⁾	2009	10 mg/l	3 mg/l (mediana)		
MJ Zaro ^(tesis)	2012		7,95mg/l (2,7-20,7)*	17,5 mg/l (4,34-82,02)* Grupo de mortalidad	7,53 mg/l (2,4-16,5)* Grupo de no mortalidad

Tabla 12. Valores de hsPCR en diferentes estudios de ictus. *Mediana (RI)

El análisis por terciles mostró diferencias significativas entre el grupo de mortalidad respecto al grupo de no mortalidad entre los pacientes con valores de hsPCR situados en el tercer tercil con respecto a los ubicados en el primero y segundo tercil.

Los pacientes que presentaron niveles de hsPCR en el tercer tercil tenían más riesgo de morir que los que mostraban valores de hsPCR en el primer o segundo tercil. El valor inferior del tercer tercil de 14,5 mg/l obtenido en esta tesis es similar al valor de corte propuesto por Arenillas⁽¹³⁵⁾ y Di Napoli⁽⁹²⁾

La hsPCR de forma individual también se mostró como variable independiente de mortalidad cuando se consideró como variable cuantitativa. Sin embargo, al continuar con el análisis de regresión múltiple de Cox introduciendo los tres biomarcadores, que en el estudio bivariado inicial habían mostrado tener valor, la significación estadística como variable independiente de mortalidad desapareció.

En el caso de la variable secundaria morbi-mortalidad el análisis bivariado inicial no presentó diferencias significativas. Tampoco el análisis de los terciles y ni el resultado final del estudio de regresión múltiple de Cox mostraron significación de la hsPCR como variable independiente para la variable de resultado secundaria morbi-mortalidad global.

5.1.1 PCR en población sana

La hsPCR, como marcador de inflamación, está relacionada con la aparición de arterioesclerosis y de enfermedad vascular en personas aparentemente sanas. Se ha descrito⁽⁸⁸⁾ la relación entre niveles basales de PCR y el riesgo de eventos cerebrovasculares futuros en diferentes estudios y en la mayoría de los casos de forma independiente de la edad, tabaco, concentraciones de colesterol, tensión arterial y diabetes. Este dato ha sido observado en varias poblaciones, hombres, mujeres y con grupos de diferentes edades.

Ridker, en un estudio de casos y controles de hombres sanos que participaron en el Physician's Health Study, observó que la PCR predecía el riesgo de futuro IAM e ictus⁽⁴⁴⁾, incluso para eventos a largo plazo. Estas observaciones sugerían que la inflamación participaba en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular y que podía actuar de forma crónica. Asimismo, entre mujeres sanas participantes en el Women's Health Study^(47,54), se registró el mismo papel predictor de eventos cardiovasculares, entre los que se encontraba el ictus. Estos datos parecen indicar que la PCR es un predictor independiente de enfermedad cardiovascular futura.

Koenig⁽⁹¹⁾ también concluyó que la PCR entre hombres de mediana edad inicialmente sanos se relacionaba de forma independiente con el riesgo de enfermedad coronaria y que un bajo grado de inflamación estaría involucrado en la patogénesis de la arterioesclerosis.

Rost⁽¹³⁴⁾ en una cohorte de sujetos sanos de participantes del estudio Framingham, que incluía tanto hombres como mujeres, demostró una fuerte relación entre niveles elevados de PCR e incidencia de primer episodio de ictus o AIT. Esta relación fue lineal y consistente con la distribución por cuartiles de la PCR tanto en hombres como en mujeres y se mantenía después del ajuste por factores de riesgo cardiovascular. Este dato se veía más claro en los pacientes con valores de PCR en el cuartil más alto de la distribución. El valor inferior de este cuartil se situó en 6,9 mg/l en varones y 7,33 mg/l en mujeres.

Van de Meer^(89,143) en una muestra de sujetos del Rotterdam Study, estudio poblacional sobre hombres y mujeres sanos de más de 55 años, observó que la PCR predecía la progresión de la arterioesclerosis medida en varios territorios arteriales, entre los que se encontraban los carotídeos.

El CDC y la AHA^(68,69) elaboraron en el 2003 un documento para marcadores de inflamación con recomendaciones para su uso en la

predicción de riesgo cardiovascular. Recomiendan realizar evaluación inicial del riesgo mediante modelos multifactoriales, como el modelo Framingham, donde intervengan los factores edad, sexo, tabaco, presión arterial, colesterol total, colesterol-HDL y la historia familiar⁽¹⁴⁴⁾. Proponen la hsPCR como el marcador inflamatorio más adecuado por su estabilidad y características de análisis. Indican^(68,69) los siguientes niveles para categorizar a los pacientes: un valor de PCR superior a 3 mg/l alto riesgo, de 1 a 3 mg/l correspondería a un riesgo moderado y menor de 1 mg/l riesgo bajo en la predicción de riesgo cardiovascular. Opinan que el uso añadido de la hsPCR agrega de forma moderada valor predictivo al uso de factores cardiovasculares ya establecidos y que puede ser útil en poblaciones seleccionadas⁽⁷⁰⁾ Recomiendan finalmente la medida de hsPCR como una variable añadida a los factores de riesgo cardiovascular, en personas con un riesgo coronario calculado de 10% - 20% a 10 años.

Danesh⁽⁵⁵⁾ en el estudio prospectivo de enfermedad cardiovascular Reykjavik, estudió la predicción de riesgo coronario. Observó, cuando se valoró como variable continua, unos valores de PCR más altos entre aquellos sujetos que desarrollaron enfermedad coronaria respecto de aquellos que no presentaron enfermedad durante el seguimiento. Sin embargo, agrupada por terciles y ajustando en el modelo los factores de riesgo cardiovascular, edad, sexo, eritrosedimentación y factor Von Willenbrand, la elevación de PCR se relacionó con una población que presentó un riesgo moderado. En el análisis de terciles usó un valor de corte de PCR de 2 mg/l, que contrasta con el valor de corte recomendado por AHA para riesgo alto de 3 mg/l.

El estudio JUPITER⁽⁶⁷⁾ fue un ensayo clínico aleatorizado de rosuvastatina sobre una población con niveles de LDL adecuados y de PCR superiores a 2 mg/dl. Los pacientes que fueron asignados al grupo de ingesta del fármaco tuvieron una gran disminución de eventos cardiovasculares, entre los que se encontraba el ictus y que determinó su finalización anticipada.

Esta disminución se observó en todos los subgrupos realizados por sexo y raza, indicando que personas con ligero aumento del nivel de inflamación pero sin hiperlipidemia se pueden beneficiar del tratamiento con estatinas. Tuvo que ser suspendido antes de la finalización del tiempo previsto debido a la importante disminución del número de eventos entre la población asignada a la toma del medicamento. Este importante estudio refuerza la idea de la participación de la inflamación en la arterioesclerosis.

En el documento desde el CRP Pooling Project⁽⁸⁸⁾ se concluye que el nivel de hsPCR está consistentemente asociado con el riesgo cerebrovascular elevado en diferentes poblaciones y que este incremento del riesgo permanece después del ajuste por otros factores de riesgo. A pesar de estos datos no recomienda su uso en prevención primaria.

5.1.2 PCR en la enfermedad coronaria

En pacientes con enfermedad coronaria estable o síndromes coronarios agudos la medida de hsPCR puede ser útil como un marcador independiente de recurrencia de eventos ^(45,68,145,146).

Lindahl⁽⁴⁵⁾ observó, en pacientes con enfermedad coronaria inestable, que la PCR estuvo fuertemente relacionada con la mortalidad por causas cardíacas. Obtuvo un valor de corte de 2 mg/l. En el análisis multivariable, la PCR fue un predictor independiente de riesgo de morir por causas cardíacas, sumándose su efecto a los de otros factores de riesgo.

Biasucci⁽¹⁴⁶⁾ fue el representante de un grupo de trabajo promovido por la AHA sobre las aplicaciones clínicas de los marcadores de inflamación. Este grupo revisó la utilidad clínica en pacientes con diferentes enfermedades cardiovasculares. Concluyeron que la PCR estaba asociada con el pronóstico a corto y largo plazo, en síndromes coronarios agudos, tanto IAM como angina inestable, siendo predictor del riesgo de eventos posteriores, independientemente de otros factores de riesgo e incrementando la información aportada por otros biomarcadores de riesgo

como la troponina. Proponen para la PCR un nivel de corte de 10 mg/l como marcador de alto riesgo de muerte o de posible infarto en SCA y un valor de 3 mg/l para identificar pacientes con riesgo intermedio y alta tasa de recurrencia de eventos.

Tanne⁽¹⁴⁵⁾ observó entre pacientes que ya padecían enfermedad cardiovascular, participantes en el ensayo clínico BIP (Bezafibrato Infarction Prevention), que la PCR, tanto medida en el momento de ingreso en el estudio como la determinada a los dos años del seguimiento, predecía el riesgo de sufrir ictus isquémico. La proporción de ictus entre los pacientes con niveles de PCR >10 mg/l doblaba la de los pacientes con niveles de PCR de 3-10 mg/l. Situaron el valor de corte de PCR en 10 mg/l, que es el valor medio del tercer tercil de la distribución de los valores de PCR obtenidos en este estudio. Es de destacar que como muestra de sangre se usó plasma citratado y ya el autor indica que los valores de PCR del plasma citratado son un 68% de los niveles de suero.

5.1.3 PCR en el ictus

En el estudio de Kelly⁽¹⁴²⁾ el grupo de pacientes que habían sufrido un ictus presentaron valores de hsPCR significativamente más altos que el grupo de controles. Con un valor medio de 8,7 mg/l frente a 1,6 mg/l.

Existen diversos estudios sobre pacientes que ya han sufrido un ictus, en donde se ha observado que niveles elevados de PCR estaban relacionados con un aumento de recurrencia de eventos o con un peor pronóstico con independencia de la edad y de la severidad del ictus (46,76,92,135,136,147,148).

Di Napoli⁽⁴⁶⁾ observó entre pacientes que habían sufrido un ictus, que los niveles de PCR en el tercer tercil, estaban relacionados con la mortalidad o con la aparición de eventos cardiovasculares en el seguimiento a un año. En un primer estudio situó el valor de corte en 33 mg/l

correspondiendo al valor inferior del tercer tercil. En un análisis posterior ^(76,92) sitúa el valor de PCR en 15 mg/l, determinado al momento del alta, como el más adecuado para definir pacientes que tiene más riesgo de mortalidad o peor evolución.

Winbeck⁽¹³⁶⁾ en su grupo de 127 pacientes con ictus encontró que los valores elevados de PCR determinados de 12 a 24 horas tras la aparición del episodio representaron un fuerte predictor de eventos cardiovasculares y de un peor pronóstico en un seguimiento de un año. Toma como valor de corte 8,6 mg/l que corresponde al valor medio de la determinación de PCR al ingreso.

Arenillas⁽¹³⁵⁾ encontró, en pacientes que habían sufrido episodios anteriores de AIT o ictus isquémico con afectación de grandes vasos, que concentraciones elevadas de hsPCR predecían el riesgo de nuevas oclusiones intracraneales de grandes arterias u eventos isquémicos, como IAM o muerte cardíaca. Obtiene un valor de corte de hsPCR de 14,1 mg/l como el mejor valor para predecir futuros eventos isquémicos que coincide con el valor inferior de intervalo del quintil superior. En este caso la determinación se realizó como mínimo a los 3 tres meses del episodio inicial. El autor indica que este momento de muestreo podría indicar el estado inflamatorio de base de estos pacientes.

En el estudio de Muir⁽¹⁴¹⁾ sobre 228 casos de ictus isquémico observó que la medida de PCR dentro de las 72 horas siguientes al ictus era predictor independiente de la supervivencia. Sitúa el valor corte de PCR en 10,1 mg/l.

Idicula⁽¹⁴⁸⁾, en el Bergen Stroke Study, que recogió 498 pacientes ingresados por ictus isquémico de menos de 24 horas de evolución, encontró que valores de PCR por encima de 10 mg/L estaban claramente asociados con la severidad del ictus y con la mortalidad a largo plazo.

El grupo de estudio europeo CRP Pooling Project Special Report ⁽⁸⁸⁾, concluyó que niveles de hsPCR elevados añade información a los

marcadores pronósticos ya existentes, aunque queda por establecer si esto modifica las opciones terapéuticas.

En resumen las investigaciones en ictus y en SCA sitúan a la hsPCR como predictor independiente de mortalidad aunque hay una gran variabilidad en el punto de corte utilizado. Solo contamos con el consenso internacional⁽⁶⁸⁾ para población sana. Es necesario establecer, de forma precisa, recomendaciones específicas para población sana y con enfermedad cardiovascular en el uso de marcadores de inflamación para el ictus⁽⁸⁸⁾.

5.2 RESULTADOS DE IL-6

Los pacientes con ictus incluidos en esta tesis presentaron unos valores de IL-6 notablemente más altos que los de las personas aparentemente sanas reflejados en la literatura ^(47,90,93,96-98,103).

Asimismo los valores de IL-6, como variable continua, entre los pacientes que murieron fueron más elevados que entre los que no murieron presentando, en el estudio estadístico bivariado inicial, una diferencia significativa.

El análisis por terciles ofreció una diferencia significativa del número de pacientes con valores de IL-6 situados en el tercer tercil entre el grupo de mortalidad respecto al grupo de no mortalidad.

Los resultados obtenidos en nuestra población muestran, que cuando se consideró la IL-6 como variable cuantitativa de forma individual, ésta se relacionó de forma independiente con la mortalidad en el ictus a los tres meses de seguimiento. Significación estadística que permaneció al continuar con el análisis de regresión múltiple de Cox introduciendo los tres biomarcadores que en el estudio bivariado inicial habían mostrado tener valor junto con factores de riesgo tradicionales y al realizar el ajuste por factores de riesgo.

En el caso de la morbi-mortalidad se evidenció diferencia significativa en el análisis bivariado inicial que no continuó en el análisis de los terciles y ni en el de regresión.

5.2.1 IL-6 en población sana

En el Physician's Health Study ⁽⁹³⁾ ya se había observado de forma prospectiva que los niveles elevados de IL-6 al momento del ingreso estaban asociados con un mayor riesgo de infarto de miocardio independientemente del ajuste por factores de riesgo cardiovascular. Esta asociación permanecía estable todo el seguimiento. Similares resultados se observaron en el subgrupo de pacientes de bajo riesgo.

Asimismo en un estudio de una cohorte de participantes en el Women's Health Study⁽⁵⁴⁾ se observó que entre mujeres aparentemente sanas los niveles elevados de IL-6 estaban relacionados con el riesgo de futuros eventos cardiovasculares, tanto coronarios como cerebrales. Además la medida de estos marcadores incrementaba el valor predictivo de modelos de cribado basados sólo en lípidos.

No existen recomendaciones internacionales para la metodología de análisis de estas determinaciones. Una de las técnicas más empleada es el enzoinmunoanálisis. Cada laboratorio elige la metodología y la casa comercial suministradora de los reactivos. Los métodos de análisis han ido evolucionando para conseguir una mejor calidad de reactivos, menos fase manual y una menor imprecisión e inexactitud en sus determinaciones. Con esta salvedad, puede tener interés para esta tesis una referencia de los valores de IL-6 hallados en la misma a los encontrados en la literatura.

Ridker^(47,93), en su estudio sobre población de hombres y mujeres sanos, obtuvo unos valores de medianas en los diferentes grupos que oscilaban entre 1,30 y 1,81. Los individuos sanos del estudio de Kim ⁽⁹⁶⁾ presentaron un valor medio de 1,3 pg/ml (DE \pm 0,3 pg/ml) y los del estudio de

Ferrarese⁽⁹⁸⁾ 1,98 pg/ml (DE \pm 0,04). En el caso de la población del estudio de Beamer⁽⁹⁷⁾, la media obtenida fue de 1 pg/ml (DE 0,9 pg/ml). En el estudio de Chapman⁽⁹⁰⁾, sobre población sana sin síntomas de afectación vascular, los valores de IL-6 presentaban una media de 3,65 pg/ml. En el grupo de controles de Perini⁽¹⁰³⁾ se obtuvo un valor medio de 2,99 (DE \pm 0,49)

La casa comercial que suministró los reactivos para esta tesis indicaba unos valores en personas sanas de 0 a 10 pg/ml.

5.2.2 IL-6 en la enfermedad coronaria

Entre pacientes ingresados por angina inestable, Biasucci⁽⁹⁵⁾ observó que los pacientes que tuvieron peor evolución presentaban valores más altos de citocinas proinflamatorias, entre ellas IL-6, con incremento de su concentración en las siguientes 48 horas.

En pacientes con infarto de miocardio, Dominguez-Rodriguez⁽¹⁴⁹⁾, encontró niveles más altos de IL-6 que en controles. Además registró la existencia de ritmo circadiano, de manera que por la noche estos valores aumentaban tanto en los casos como en los controles. Obtuvo un valor de 41,93 pg/ml (DE \pm 5,9) entre su población con infarto agudo de miocardio, durante los períodos de luz y de 100,39 pg/ml (DE \pm 13,6) durante los períodos de oscuridad.

Smith⁽¹¹³⁾ obtuvo en el grupo de pacientes con angina inestable un valor de IL-6 de 20,9 pg/ml (DE 18,7), significativamente más alto que el valor de IL-6 en el grupo de angina estable de 11,4 pg/ml (DE 4,2).

En un grupo de pacientes con infarto agudo de miocardio Biswas⁽¹⁰⁹⁾ obtuvo un valor medio de IL-6 de 16,01 pg/ml (DE \pm 10,3). Situó el valor de corte en 8,85.

5.2.3 IL-6 en el ictus

Los valores de la literatura de pacientes con ictus presentan una gran variabilidad.

Beamer⁽⁹⁷⁾ comunica un aumento significativo de la concentración de IL-6 plasmática en pacientes que habían sufrido un ictus hemorrágico en comparación con el grupo de control. En el estudio de Kim⁽⁹⁶⁾ los pacientes que habían sufrido un episodio de ictus tenían valores de IL-6 más altos que el grupo de control, para todos los tipos de ictus y en las tres medidas seriadas que realizó. Estos resultados le llevaron a sugerir la existencia de un estado proinflamatorio tras el ictus. Perini⁽¹⁰³⁾ también observó, en su grupo de pacientes con ictus, un aumento de los valores de IL-6 que se empezaba a manifestar a partir del primer día y era más intenso y significativo respecto a los controles a partir del tercer día.

Ferrarese⁽⁹⁸⁾ obtuvo, en suero de pacientes con ictus, unos niveles de IL-6 más altos que en controles en diversos momentos durante un seguimiento de tres meses. Asimismo las células sanguíneas de estos pacientes producían mayor cantidad de IL-6 cuando eran sometidas *in vitro* a estímulos, mostrando una activación proinflamatoria durante todo el período estudiado de tres meses. Este autor no encontró correlación entre el conteo de monocitos y las cifras de citocinas, lo que apoya la idea de una activación de los mismos en estos pacientes.

Intentando averiguar el origen de este aumento de IL-6 Tarkowski⁽¹⁰⁴⁾ identificó un aumento intratecal previo al plasmático en pacientes con ictus que se correlacionaba con el tamaño de la lesión. Igualmente los niveles séricos de este marcador estaban más aumentados en pacientes con ictus respecto a los controles.

Para Smith⁽¹⁰⁰⁾ el pico de la elevación de IL-6 en sangre se relacionó con el volumen del infarto cerebral, con la severidad del ictus a los 5-7 días y con el estado funcional a los tres meses. El valor de la mediana del grupo de pacientes de ictus se situó en 30 pg/ml. Los valores de IL-6 superiores estuvieron asociados con la mortalidad a 12 meses.

En el estudio de Perini⁽¹⁰³⁾ los pacientes con varios tipos de ictus presentaron niveles elevados de IL-6 que se correlacionaron con la extensión del daño cerebral y con un peor desenlace funcional a los 6 meses.

Fassbender⁽¹⁰²⁾ observó una cinética de liberación de los niveles de IL-6 en pacientes con ictus isquémico de manera que el pico máximo estuvo relacionado con la extensión de la lesión y con un peor desenlace funcional y neurológico. Los valores de IL-6 en el primer momento del muestreo ya presentaron valores más altos que los considerados normales para su metódica.

De los 231 pacientes incluidos en el estudio de Vila⁽¹⁰¹⁾ aquellos que tuvieron una peor evolución mostraban unos valores de IL-6 en sangre superiores a los de los pacientes que no empeoraron, independientemente del tipo de ictus isquémico, relacionándose con el tamaño de la lesión. Para este autor el nivel de corte estuvo en 21,5 pg/ml, obteniendo un valor de mediana del grupo de ictus con mala evolución de 35 pg/ml (RI 13).

Asimismo Whiteley⁽¹⁵⁰⁾, sobre 844 pacientes con ictus, encontró una asociación independiente entre niveles elevados de IL-6 con muerte y peor evolución. Refiere, para este grupo, un valor de mediana de 6,1 pg/ml (RI 7,5).

Igualmente, Rallidis⁽⁹⁹⁾, en su estudio sobre 203 pacientes de ictus, observó que los niveles elevados de marcadores inflamatorios medidos al momento de la admisión resultaron ser importantes predictores de mortalidad durante la estancia hospitalaria de forma independiente de factores de riesgo cardiovascular, demostrando un estado proinflamatorio en estos enfermos. El marcador que presentó la mejor capacidad predictiva fue la IL-6. El valor de mediana del grupo de ictus con mortalidad fue de 23,9 pg/ml (RI 20,9). Este autor definió su mejor valor de corte relacionado con mortalidad en 13 pg/ml.

En el estudio de Beamer⁽⁹⁷⁾, el grupo de ictus presentó un valor medio de 4,6 pg/ml (DE \pm 4,2). En el estudio de Whiteley⁽¹⁵⁰⁾, sobre pacientes con ictus, se obtuvo un valor de mediana de 4 pg/ml (RI 4,8). En el grupo de casos de ictus de Kim⁽⁹⁶⁾ el primer día de evolución se obtenía un valor de media de 49 pg/ml (DE \pm 4,2). En el estudio de Ferrarese⁽⁹⁸⁾ los

pacientes con ictus tuvieron un valor medio de IL-6 de 17,6 pg/ml (DE \pm 19,7).

Los valores obtenidos en los pacientes que forman parte de esta tesis se sitúan dentro de los amplios valores referidos en la literatura. La diferencia entre los niveles de IL-6 de la literatura y los obtenidos en esta tesis puede ser debida a las diferentes poblaciones incluidas en los diferentes estudios, a las diferentes metodologías y a los diferentes valores propuestos por las casas comerciales suministradoras de los reactivos.

Los niveles de IL-6 podrían expresar un proceso inflamatorio crónico provocado por la acción patógena continuada de los factores de riesgo. Cuando en esta tesis se completó el análisis de regresión múltiple de Cox introduciendo los factores de riesgo cardiovascular se observó que la IL-6 permanecía como factor independiente de mortalidad a los tres meses.

En el estudio ACVA del que forma parte esta tesis, la extracción de la muestra se realizó en las 24-48 horas de la aparición del ictus. Esto permitiría, según la literatura, cuantificar los valores elevados de IL-6 debido al episodio agudo.

En resumen, ante las amplias variaciones de resultados de esta citocina, se hace necesaria la existencia de recomendaciones internacionales de análisis que contemplen el punto de corte junto con una estandarización de métodos de medida y conservación. El resultado que encontramos en nuestro trabajo y que muestra a la IL-6 como predictor independiente de mortalidad en el ictus debe servir como hipótesis futura con un tamaño muestral adecuado a tal investigación.

5.3 RESULTADOS DE IL-10

Los valores de IL-10 de los pacientes incluidos en esta tesis no presentaron un aumento respecto a los valores de personas aparentemente sanas de los diferentes estudios^(84,103) ni tampoco respecto a los valores de referencia recomendados por la casa comercial. El valor

de mediana obtenido en esta tesis entraría dentro del 95th percentil del valor de referencia de la casa comercial siendo un poco más bajo que el referido por el fabricante para población sana.

Sin embargo los valores de IL-10 entre los pacientes que murieron fueron ligeramente más elevados que entre los que no murieron, presentando, una diferencia significativa en el estudio estadístico bivariado inicial.

Cuando se continuó el estudio mediante el análisis por terciles apareció una diferencia significativa del número de pacientes con valores altos de IL-10 situados en el tercer tercil entre el grupo de mortalidad respecto al grupo de no mortalidad.

Cuando se consideró la IL-10 como variable cuantitativa de forma individual, no se obtuvo significación estadística como variable independiente de ictus a los tres meses de seguimiento. Tampoco se obtuvieron resultados al continuar con el análisis de regresión múltiple de Cox introduciendo los tres biomarcadores, de forma que la significación estadística como variable independiente de mortalidad desapareció.

El análisis bivariado inicial para la variable secundaria morbi-mortalidad, manifestó una tendencia a la significación, sin llegar a alcanzar el valor de $p > 0,05$, con una pequeña diferencia entre los valores de ambos grupos. El análisis de los terciles y de regresión múltiple de Cox no mostró significación de la IL-10 como variable independiente para la variable secundaria morbi-mortalidad global.

5.3.1 IL-10 en población sana

En el estudio de Perini⁽¹⁰³⁾ el grupo de controles ofreció una media de 15,88 pg/ml (DE \pm 2,44). Vila⁽⁸⁴⁾ en el grupo de controles obtuvo unos valores de 5,9 pg/ml (DE \pm 1,6).

5.3.2 IL-10 en la enfermedad coronaria

Smith⁽¹¹³⁾ en pacientes con ángor estable obtuvo una media 28,4 pg/ml (DE \pm 12,1) de IL-10 y de 14 pg/ml (DE \pm 10,1) entre los pacientes con ángor inestable. Chalikias⁽¹¹⁰⁾, entre pacientes con síndrome coronario agudo que presentaron recurrencias en un seguimiento a un año, registró un valor de mediana de 4,30 pg/ml (RI 3,79) y de 4,71 pg/ml (RI 1,75) entre los que no las presentaron.

En el estudio de Smith⁽¹¹³⁾ los pacientes del grupo de angina inestable tenían niveles de IL-10 significativamente más bajos que los del grupo de angina estable, después del ajuste por tratamiento que pudieran tener efectos antiinflamatorios como hipolipemiantes o ácido acetilsalicílico y por el aumento de otras citocinas. Estos resultados sugieren que una baja concentración de IL-10 estaría asociada con inestabilidad clínica.

Los datos del estudio de Biswas⁽¹⁰⁹⁾ sobre una población de infarto agudo de miocardio, sugieren que la disminución del cociente entre citocinas antiinflamatorias y citocinas inflamatorias puede favorecer la inestabilidad de la placa con implicaciones en el desarrollo del infarto

Chalikias^(110,111) ha observado que un ratio entre factores proinflamatorios y la IL-10 a favor de los primeros, en casos de infarto agudo de miocardio, se relacionaba con la aparición de eventos en el período hospitalario durante un seguimiento de un año

5.3.3 IL-10 en el ictus

En el Leiden 85-plus Study, sobre personas de más de 85 años, van Exel⁽¹¹⁴⁾ observó que los sujetos con historia previa de ictus tenían una menor producción de esta citocina antiinflamatoria que los sujetos sin historia previa de ictus. Esta diferencia permanecía significativa después del ajuste por factores de riesgo y de historia cardiovascular previa. De forma prospectiva, en este estudio, el riesgo relativo de incidencia de ictus fatal estaba aumentado en sujetos con producción baja o intermedia de IL-10 comparados con los sujetos de nivel alto de producción de IL-10.

Vila⁽⁸⁴⁾ observó, entre pacientes que habían tenido **un ictus**, que niveles bajos de IL-10 estaban asociados significativamente con el deterioro neurológico precoz de forma independiente de otros predictores de empeoramiento clínico. Entre sus pacientes con ictus encontró una media de 6 pg/ml (DE \pm 2,2), que se aproximó al valor medio de su grupo de control. Observó que la concentración de IL-10 aumenta rápidamente tras el episodio de ictus llegando a su mayor nivel entre el tercer y séptimo día tras el ictus.

Chamorro⁽¹¹²⁾ observó, en el grupo de pacientes con **ictus** que participaron en su ensayo clínico sobre uso de antibióticos para prevenir la infección tras el ictus, que los valores de IL-10 elevados alcanzaron su máxima concentración en el primer día tras el episodio agudo. En este estudio los niveles al ingreso de IL-10 y IL-6 estuvieron asociados con la aparición de infección tras el episodio de ictus.

El cociente bajo entre citocinas proinflamatorias y citocinas antiinflamatorias, que indicaría un predominio de actividad antiinflamatoria, estuvo asociado con aparición de infección tras el episodio de ictus. Este autor plantea un decremento de la función inmune antimicrobiana como respuesta inflamatoria sistémica ante el ictus.

Perini⁽¹⁰³⁾, en su estudio, encontró en los pacientes con ictus y en todos los diversos momentos de muestreo, valores más bajos de IL-10 que los hallados en el grupo de control. Realizó un detallado estudio de valores de IL-10 medidos al ingreso, primero, tercero, séptimo y decimocuarto día en pacientes con ictus. En el caso de los ictus de grandes vasos y cardioembólicos, los valores medios de IL-10 fueron de 1,89 pg/ml (DE \pm 0,43) y de 2,09 pg/ml (DE \pm 0,55). En los casos de ictus de pequeños vasos los valores de IL-10 al ingreso fueron de 7,28 pg/ml (DE \pm 4,62). Desde este momento los valores de IL-10 comenzaban a aumentar hasta llegar a un pico en el séptimo día, con valores de 4,52 pg/ml (DE \pm 1,08) para los ictus de grandes vasos y 5,35 pg/ml (DE \pm 2,35) en el caso de ictus cardioembólicos. El balance que existe en personas sanas entre la

IL-6 y la IL-10 se perdía llegando incluso a invertirse en el tercer día tras el episodio agudo.

Las cifras del grupo de mortalidad de esta tesis están próximas a las encontradas por Perini⁽¹⁰³⁾ en los primeros días de ictus. Por otra parte son más bajas que las del grupo de pacientes y que las del grupo de control del estudio de Vila⁽⁸⁴⁾.

En resumen, a pesar de estos estudios, queda por definir con precisión la cinética de secreción, consumo y la intervención de la IL-10 en la cascada inflamatoria. También permanece por establecer, de forma precisa y consensuada en guías clínicas, los diferentes valores de corte para enfermedad coronaria e ictus, así como la existencia de cocientes o relaciones con otros marcadores que pueden tener interés práctico. En definitiva, la utilidad y papel de esta citocina antiinflamatoria permanece en investigación.

5.4 NEOPTERINA e ICAM-1

5.4.1 Neopterina

Los valores de neopterina de los pacientes incluidos en nuestra investigación fueron más elevados que los de los pacientes normales que recoge la literatura^(115-119,121) y que el recomendado como valor de referencia por la casa comercial.

Sin embargo no se ha manifestado diferencia entre los grupos de mortalidad y no mortalidad de la variable principal ni entre los grupos de morbi-mortalidad de la variable secundaria. El estudio por terciles tampoco ofreció diferencias significativas.

Werner⁽¹¹⁵⁾ propone un valor medio de su grupo de personas sanas de 1,47 ng/ml, situando el límite superior del intervalo en 2,6 ng/ml.

Zheng⁽¹¹⁷⁾ para su grupo de control de personas sanas obtiene un valor medio de 1,68 ng/ml, mientras que Grau⁽¹²¹⁾ obtiene un valor de neopterinina en el grupo control sin ictus de 1,86 ng/ml.

Weiss⁽¹¹⁶⁾ desde un estudio poblacional registró valores más altos en los participantes con lesiones ateroscleróticas demostradas por angiografía, tanto hombres, con un valor de 2,12 ng/ml, como en mujeres, con un resultado de 2,40 ng/ml. En el grupo de no arterioesclerosis obtuvo un valor de 1,68 ng/ml en varones y 1,88 ng/ml en mujeres.

Garcia-Moll⁽¹¹⁹⁾ observó una relación entre los valores de neopterinina y el número de extensiones de lesiones complejas coronarias observados por angiografía en pacientes con angor inestable. Obtuvo entre todos los pacientes un valor medio de 1,94 ng/ml. No se presentó relación ni con el número de leucocitos, ni de monocitos circulantes, apoyando la idea de que estos valores serían una expresión de la activación celular en las placas ateroscleróticas.

Del estudio realizado por el mismo autor⁽¹¹⁸⁾ en mujeres con angina inestable, obtuvo un valor medio de 1,9 ng/ml. Para el grupo general de mujeres con angina estable, el valor medio fue de 1,46 ng/ml. Sin embargo en el subgrupo de mujeres con angina estable que presentaron eventos cardiovasculares, el valor central fue de 1,78 ng/ml.

Grau⁽¹²¹⁾ en su grupo de ictus registró valores significativamente más elevados a partir del tercer día, con un valor de mediana de 2,78 ng/ml.

En resumen, a pesar de estos resultados de valores aumentados de neopterinina en el ictus, no existe un consenso para su aplicación en la vida real, siendo necesarios estudios con adecuado tamaño muestral para verificar la utilidad del mismo como predictor de mortalidad en ésta y otras enfermedades vasculares.

5.4.2 ICAM-1

Los valores obtenidos en esta investigación coinciden con los datos de la literatura para ictus^(128,132).

Aunque el valor medio de ICAM-1 en el grupo de mortalidad fue más elevado que en el de no mortalidad, no se evidenció diferencia significativamente entre ambos grupos. Es de destacar la gran dispersión de valores de este analito entre todo el grupo de pacientes, dato que coincide con observaciones anteriores⁽¹³³⁾.

Tampoco se encontró significación en el análisis por terciles para la variable principal de mortalidad.

Los valores entre los grupos de la variable secundaria morbi-mortalidad global fueron prácticamente idénticos.

De Graba⁽¹²⁹⁾ registró un aumento de expresión de ICAM-1 en las muestras de placas carotídeas obtenidas desde endarterectomía de pacientes sintomáticos frente a las muestras de pacientes asintomáticos, con un porcentaje mayor de expresión de esta molécula en las regiones de alto grado de las placas de ambos grupos. Obtuvo un débil resultado cuando comparó los resultados de ICAM-1 soluble entre los dos grupos, con un resultado de 255 ng/ml para los pacientes sintomáticos y de 224 ng/ml para los asintomáticos. Sin embargo sí que encontró diferencias significativas entre los valores de ICAM-1 de los pacientes sintomáticos y los valores de un grupo de control libres de factores de riesgo (194 ng/ml).

Van der Meer⁽⁸⁹⁾, sobre una muestra del estudio poblacional Rotterdam de personas de más de 55 años, advirtió que niveles elevados de ICAM-1 se asociaban con la presencia de placas carotídeas. El valor medio en toda la muestra fue de 223,7 ng/ml.

Ridker⁽⁵³⁾ en los pacientes participantes en el Physicians' Health Study observó que la concentración basal de ICAM-1 al ingreso en el estudio

estaba aumentada entre aquellos con riesgo de episodio de infarto agudo de miocardio, independientemente de la presencia de factores de riesgo. Situó el valor del percentil 75th en 260 ng/ml.

Sin embargo Malik⁽¹²⁶⁾ en su estudio prospectivo sobre una cohorte de personas que desarrollaron enfermedad coronaria y sus correspondientes controles, observó una débil asociación de ICAM-1 con el desarrollo de enfermedad coronaria que desaparecía al realizar el ajuste por factores de riesgo. Situó el valor inferior del tercer tercil de ICAM-1 en 338 ng/ml.

Hwang⁽¹²⁵⁾ observó, entre el grupo de participantes con enfermedad coronaria y el grupo con arterosclerosis arterial carotídea del estudio poblacional ARIC, valores más altos de ICAM-1 (288,7 ng/ml y 283,6 ng/ml respectivamente) que entre los controles obtenidos del mismo estudio poblacional (244,2 ng/ml) con resultados significativos después del ajuste por factores de riesgo.

En el caso de la enfermedad periférica arterial Ridker⁽¹²⁷⁾ encontró un valor de mediana de ICAM-1 de 285,2 ng/ml entre los casos y de 267,8 ng/ml entre los controles, obteniendo unos valores significativos de riesgo entre aquellos con niveles elevados, incluso después del ajuste por factores de riesgo cardiovascular y por otros marcadores de inflamación.

Wallen⁽¹³⁰⁾, entre pacientes con angina inestable que desarrollaron infarto agudo de miocardio o muerte, obtuvo un valor medio de ICAM-1 de 354 ng/ml frente a 282 ng/ml del grupo de angina inestable que no tuvieron esos puntos finales. La diferencia resultó significativa, pero no estuvo corregida por factores de riesgo cardiovascular.

Tanne⁽¹³²⁾, en un estudio prospectivo sobre pacientes de enfermedad arterial coronaria que participaban en el estudio BIP (Bezafibrate Infarction Prevention), registró que altas concentraciones de ICAM-1 predecían significativamente ictus futuro. Obtuvo un valor medio de 379

ng/ml de ICAM-1 en el grupo de ictus, frente a un valor medio de 350 ng/ml en el grupo sin ictus. Observó que pacientes con concentraciones superiores al 75th (>394 ng/ml) estaban en particular alto riesgo. Estos resultados permanecían tras el ajuste por factores de riesgo y podrían indicar un papel de la ICAM-1 como marcador de riesgo de ictus.

Fassbender⁽¹²⁸⁾ observó entre pacientes con ictus unos valores de ICAM-1 más elevados que entre controles sanos sin factores de riesgo. Los controles con factores de riesgo cardiovascular, (tabaco, hipertensión, diabetes e hipercolesterolemia) ofrecieron unos valores de 429,5 ng/ml, similares al grupo de ictus y significativamente más altos que los controles sanos (310,7 ng/ml), apoyando la idea de una activación endotelial para la presencia de factores de riesgo cardiovascular.

Bitsch⁽¹³³⁾ obtuvo, en su grupo de ictus, unos niveles máximos de ICAM-1 de 287 ng/ml, observando una gran variabilidad entre pacientes.

En resumen, estos datos de la literatura y nuestros hallazgos no hacen sino mostrar la amplia variabilidad de esta citocina inflamatoria. La investigación de la misma continúa abierta.

5.5 REFERENCIA A LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO SIESTA (Subgrupo de Don Benito-Villanueva)

Durante los dos años que duró la fase de incorporación del estudio SIESTA se recogieron 63 pacientes con un seguimiento a uno, seis y 12 meses. En el estudio MINA se recogieron 104 pacientes con un seguimiento a los tres meses. La inclusión de pacientes en estos estudios no es un reflejo de la prevalencia de estas enfermedades en el área sanitaria ya que estuvo limitada, por razones estructurales, de lunes a jueves y a fechas fuera del intervalo vacacional. No obstante esta información nos brinda un marco comparativo adecuado si tenemos en cuenta que el principio de reclutamiento de pacientes fue el mismo.

El porcentaje de varones en el estudio MINA es más bajo que en el estudio SIESTA, un 53,8% frente a un 66,7%, aunque el porcentaje de pacientes varones es ligeramente más alto que el de mujeres, un 53,8% frente a un 46,2%.

La población del estudio MINA tiene una edad más elevada que la del estudio SIESTA. El valor medio de los pacientes con enfermedad cerebrovascular fue de 74,3 años (DE 9,03) frente a los 65 años (DE 11,16) de los pacientes con enfermedad coronaria.

En el caso del estudio MINA hubo 11 fallecimientos durante la hospitalización frente a ninguno en el caso del estudio SIESTA. En total y a lo largo de todo el seguimiento de los estudios murieron 20 pacientes (19,2%) con ictus frente a 2 pacientes (3,2%) con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. (Tabla 9).

La presencia de factores de riesgo en el estudio MINA y en el estudio SIESTA es diferente.

La hipertensión se presentó en 71,2% de los pacientes con ictus frente al 57,1% de los pacientes con síndrome coronario agudo.

En el caso de la dislipemia, ésta se presentó en un porcentaje más bajo en el estudio MINA que en el estudio SIESTA, un 32,7% frente a 58,7%.

Asimismo en el estudio MINA se registraron menos pacientes fumadores o bebedores de alcohol. Un 15,4 % y un 19,2 % frente a porcentajes de 30,2% de fumadores y de 27% de bebedores del estudio SIESTA.

En el caso de la diabetes existe una pequeña diferencia entre ambos estudios, presentándose en el 31,7% de los pacientes con ictus y en un 27 % de pacientes con síndrome coronario.

Es llamativo el alto porcentaje de individuos obesos en ambos estudio que arrojan cifras de presentación de 32,7% en el estudio MINA y 31,7% en el SIESTA.

En el caso de la enfermedad cerebrovascular se presentaron más pacientes con antecedentes personales que en el caso del síndrome coronario agudo, un 55,8% frente a un 31,7%. (Tabla 10).

Sin llegar a establecer comparaciones entre ambos estudios, se puede concluir que en ambos estudios presentaron un perfil similar de inflamación. (Tabla 11).

Como resumen se puede decir que la población del estudio MINA fue más añosa, con menos proporción de pacientes varones, con una mayor proporción de hipertensión arterial, una cifra ligeramente mayor de porcentaje de diabetes y más antecedentes personales que la población del estudio SIESTA. Sin embargo los pacientes del estudio MINA mostraron menor porcentaje de fumadores y bebedores.

La diferencia entre las mortalidades de ambos estudios es muy acusada. Ya sea por el tipo de población afectada, más añosa y con un perfil de factores de riesgo tradicionales diferente o por el mismo curso de la enfermedad.

5.6 NECESIDAD DE CONSENSO EN MARCADORES DE INFLAMACIÓN

Existen en la actualidad recomendaciones^(151,152) por parte de sociedades científicas que han fijado pautas para la identificación y desarrollo de la investigación de nuevos biomarcadores en prevención primaria de la enfermedad cardiovascular.

La PCR es el biomarcador de inflamación más estudiado. Actualmente cumple con los criterios de aceptación como biomarcador de riesgo cardiovascular en prevención primaria^(68,152). Existe consenso para el laboratorio en cuanto al tipo de muestra, almacenaje, referencia de calibración y metodología de análisis así como puntos de corte en prevención primaria. Evidentemente es fundamental poder concretar el

valor de corte en cada patología específica y su utilidad pronóstica para separar pacientes de diferente riesgo.

En el caso de la enfermedad cardíaca, que está más estudiada, los valores de corte de PCR son diferentes cuando se habla de pacientes asintomáticos o de pacientes con síndrome coronario agudo ⁽¹⁴⁶⁾.

En el ictus, menos estudiado que la enfermedad coronaria, no está establecida la utilidad de los biomarcadores de inflamación como tampoco su valor de corte y si este conocimiento podría definir una conducta terapéutica distinta ⁽⁶²⁾. Asimismo queda por dilucidar el momento oportuno del muestreo para la determinación de los marcadores de inflamación y si es conveniente realizar determinaciones seriadas ⁽⁸⁸⁾.

Para los biomarcadores de inflamación permanecen sin ser definitivamente aclarados ^(153,154) una serie de puntos que van desde la forma de extracción y almacenamiento hasta el punto de corte sobre el cual los mismos pueden ser considerados como útiles en la práctica clínica a la hora de separar pacientes con diferente nivel de riesgo.

Serían también deseables recomendaciones internacionales de estandarización de métodos de medida de estos biomarcadores.

Para poder elaborar valores de referencia y valores de corte para cada enfermedad se necesitan muestras de gran tamaño. La alta variabilidad de los parámetros de inflamación hace que se necesiten muchos pacientes, con estudios que contemplen diferentes tipos de poblaciones, a poder ser multicéntricos, para poder tener en cuenta diferencias interregionales.

5.7 LIMITACIONES DE ESTE ESTUDIO

5.7.1 Tamaño muestral

Este estudio se diseñó para ver el valor predictivo de la PCR en la mortalidad del ictus a 90 días, no obstante, se determinaron otros biomarcadores de inflamación que podrían estar relacionados con la evolución de esta enfermedad. Sabemos que los marcadores de inflamación presentan una alta variabilidad. En esta tesis la IL-6 ha sido el único marcador de inflamación que ha mostrado una relación independiente con la mortalidad entre pacientes con ictus. Sin embargo son necesarios estudios con un adecuado tamaño muestral para este biomarcador, sobre diferentes tipos de poblaciones e incluso con diseños multicéntricos, que permitan confirmar estos hallazgos.

La experiencia de la colaboración en el estudio multicéntrico SIESTA sobre marcadores de inflamación, nos enseñó que conseguir la participación necesaria para obtener el tamaño muestral adecuado entraña una gran dificultad.

El estudio MINA presentó limitaciones a su puesta en marcha. Se realizó en un hospital comarcal y con unas limitaciones estructurales a la hora de la recogida de los pacientes. Asimismo fue necesario ajustarse a un determinado presupuesto. Pero ofrece una primera descripción de la participación del componente inflamatorio en el ictus en al Área Sanitaria de Don Benito-Villanueva.

5.7.2 Etiología del Ictus

En nuestro trabajo no hemos podido separar los ictus de acuerdo a su posible etiología. Sin duda futuros estudios que acoten las causas etiológicas, hemorrágicas, espontáneas o isquémicas, aportarán más al conocimiento del verdadero papel que juegan las citocinas inflamatorias frente a diferentes procesos patológicos.

En el caso del ictus la arterioesclerosis es sólo una parte de la patogénesis^(9,88) aunque está implicada en varios de los mecanismos de producción de ictus. La aterotrombosis es la principal, pero no la única, causa de enfermedad cerebrovascular, definiéndose varios tipos de ictus en función de su etiología.

En esta tesis se han considerado de forma conjunta todos los casos de ictus recogidos durante un determinado período de tiempo, siempre que cumplieran los criterios de inclusión vistos al inicio, con independencia del tipo etiopatológico de los mismos. Se ha pretendido considerar la enfermedad cerebrovascular de una forma global, sin entrar en valoraciones acerca de la causa de producción del ictus, con intención de valorar el comportamiento de la hsPCR y un grupo de marcadores de inflamación en pacientes con esta enfermedad.

6. CONCLUSION

La población incluida en esta tesis sobre ictus fue de avanzada edad, con elevada presencia de factores de riesgo cardiovascular y con alta mortalidad.

La hipertensión arterial, al menos, duplicó la prevalencia con respecto a los demás factores de riesgo cardiovascular y algo más de la mitad de los pacientes presentaron antecedentes de enfermedad cardiovascular.

Hemos visto un aumento general de los biomarcadores de inflamación tras el episodio de ictus con cifras elevadas respecto a los valores dados como normales por la literatura y por las casas comerciales que suministran los reactivos. El aumento de los cuatro marcadores proinflamatorios, hsPCR, IL-6, neopterina e ICAM-1 y la no variación del marcador antiinflamatorio IL-10 apoyan la idea de un predominio del mecanismo proinflamatorio tras el ictus.

En el caso de los pacientes que murieron, la hsPCR presentó cifras más elevadas frente a los pacientes que no murieron. No obstante, estas diferencias no fueron significativas en el estudio estadístico.

Resulta interesante destacar la relación significativa de los niveles de IL-6 con la mortalidad en su seguimiento a tres meses, incluso después de ajustar los factores de riesgo cardiovascular, requiriendo nuevas investigación con adecuado tamaño muestral.

Las diferencias señaladas entre las poblaciones con ictus y SCA, que también mostramos en nuestra área sanitaria en los pacientes participantes en esta tesis doctoral y los pacientes que integraron el estudio SIESTA, apoya la necesidad de estudios específicos en el ictus para definir los procesos fisiopatológicos que subyacen en la enfermedad cerebrovascular.

7. ANEXOS

7.1 Documento de consentimiento informado



Consentimiento Informado ESTUDIO MINA

Le invitamos a participar en el Estudio MINA (Marcadores de inflamación y necrosis en el accidente cerebrovascular agudo) un estudio que va a ser realizado en personas que, como Ud, padecen un episodio cerebral vascular agudo.

En este Hospital el responsable del Estudio es el Dr.....

Antes de confirmar su participación es importante que entienda en qué consiste. Para ello lea atentamente este documento y realice a su médico las preguntas que le puedan surgir. Si está de acuerdo firmelo al pie.

OBJETIVO DEL ESTUDIO

Los accidentes cerebrovasculares se producen por la formación de un trombo, la embolia desde otros lugares del cuerpo o los accidentes de las placas ateroscleróticas que se encuentran en las arterias del cerebro. Sobre estas placas crece un pequeño coágulo que obstruye el paso de la sangre. El tratamiento que recibe es fundamentalmente para disminuir la agregación de la sangre (plaquetas) para mejorar la circulación.

Los mecanismos que producen todos estos cambios se conocen sólo en parte, parece que la inflamación podría jugar un papel destacado en toda la enfermedad.

Se ha visto que un grupo de pacientes afectados por enfermedades similares a la que Ud. está pasando en este momento eleva en sangre marcadores de sufrimiento cardiaco.

En el presente estudio pretendemos estudiar los factores de inflamación y necrosis que se pueden producir no sólo en el cerebro sino también en el corazón.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

En el estudio se seleccionarán alrededor de 150 pacientes que ingresen en el Hospital de Don Benito con el diagnóstico de Accidente Cerebrovascular Agudo.

Estas personas serán vistas durante su internamiento y a los tres meses de haber sucedido el mismo.

Además de las exploraciones se realizarán unos análisis de sangre, en estos análisis se observará si la presencia de sustancias asociadas a la inflamación (proteína C Reactivo, etc) puede ayudarnos a predecir el riesgo de nuevos episodios cerebrales o incluso cardíacos.

Para realizar el estudio necesitamos que acuda a la revisión a los 3 meses y permitimos realizar una extracción más de sangre.

La sangre NUNCA podrá ser utilizada para otros fines que no sean los relacionados con el estudio. Por lo demás este estudio no influirá en cuanto a otro tipo de pruebas que su médico considere necesarias para su diagnóstico ni influirá, en absoluto, en su tratamiento.

POSIBLES RIESGOS Y BENEFICIOS

Dado que el estudio no interfiere en la realización de pruebas ni tampoco en el tratamiento que se le ponga, no existen riesgos por participar. Los resultados que se obtengan nos ayudarán a predecir el desarrollo de nuevos episodios cerebrales o



cardíacos en función de determinados análisis de sangre, si bien no existe ningún beneficio concreto para usted.

ABANDONO

Su participación es voluntaria. Usted decide si quiere participar o no. Si lo hiciera puede retirarse del estudio cuando quiera sin tener que dar ningún tipo de explicación. En ningún caso esto afectará a su atención médica posterior.

CONFIDENCIALIDAD

El médico que realice el estudio recogerá información acerca de usted, y anotará estos datos sin poner su nombre en un cuaderno que sólo lleva un número identificativo. Los datos de este cuaderno serán transferidos a una gran base de datos junto a los resultados de los demás participantes. Todos los datos que se recojan de usted durante el estudio se mantendrán confidenciales y en el proceso de análisis nunca aparecerá su nombre ni ningún signo que permita identificarle. Un comité Ético independiente ha revisado los objetivos del estudio y ha dado su aprobación favorable para su realización.

Yo.....acepto participar en el Estudio MINA sabiendo que puedo retirarme del mismo cuando quiera sin que esto afecte de ningún modo mi tratamiento ni cuidados.

.....
FIRMA DEL PACIENTE

Médico

Dr:.....

.....
FIRMA DEL MÉDICO

Don Benito , día de de 200

7.2 Aprobación del Comité de Ética



Hospital Infanta Cristina
Complejo Hospitalario
Universitario de Badajoz

JUNTA DE EXTREMADURA
Consejería de Sanidad y Consumo

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D. Julio Benítez Rodríguez, Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Infanta Cristina, de Badajoz

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta presentada por el Dr. Daniel Fernández-Fergés Gurrea Servicio de Cardiología del Hospital de DON BENITO-VVA Para que sea realizado en ese Centro, el estudio observacional código MINA titulado: "Marcadores de inflamación y necrosis en el accidente cerebrovascular"

Y considera que:

- Se cumple los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y está justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son los apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Que el investigador Principal no ha estado presente en las deliberaciones y aprobación de dicho protocolo de estudio observacional.

Lo firmo en Badajoz, a 30 de Marzo de 2004

Firmado: Dr. Julio Benítez Rodríguez

8. **BIBLIOGRAFIA**

-
- ¹ Organización Mundial de la Salud. The Atlas of Heart Disease and Stroke. Global burden of stroke. Disponible en URL: www.who.int/cardiovascular_disease/resources/atlas. (Consulta 4 de Julio de 2007).
 - ² Organización Mundial de la Salud. Deaths from stroke. Disponible en URL: www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/atlas. (Consulta 4 de Julio de 2007).
 - ³ Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K, et al. Heart disease and stroke statistics—2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007; 115:e69-e171.
 - ⁴ American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics-2005 update. Dallas, Texas. American Heart Association; 2005.
 - ⁵ Rothwell PM. The high cost of not funding stroke research: a comparison with heart disease and cancer. *Lancet*. 2001; 357:1612-6.
 - ⁶ Bonow RO, Smaha LA, Smith SC Jr, Mensah GA, Lenfant C. World Heart Day 2002: the international burden of cardiovascular disease: responding to the emerging global epidemic. *Circulation* 2002; 106:1602-5.
 - ⁷ Feigin VL, Lawes CM, Bennet DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurology* 2003; 2:43-53.
 - ⁸ Bonita R. Epidemiology of stroke. *Lancet* 1992; 339:342-4.
 - ⁹ Martí-Vilalta JL. Enfermedades vasculares cerebrales. 2ª ed. Barcelona: Prous Science; 2004.
 - ¹⁰ Ruiz-Gimenez N, González Ruano P, Suárez C. Sistema Nacional de Salud. Abordaje del accidente cerebrovascular. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2002; 26:93-106.
 - ¹¹ Bonita R, Solomon N, Broad JB. Prevalence of stroke and stroke-related disability. Estimates from the Auckland stroke studies. *Stroke* 1997; 28:1898-1902.
 - ¹² Boix R, Medrano MJ, Almazán J. Actualización de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares arterioscleróticas: enfermedad cerebrovascular y enfermedad isquémica del corazón. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de salud Carlos III. *Boletín Epidemiológico Semanal* 2000; 8:77-80.

-
- ¹³ Hack W, Kaste M, Bogousslavsky J, Brainin M, Chamorro A, Lees K, et al.; European Stroke Initiative Executive Committee and The EUSI Writing Committee. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management-update 2003. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16:311-337.
- ¹⁴ Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity statistics in Europe. *Eur Heart J* 1997; 18:1231-1248.
- ¹⁵ Bermejo F, Vega S, Morales JM, Díaz J, López L, Parra D, Colmenarejo C, Gabriel R. Prevalence of stroke in two samples (rural and urban) of old people in Spain. A pilot door-to-door study carried out by health professionals. *Neurología* 1997; 12:157-161.
- ¹⁶ Medrano Albero MJ, Boix Martínez R, Cerrato Crespán E, Ramírez Santa-Pau M. Incidencia y prevalencia de cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular en España: Revisión de la literatura. *Rev Esp Salud Pública* 2006; 80:5-15.
- ¹⁷ Hervas A. Stroke risk factors. Population case-control study in the Foral Community of Navarre. *An Sist Sanit Navar* 2005; 28:325-334.
- ¹⁸ Boix R, Cañellas S, Almazán J, Cerrato E, Meseguer CM, Medrano MJ Ministerio de Sanidad y consumo. Mortalidad cardiovascular en España. Año 2002. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de salud Carlos III. *Bol Epidemiol Semanal* 2003; 11:241-252.
- ¹⁹ Instituto de Salud Carlos III. Centro Nacional de Epidemiología. Mortalidad. España y comunidades autónomas. Disponible en URL: www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiología/mortalidad.jsp (consulta el 15 de Diciembre de 2009).
- ²⁰ Cerrato Crespán E, Boix Martínez R, Medrano Albero MJ. Riesgo cardiovascular en España. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de salud Carlos III. *Bol Epidemiol Semanal* 2004; 12:53-64.
- ²¹ Red de Vigilancia Epidemiológica, Mortalidad registrada en Extremadura y sus áreas de salud. Mérida: Dirección General de Consumo y Salud Comunitaria, Consejería de Sanidad y Consumo, Junta de Extremadura; 2006.
- ²² Red de Vigilancia Epidemiológica, Evolución histórica de al mortalidad registrada en Extremadura. Años 1990 a 2003. Mérida: Dirección General de Consumo y Salud Comunitaria, Conserjería de Sanidad y Consumo, Junta de Extremadura; 2007.
- ²³ Junta de Extremadura. Consejería de Sanidad y Consumo. Plan Integral sobre Enfermedades Cardiovasculares 2007-2011. Mérida: Junta de Extremadura; 2006.
- ²⁴ Junta de Extremadura. Plan de Salud de Extremadura 2005-2008. Mérida: Consejería de Sanidad y Consumo, Junta de Extremadura; 2005.

- ²⁵ Félix-Redondo FJ, Fernández-Bergés D, Pérez JF, Zaro MJ, García A, Lozano L et al. Prevalencia, detección, tratamiento y grado de control de los factores de riesgo cardiovasculares en la población de Extremadura, España. Estudio HERMEX. Aten Primaria 2011; en prensa.
- ²⁶ Molina Díaz R, Martí Canales JC. Grupo de Ictus de la SAHTA. Prevención primaria del ictus en atención primaria. Boletín informativo de la Sociedad Andaluza de HTA y Riesgo Cardiovascular 2004; 2: 9-11.
- ²⁷ Goldstein LB, Adams R, Becker K, Furberg CD, Gorelick PB, Hademenos G, et al. Primary prevention of ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Circulation* 2001; 103:163-182.
- ²⁸ Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association /American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006; 37:1583-1633.
- ²⁹ European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hipertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1011-53.
- ³⁰ Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial. Guía Española de Hipertensión Arterial 2005. *Hipertensión* 2005; 22 supl 2:1-2.
- ³¹ Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Calzavara F, et al. Reappraisal of European Society of Hypertension Task Force document. *Journal of Hypertension* 2009; 27:2121-58.
- ³² Executive Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): final report. US Department of Health and Human Services; Public Health Service; National Institutes of Health: National Heart, Lung, Blood Institute. *Circulation* 2002; 106:3143-3420.
- ³³ Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, Rouleau JL, Pfeffer MA, Bernstein V, et al. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. The CARE Investigators. *Circulation* 1999; 99:216-223.
- ³⁴ Medrano MJ, Pastor-Barriuso R, Boix R, del Barrio JL, Damián J, Alvarez R, Marin A; investigadores del estudio ZACARIS. Coronary disease risk attributable to cardiovascular risk in the Spanish population. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60:1250-6.

-
-
- ³⁵ Hajer GR, van Haeften TW, Visseren FL. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J* 2008; 29:2959-2971.
- ³⁶ Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA et al. International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome. A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120:1640-5.
- ³⁷ Ross R. Atherosclerosis-An Inflammatory Disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-126.
- ³⁸ Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105:1135-43.
- ³⁹ Garcia-Moll X. Fisiopatología de la aterosclerosis. En: Josep Guindo Soldevilla, director. Síndrome Coronario Agudo I. Barcelona: J&C Ediciones Medicas; 2006. p. 35-58.
- ⁴⁰ Mullenix PS, Andersen CA, Starnes BW. Atherosclerosis as inflammation. *Ann Vasc Surg* 2005; 19:130-8.
- ⁴¹ García-Moll X, Kaski JC. Cardiopatía isquémica: Marcadores de inflamación y riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52:990-1003.
- ⁴² Kaski JC. Inflamación, infección y enfermedad coronaria: mitos y realidades. Conferencia Especial del XXXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53:1311-7.
- ⁴³ Alvaro-Gonzalez Ic, Freijo-Guerrero MM, Sádaba-Garay F. Mecanismos inflamatorios, arteriosclerosis e ictus isquémico: datos de interés clínico y perspectivas. *Rev Neurol* 2002; 35:452-462.
- ⁴⁴ Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, Aspirin and the risk of Cardiovascular Disease in Apparently Healthy Men. *N Engl J Med* 1997; 336:973-9.
- ⁴⁵ Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* Octubre 2000; 43:1139-47.
- ⁴⁶ Di Napoli M, Papa F, Bocola V. Prognostic Influence of Increased C-Reactive Protein and Fibrinogen Levels in Ischemic Stroke. *Stroke* 2001; 32:133-8.
- ⁴⁷ Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342:836-43.

- ⁴⁸ Wolf PA, Clagett GP, Easton JD, Goldstein LB, Gorelick PB, Kelly-Hayes M, et al. Preventing ischaemic stroke in patients with prior stroke and transient ischaemic attack: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 1999; 30:1991-4.
- ⁴⁹ López-González FJ, Aldrey JM, Cacabelos P, Castillo J. Hospital mortality in ischemia: influence of two vascular risk factors. *Rev Neurol* 1998; 27:473-7.
- ⁵⁰ Arboix A, Diaz J, Pérez-Sempere A, Alvarez-Sabín J, en representación del Comité ad hoc del Grupo de estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. Ictus.-Tipos etiológicos y criterios diagnósticos. *Neurología* 2002; 17 (Supl. 3): 3-12.
- ⁵¹ Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of advanced types of atherosclerosis lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995; 92:1355-74.
- ⁵² Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W, Rosenfeld ME, Schaffer SA, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Atherosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1994; 89:2462-78.
- ⁵³ Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risk of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet*. 1998; 351:88-92.
- ⁵⁴ Ridker PM, Buring JE, Shih J, MaAITs M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998; 98:731-3.
- ⁵⁵ Danesh J, Wheeler JG, Hirschfied GM, Shinichi Eda, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-Reactive Protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350:1387-97.
- ⁵⁶ Kaski JC, Cruz-Hernández JM, Fernández-Berges D, García-Moll X, y colaboradores. Marcadores de inflamación y estratificación de riesgo en pacientes con síndrome coronario agudo: diseño del estudio SIESTA (Systemic Inflammation Evaluation in Patients with non-ST segment elevation Acute coronary syndromes). *Rev Esp Cardiol* 2003; 56:389-395.
- ⁵⁷ Kaski JC, Fernández-Berges DJ, Consuegra-Sánchez L, Fernández JM, García-Moll X, Mostaza JM et al. A comparative study of biomarkers for risk prediction in acute coronary syndrome-Results of the SIESTA (Systemic Inflammation Evaluation in non-ST-elevation Acute coronary syndrome) study. *Atherosclerosis* 2010; 212:636-43.
- ⁵⁸ Emsley HC, Tyrrell PJ. Inflammation and infection in clinical stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002; 22:1399-1419.

-
- ⁵⁹ DeGraba TJ. How and when do we alter inflammatory mechanisms in stroke? Will it help?. *Semin Neurol* 2006; 26:75-87.
- ⁶⁰ Di Napoli M, Papa F. Inflammation, statins, and outcome after ischemic stroke. *Stroke* 2001; 32:2446-47.
- ⁶¹ Chamorro A. Role of inflammation in stroke and atherotrombosis. *Cerebrovasc Dis* 2004; 17:1-5.
- ⁶² Elkind MS. Inflammation, atherosclerosis, and stroke. *Neurologist* 2006; 12:140-8.
- ⁶³ Sanchez-Moreno C, Dashe JF, Scott T, Thaler D, Fostein MF, Martin A. Decreased levels of plasma Vitamin C and increased concentrations of inflammatory and oxidative stress markers after stroke. *Stroke* 2004; 35:163-8.
- ⁶⁴ Lindsberg PJ, Grau AJ. Inflammation and infections as risk factors for ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34:2518-32.
- ⁶⁵ Di Napoli MD, Papa F. Inflammation, blood pressure and stroke: an opportunity to target primary prevention?. *Curr Hypertens Rep* 2005; 7:44-51.
- ⁶⁶ Ballantyne CM, Nambi V. Markers of inflammation and their clinical significance. *Atheroscler Suppl* 2005; 6:21-9.
- ⁶⁷ Ridker PM, Danielson E, Fonseca F, Genest J, Gotto AM, Kastelein J et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med* 2008; 359:2195-207.
- ⁶⁸ Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M et al. Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107:499-511.
- ⁶⁹ Myers GL, Rifai N, Tracy RP, Roberts WL, Alexander RW, Biasucci LM et al; CDC; AHA CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: report from the laboratory science discussion group. *Circulation* 2004; 111:e545-9.
- ⁷⁰ Fortmann SP, Ford E, Criqui MH, Folsom AR, Harris TB, Hong Y et al; CDC; AHA. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: report from the population science discussion. *Circulation* 2004; 110: e554-9.
- ⁷¹ Fan J, Watanabe T. Inflammatory reactions in the pathogenesis of atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2003; 10:63-71.
- ⁷² Pasceri V, Yeh ET. A tale of two diseases: atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation* 1999; 100:2124-6.

- ⁷³ Bacon PA, Stevens RJ, Carruthers DM, Young SP, Kitas GD. Accelerated atherogenesis in autoimmune rheumatic disease. *Autoimmun Rev* 2002; 1:338-47.
- ⁷⁴ Matsuura E, Kobayashi K, Koike T, Shoenfeld Y. Autoantibody-mediated atherosclerosis. *Autoimmun Rev* 2002; 1:348-53.
- ⁷⁵ Ridker PM. On evolutionary biology, inflammation, infection, and the causes of atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105:2-4.
- ⁷⁶ Di Napoli M, Papa F. Association between blood pressure and C-reactive protein levels in acute ischemic stroke. *Hypertension* 2003; 42:1117-23.
- ⁷⁷ Pasceri V, Willerson J, Yeh E. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102:2165-8.
- ⁷⁸ Napoli C, D'Armiento FP, Manzini FP, Postiglione A, Witztum JL, Palumbo G et al. Fatty streak formation occurs in Human Fetal Aortas and is Greatly Enhanced by maternal hipercolesterolemia. *J Clin Invest* 1997; 100:2680-90.
- ⁷⁹ Gallart T, Vives Puiggròs J. Órganos y células del sistema inmunitario. En: Rozman C. *Medicina Interna*. 13ª ed. Madrid: Mosby-Doyma Libros 1995. p. 2666-78.
- ⁸⁰ Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, Garcia-Moll X, Kaski JC. Inflammatory biomarkers of coronary atheromatous plaque vulnerability. *Panminerva Med* 2005 Jun; 47:81-91.
- ⁸¹ Rothwell PM, Gibson R, Warlow CP. Interrelation between plaque surface morphology and degree of stenosis on carotid angiograms and the risk of ischaemic stroke in patients with symptomatic carotid stenosis. On behalf of the European Carotid Surgery. Trialist Collaborative Group. *Stroke* 2000; 31:615-21.
- ⁸² Rothwell PM, Villagra R, Gibson R, Donders RC, Warlow CP. Evidence of a chronic systemic cause of instability of atherosclerotic plaques. *Lancet* 2000; 335:19-24.
- ⁸³ Zouridakis E, Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, Fredericks S, Kaski JC. Markers of inflammation and Rapid Coronary Artery Disease progression in patients with Stable Angina Pectoris. *Circulation*. 2004; 110:1747-53.
- ⁸⁴ Vila N, Castillo J, Davalos A, Esteve A, Planas AM, Chamorro A. Levels of anti-inflammatory cytokines and neurological worsening in acute ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34:671-5.
- ⁸⁵ Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT. Macrophage Infiltration in Acute coronary Syndromes. Implications for Plaque Rupture. *Circulation* 1994; 90:775-8.
- ⁸⁶ Pepys M., Hirschfield G. C-Reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111:1805-12.

-
-
- ⁸⁷ Tall AR. C-Reactive Protein Reassessed (editorial). *N Engl J Med* 2004; 350:1450-1.
- ⁸⁸ Di Napoli M, Schwaninger M, Cappelli R, Ceccarelli E, Di Gianfilippo G, Donati C et al. Evaluation of C-reactive protein measurement for assessing the risk and prognosis in ischemic stroke: a statement for health care professionals from the CRP Pooling Project members. *Stroke* 2005; 36:1316-29.
- ⁸⁹ van der Meer IM, de Maat MP, Bots ML, Breteler MM, Meijer J, Kiliaan AJ et al. Inflammatory mediators and cell adhesion molecules as indicators of severity of atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22:838-42.
- ⁹⁰ Chapman CM, Beilby JP, McQuillan BM, Thompson PL, Hung J. Monocyte count but not C-reactive protein or interleukin-6 an independent risk marker for subclinical carotid atherosclerosis. *Stroke* 2004; 35:1619-24.
- ⁹¹ Koenig W, Sund M, Fröhlich M, Fischer HG, Löwel H, Döring A et al. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999; 99:237-42.
- ⁹² Di Napoli M, Papa F, Bocola V. C-Reactive Protein in Ischemic Stroke. An independent prognostic factor. *Stroke* 2001; 32:917-24.
- ⁹³ Ridker PM, Rifai N, Stamfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000; 101:1767-72.
- ⁹⁴ Schieffer B, Schieffer E, Hilfiker-Kleiner D, Hilfiker A, Kovanen PT, Kaartinen M et al. Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: potential implications for inflammation and plaque instability. *Circulation* 2000; 101:1372-8.
- ⁹⁵ Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G, Caligiuri G, Rebuzzi AG, Ginnetti F et al. Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. *Circulation* 1999; 99:2079-84.
- ⁹⁶ Kim JS, Yoon SS, Kim YH, Ryu JS. Serial measurement of interleukin-6, transforming growth factor- β , and S-protein in patients with acute stroke. *Stroke* 1996; 27:1553-7.
- ⁹⁷ Beamer N B, Coull B M, Clark W M, Hazel JS, Silberger JR. Interleukin-6 and Interleukin-1 Receptor Antagonist in Acute Stroke. *Annals of Neurology* 1995; 37:800-5.
- ⁹⁸ Ferrarese C, Mascarucci P, Zoia C, Cavarretta R, Frigo M, Begni B et al. Increased cytokine release from peripheral blood cells after acute stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999; 19:1004-9.

- ⁹⁹ Rallidis LS, Vikelis M, Panagiotakos DB, Rizos I, Zolindaki MG, Kaliva K et al. Inflammatory markers and in-hospital mortality in acute ischaemic stroke. *Atherosclerosis* 2006; 189:193-7.
- ¹⁰⁰ Smith CJ, Emsley HC, Gavin CM, Georgiou RF, Vail A, Barberan EM et al. Peak plasma interleukin-6 and other peripheral markers of inflammation in the first week of ischaemic stroke correlate with brain infarct volume, stroke severity and long-term outcome. *BMC Neurol* 2004; 4:2.
- ¹⁰¹ Vila N, Castillo J, Davalos A, Chamorro A. Proinflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke. *Stroke* 2000; 31:2325-9.
- ¹⁰² Fassbender K, Rossol S, Kammer T, Daffertshofer M, Wirth S, Dollman M et al. Proinflammatory cytokines in serum of patients with acute cerebral ischemia: Kinetics of secretion and relation to the extent of brain damage and outcome of disease. *J Neurol Sci* 1994; 122:135-9.
- ¹⁰³ Perini F, Morra M, Alecci M, Galloni E, Marchi M, Toso V. Temporal profile of serum anti-inflammatory and pro-inflammatory interleukins in acute ischemic stroke patients. *Neurol Sci* 2001; 22:289-96.
- ¹⁰⁴ Tarkowski E, Rosengren L, Blomstrand C, Wikkelso C, Jensen C, Ekholm S et al. Early intrathecal production of interleukin-6 predicts the size of brain lesion in stroke. *Stroke* 1995; 26:1393-8.
- ¹⁰⁵ Emsley HC, Smith CJ, Gavin CM, Georgiou RF, Vail A, Barberan EM et al. An early and sustained peripheral inflammatory response in acute ischaemic stroke: relationships with infection and atherosclerosis. *J Neuroimmunol* 2003; 139:93-101.
- ¹⁰⁶ Pérez-Fernández Ruth, Kaski JC. Interleucina-10 y enfermedad coronaria. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55:738-50.
- ¹⁰⁷ Gallart T, Vives Puiggròs J. Interleucinas y otras citocinas. En: Rozman C. *Medicina Interna*. 13ª ed. Madrid: Mosby-Doyma Libros 1995. p. 2710-5.
- ¹⁰⁸ Pelidou SH, Kostulas N, Matusевич D, Kivisakk P, Kostulas V, Link H. High levels of IL-10 secreting cells are present in blood in cerebrovascular diseases. *Eur J Neurol* 1999; 6:437-42.
- ¹⁰⁹ Biswas S, Ghoshal PK, Mandal SC, Mandal N. Relation of anti- to pro-inflammatory cytokine ratios with acute myocardial infarction. *Korean J Intern Med* 2010; 25:44-50.
- ¹¹⁰ Chalikias GK, Tziakas DN, Kaski JC, Kekes A, Hatzinikolaou EI, Stakos DA et al. Interleukin-18/interleukin-10 ratio is an independent predictor of recurrent coronary events during a 1-year follow-up in patients with acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2007; 117:333-9.
- ¹¹¹ Chalikias GK, Tziakas DN, Kaski JC, Kekes A, Hatzinikolaou EI, Stakos DA et al. Interleukin-18/interleukin-10 ratio and in-hospital adverse events in patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis* 2005; 182:135-43.

-
- ¹¹² Chamorro A, Amaro S, Vargas M, Obach V, Cervera A, Torres F et al. Interleukin 10, monocytes and increased risk of early infection in ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:1279-81.
- ¹¹³ Smith DA, Irving SD, Sheldon J, Cole D, Kaski JC. Serum levels of the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 are decreased in patients with unstable angina. *Circulation* 2001; 104:746-9.
- ¹¹⁴ Van Exel E, Gussekloo J, de Craen AJ, Bootsman van der Wiel A, Frolich M, Westendorp RG. Inflammation and stroke. The Leiden 85-plus study. *Stroke* 2002; 33:1135-8.
- ¹¹⁵ Werner E R, Bichler A, Daxenbichler G et al. Determination of Neopterin in Serum and Urine. *Clin Chem* 1987; 33:62-6.
- ¹¹⁶ Weiss G, Willeit J, Kiechl S, Fuchs D, Jarosch E, Oberhollenzer F et al. Increased concentrations of neopterin in carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1994; 106:263-71.
- ¹¹⁷ Zheng B, Cao KY, Chan CP, Choi JW, Leung W, Leung M et al. Serum neopterin for early assessment of severity of severe acute respiratory syndrome. *Clin Immunol* 2005; 116:18-26.
- ¹¹⁸ Garcia-Moll X, Cole D, Zouridakis E, Kaskis JC. Increased serum neopterin: a marker of coronary artery disease activity in women. *Heart* 2003; 83:346-50.
- ¹¹⁹ Garcia-Moll X, Coccolo F, Cole D, Kaski JC et al. Serum neopterin and complex stenosis morphology in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:956-62.
- ¹²⁰ Kaski JC, Avanzas P, Arroyo-Espliguero R. Neopterin-a forgotten biomarker (carta). *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1142-3.
- ¹²¹ Grau AJ, Reis A, Bugge F, Al-Khalaf A, Werle E, Valois N et al. Monocyte function and plasma levels of interleukin-8 in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci* 2001; 192:41-7.
- ¹²² Ballantyne CM, Entman ML. Soluble adhesion molecules and the search for biomarkers for atherosclerosis (editorial). *Circulation* 2002; 106:766.
- ¹²³ Rohde LE, Hennekens CH, Ridker PM. Cross-sectional study of soluble intercellular adhesion molecule-1 and cardiovascular risk factors in apparently healthy men. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 1999; 19:1595-9.
- ¹²⁴ Barreiro O, Sánchez-Madrid F. Bases moleculares de las interacciones leucocito-endotelio durante la respuesta inflamatoria. *Rev Esp Cardiol* 2009; 62:552-62.
- ¹²⁵ Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR, Smith LC, Davis CE, Gotto AM Jr et al. Circulating adhesion molecules VCMA-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Circulation* 1997; 96:4219-25.

- ¹²⁶ Malik I, Danesh J, Whincup P, BhaAIT V, Papacosta O, Walter M et al. Soluble adhesion molecules and prediction of coronary heart disease: a prospective study and metaanalysis. *Lancet* 2001; 358:971-5.
- ¹²⁷ Pardhan AD, Rifai N, Ridker PM. Soluble intercellular adhesion molecule-1, soluble vascular adhesion molecule-1, and the development of symptomatic peripheral arterial disease in men. *Circulation* 2002; 106:802-5.
- ¹²⁸ Fassbender K, Mossner R, Motsch L, Kischka U, Grau A, Hennerici M. Circulating selectin-and immunoglobulin-type adhesion molecules in acute ischemic stroke. *Stroke* 1995; 26:1361-4.
- ¹²⁹ DeGraba FJ, Sirén AL, Penix L, McCarron RM, Hargraves R, Sood S et al. Increased endothelial expression of intercellular adhesion molecule-1 in symptomatic versus asymptomatic human carotid atherosclerotic plaque. *Stroke* 1998; 29:1405-10.
- ¹³⁰ Wallén NH, Held C, Rehnqvist N, Hjemdahl P. Elevated serum intercellular adhesion molecule-1 and vascular adhesion molecule-1 among patients with stable angina pectoris who suffer cardiovascular death or non-fatal myocardial infarction. *Eur Heart J* 1999; 20:1039-43.
- ¹³¹ Fassbender K, Bertsch T, Mielke O, Muhllausser F, Hennerici M. Adhesion molecules in cerebrovascular disease. Evidence for an inflammatory endothelial activation in cerebral large- and small-vessel disease. *Stroke* 1999; 30:1647-50.
- ¹³² Tanne D, Haim M, Boyko V, Goldbourt U, Reshef T, Matetzky S et al. Soluble intercellular adhesion molecule-1 and risk of future ischaemic stroke: a nested case-control study from the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study cohort. *Stroke* 2002; 33:2181-6.
- ¹³³ Bitsch A, Klene W, Murtada L, Prange H, Rieckmann P. A longitudinal prospective study of soluble adhesion molecules in acute stroke. *Stroke* 1998; 29:2129-35.
- ¹³⁴ Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Silbershatz H, Massaro JM et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham study. *Stroke* 2001; 32:2575-9.
- ¹³⁵ Arenillas JF, Alvarez-Sabin J, Molina CA, Chacon P, Montaner J, Rovira A et al. C-reactive protein predicts further ischemic events in first-ever transient ischemic attack or stroke patients with intracranial large-artery occlusive disease. *Stroke* 2003; 34:2463-70.
- ¹³⁶ Winbeck K, Poppert H, Etgen T, Conrad B, Sander D. Prognostic relevance of early serial C-reactive protein measurements after first ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33:2459-64.
- ¹³⁷ Rubio MA, Moreno C, Cabrerizo L. Guías para el tratamiento de las dislipemias en el adulto: Adult treatment panel III (ATP-III). *Endocrinol Nutr* 2004; 1:254-65.

-
-
- ¹³⁸ Ministerio de Sanidad y Consumo. Plan Integral de Cardiopatía Isquémica 2004-2007. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2003.
- ¹³⁹ Scandinavian Stroke Study Grup. Multicenter trial of hemodilution in ischemic stroke-background and study protocol. *Stroke* 1985; 16:885-90.
- ¹⁴⁰ Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R Jr. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recomendations for the use of cardiac markers in coronary artery disease. *Clin Chem* 1999; 45:1104-21.
- ¹⁴¹ Muir KW, Weir CJ, Alwan W, Squire IB, Less KR. C-Reactive Protein and outcome after ischemic stroke. *Stroke* 1999; 30:981-5.
- ¹⁴² Kelly PJ, Kistler JP, Shih VE. Inflammation, homocysteine, and vitamin B6 status after ischemic stroke. *Stroke* 2004; 35:12-15.
- ¹⁴³ van Der Meer IM, De Maat MP, Hak AE, Kiliaan AJ, Del Sol AI, Van Der Kuip DA et al. C-reactive protein predicts progression of atherosclerosis measured at various sites in the arterial tree: the Rotterdam Study. *Stroke* 2002; 33:2750-5.
- ¹⁴⁴ Smith SC, Anderson JL, Cannon RO, Fadhil YY, Koenig W, Libby P et al. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: report from the clinical practice discussion group. *Circulation* 2004; 110:e550-3.
- ¹⁴⁵ Tanne D, Benderly M, Goldbourt U, Haim M, Tenenbaum A, Fisman EZ et al. C-reactive protein as a predictor of incident ischemic stroke among patients with preexisting cardiovascular disease. *Stroke* 2006; 37:1720-4.
- ¹⁴⁶ Biasucci LM; CDC; AHA. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: clinical use of inflammatory markers in patients with cardiovascular diseases: a background paper. *Circulation* 2004; 110:e560-7.
- ¹⁴⁷ Di Napoli M, Papa F. Clinical use of C-reactive protein for prognostic stratification in ischemic stroke:has the time come for including it in the patient risk profile?. *Stroke* 2003; 34:375-6.
- ¹⁴⁸ Idicula TT, Brogger J, Naess H, Waje-Andreassen U, Thomassen L. Admission C-reactive protein after acute ischemic stroke is associated with stroke severity and mortality: The "Bergen stroke study". *BMC Neurol* 2009; 9:18.
- ¹⁴⁹ Domínguez Rodríguez A, Abreu González P, García MJ, de la Rosa A, Vargas M, Marrero F. Ritmo luz/oscuridad de las citocinas proinflamatorias en el infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56:555-60.
- ¹⁵⁰ Whiteley W, Jackson C, Lewis S, Lowe G, Rumley A, Sandercock P et al. Inflammatory markers and poor outcome after stroke: a prospective cohort study and systematic review of interleukin-6. *PLoS Med* 2009; 6 (9):e1000145.

- ¹⁵¹ Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, Ballantyne CM, Criqui MH, Elkind MS et al. American Heart Association Expert Panel on Subclinical Atherosclerotic Diseases and Emerging Risk Factors and the Stroke Council. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2009; 119:2408-16.
- ¹⁵² NACB LMPG Committee Members: Myers GL, Christenson RH, Cushman M, Ballantyne CM, Cooper GR, Pfeiffer CM et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice guidelines: emerging biomarkers for primary prevention of cardiovascular disease. *Clin Chem* 2009; 55:378-84.
- ¹⁵³ Apple FS, Wu AHB, Mair J, Ravkilde J, Panteghini M, Tate J et al. on behalf of the Committee of Standardization os Markers of Cardiac Damage of the IFCC. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2005; 51:810-24.
- ¹⁵⁴ Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease. Molecular basis and practical considerations. *Circulation* 2006; 103:2335-62.