



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

**SERVICIO DE CARDIOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL
HOSPITAL “ 20 DE NOVIEMBRE ” ISSSTE**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DEL
POSGRADO EN CARDIOLOGÍA
No. De Registro: 357.2007**

**“VALOR PRONÓSTICO DE LOS MARCADORES DE INFLAMACION EN
CARDIOPATIA ISQUEMIA Y CORRELACION CON EL GRADO DE DISFUNCION
VENTRICULAR VALORADA MEDIANTE GATED SPECT”**

**PRESENTA
DR. BERNARDO SAENZ MOLINA**

**ASESORES
DRA. ADRIANA PUENTE BARRAGÁN
DR. JOSE LUIS ACEVES CHIMAL**

MÉXICO, D. F.

AGOSTO 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

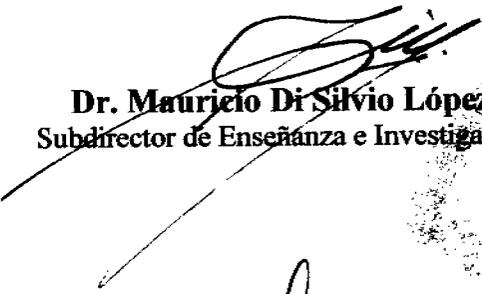


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

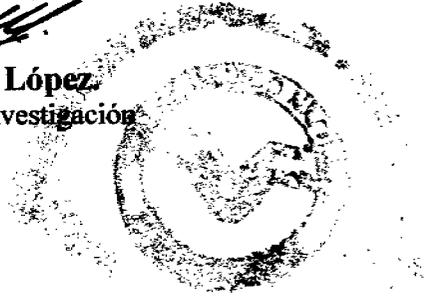
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Dr. Mauricio Di Silvio López.
Subdirector de Enseñanza e Investigación



Dr. Enrique Gómez Álvarez.
Profesor Titular del Posgrado
En Cardiología
Para médicos especialistas
Cursos de Alta Especialidad

AGO 2011



Dra. Adriana Puente Barragán.
Dr. José Luis Aceves Chimal.
Asesores de Tesis.

Dr. Bernardo Sáenz Molina
Autor de Tesis



Índice

Agradecimientos	4
Resumen	5
Abstract	6
Antecedentes	7
Hipótesis	12
Diseño	14
Objetivo	15
Métodos	15
Análisis Estadístico	16
Resultados	16
Discusión	17
Conclusiones	19
Referencias	20
Tablas y Gráficas	22

AGRADECIMIENTOS

A mi **Padre** por ser un gran Médico y Maestro que incondicionalmente me entregó toda su dedicación.

A toda **mi familia** por estar siempre apoyandome.

Al **Dr. Enrique Gomez Alvarez** y a la **Dra Adriana Puente Barragán** por su dedicación para mi formación y apoyo enorme que siempre me brindaron.

A mis amigos **Roberto, Arturo, Zaria y Pulido** por su compañerismo y dedicación para conservar la amistad.

Al **Dr. Jose Luis Aceves Chimal** por su paciencia y enseñanza continua para una excelente formación médica.

A todos **mis adscritos** que entregaron su grande apoyo y preocupación para hacer una Excelente Cardiología, Gracias.

RESUMEN

La enfermedad aterosclerosa contempla una serie de eventos en donde los marcadores inflamatorios influyen fuertemente en su fisiopatología. La disfunción sistólica del ventrículo izquierdo es una consecuencia de los eventos cardiovasculares secundarios a esta patología. En este documento estudiamos la asociación de los marcadores inflamatorios con la disfunción sistólica ventricular.

METODO: Incluimos pacientes con cardiopatía isquémica. Determinamos los niveles de TNF α , PCRhs, IL6 y la Función Sistólica del ventrículo izquierdo mediante SPECT de perfusión miocárdica al inicio y a 6 meses del estudio. Utilizamos el programa estadístico SPSS 15.0. Determinamos significancia estadística con $p < 0.05$

RESULTADOS:

Analizamos a 23 pacientes con edad de 58 ± 12 años. La Fracción de Expulsión al inicio y a los 6 meses del estudio fue de 47 ± 4 y 46 ± 5 % respectivamente. Solo el Factor de Necrosis Tumoral se observó con niveles elevados en la mayor parte de los pacientes, observando una sensibilidad del 80% para determinar disfunción ventricular. El análisis bivariado mostró una asociación baja entre los marcadores inflamatorios y la disfunción ventricular aunque el análisis multivariado mostró un impacto significativo ($p < 0.001$)

CONCLUSION:

La elevación de los biomarcadores inflamatorios - FNT-Alfa, PCRhs e IL-6 - son útiles para determinar la presencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo en pacientes con cardiopatía isquémica, aunque se requiere mayor tiempo de seguimiento para confirmar esto.

Palabras clave: Marcadores Inflamatorios, Disfunción Ventricular, G-SPECT.

ABSTRACT

Atherosclerotic disease is one of several events with high influence of inflammatory biomarkers on that physiopathology. Left ventricular systolic dysfunction is a consequence of cardiovascular side effects of this pathology. In This study we evaluated the association between inflammatory biomarkers with systolic ventricular dysfunction.

METHOD: We included patients with ischemic cardiopathy and Determine TNF α , PCRhs, IL6 and left ventricular systolic dysfunction by myocardial perfusion G-SPECT at beginning and 6 months. We use SPSS 15.0 program for windows. Determine statistic significance with $p < 0.05$.

RESULTS: We analized 23 patients with 58 ± 12 years, Ejection Fraction at the beginning and 6 months was 47 ± 4 y 46 ± 5 % respectly. Only TNF α showed elevated levels in mayority patients with 80% of sensibility for determine ventricular dysfunction. Bivariate analysis showed low association between inflammatory biomarkers and ventricular dysfunction, although multivariate analysis showed significant impact. ($p < 0.001$)

CONCLUSION: The inflamatoy biomarkers elevation- TNF-Alfa, RCPhs and IL-6 - are ussefull for determine left ventricular systolic dysfunction in patients with coronary artery disease, although is necessary longer follow up for verify this hypotesis.

Key words: Inflammatory Biomarkers, Ventricular Dysfunction, G-SPECT

Antecedentes:

Las Cardiopatía isquémica incluye un amplio espectro patológico que abarca desde la isquemia silente hasta el infarto agudo al Miocardio (IAM) y la muerte súbita (1). En Estados Unidos, la incidencia anual del IAM es de 1,1 millón y de éstos 450.000 son infartos recurrentes (2).

El proceso de aterosclerosis sistémica, es secundario a un proceso de disfunción endotelial considerado hoy en día como multifactorial. Está relacionado a la existencia de los factores de riesgo “convencionales” y aquellos recientemente involucrados en su génesis llamados “emergentes”. Los factores de riesgo tradicionales son bien conocidos y su control disminuye en forma importante la aparición de la enfermedad. Estos factores son: la carga genética, el sexo, la edad, la dislipidemia, el tabaquismo, la hipertensión arterial sistémica, la diabetes mellitus, la obesidad, el estrés y el sedentarismo. En la última década han aparecido nuevos factores de riesgo llamados “emergentes”, ligados sobre todo al desarrollo de la enfermedad aterosclerosa a nivel coronario y cerebro vascular, en los cuales el proceso inflamatorio juega un papel importante.

La vulnerabilidad de la placa de aterosclerosis a nivel arterial, condiciona el desarrollo de los Síndromes Coronarios Agudos (SCA), el cual involucra, una cascada de activación celular a nivel de macrófagos, células T y mastocitos a nivel local; en donde se liberan diferentes tipos de moléculas celulares, citokinas inflamatorias, proteasas, factores de coagulación, radicales y moléculas vasoactivas, que llevan a cabo la inestabilidad de la misma, teniendo como consecuencia la ruptura de la placa, trombosis e isquemia miocárdica, todas éstas moléculas son las que conforman los factores de riesgo emergentes. (3)

Muchos de los eventos cardiovasculares ocurren en personas sin enfermedad cardiovascular clínica o subclínica o bien con factores de riesgo conocidos; la validez de los factores de riesgo cardiovascular disminuye con la edad, es por eso que se han encontrado de acuerdo a una serie de estudios que los marcadores de inflamación son predictivos para eventos cardiovasculares,(4) además de que en paciente con enfermedad aterosclerosa conocida se ha encontrado una relación estrecha entre estos biomarcadores y el grado de complejidad de lesión estenótica de la arteria con dichos eventos cardiovasculares. (5)

En la actualidad, se conoce que el proceso de aterosclerosis involucra un componente inflamatorio muy importante, a tal grado de considerarse como una "enfermedad inflamatoria". En este proceso, participan reactantes de fase aguda como proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRhs), factor de necrosis tumoral alfa (FNT α), interleucinas (IL-6,8,11), velocidad de sedimentación globular (VSG), moléculas de adhesión vascular y celular (ICAM-1, VCAM-1), metaloproteinasas, Angiotensina II, y probablemente infecciones (Clamidia Pneumoniae, Citomegalovirus, Herpes Virus y Helicobacter Piloni) y otros procesos sistémicos relacionados a un estado de Hipercoagulabilidad como la hiperhomocisteinemia, elevación de fibrinógeno y de la lipoproteína (a). (6) Además de considerarse la aterosclerosis como una enfermedad de acumulación de lípidos, también representa un proceso inflamatorio crónico que de acuerdo a estudios epidemiológicos prospectivos se han asociado los niveles plasmáticos de PCRhs en pacientes con Síndromes coronarios agudos como angina crónica estable, Infarto al Miocardio con incremento de eventos cardiovasculares; (7) así también se han determinado dichos niveles en personas sanas, observando que representan riesgo alto para la aparición de eventos

adversos, como infarto al miocardio, evento cerebrovascular, muerte súbita y el desarrollo de enfermedad arterial periférica.(8)

El Biomarcador de inflamación óptimo aportará un método cuantitativo específico cardiovascular de inflamación como predictor para riesgo de aterotrombosis recurrente, ya que estos marcadores nos dan información adicional del proceso fisiopatológico ocurrido en los Síndrome Coronarios Agudos además de los marcadores de necrosis miocárdica o bien de los datos hemodinámicos de stress miocárdico ya establecidos. (9)

El Centro de prevención y control de enfermedades así como la Asociación Americana de Corazón (CDC/AHA), han establecido los lineamientos en relación a los niveles de PCRhs y el riesgo atribuido de desarrollar eventos cardiovasculares, de acuerdo a su concentración sérica, como: riesgo bajo (< 1mg/L), intermedio (1 – 3 mg/L) o alto (> 3mg/L) para el desarrollo de eventos cardiovasculares (10, 11).

La PCRhs es el Biomarcador más extensamente utilizado en estudios pronósticos, siendo un Biomarcador casi perfecto (con una vida media de 19 horas aproximadamente) y que no es consumido ni producido durante la reacción. Se ha encontrado una relación estrecha con los niveles (> 3mg/L) y el desarrollo de eventos cardiovasculares (Muerte, Infarto al Miocardio, Isquemia recurrente, revascularización urgente) con un incremento en el riesgo que va desde 5 hasta 18 veces de acuerdo a los diferentes tipos de estudios e inclusive en estudios en los cuales son sometidos a tratamiento intervencionista, el valor pronóstico para el desarrollo de eventos cardiovasculares de la PCRhs se ha establecido adecuadamente con los niveles previos del biomarcador al procedimiento. (12-14)

Es importante mencionar que aún en estudios en pacientes Sanos en los que se determinan valores basales de PCRhs elevados, existe un incremento en el

riesgo de dos veces de desarrollar enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica y un incremento del riesgo de 3 veces para desarrollar infarto al miocardio. (15, 16)

El FNT-alfa es una citokina con múltiples funciones, derivada de células del músculo liso a nivel endotelial, liberada por macrófagos. Se ha observado que existen niveles séricos elevados en pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada, siendo correlacionado además con disfunción ventricular sistólica, desarrollo de miocardiopatía, edema pulmonar, remodelación del ventrículo izquierdo, expresión genética fetal, hipertrofia y apoptosis de miocitos. El FNT-alfa se regula a nivel de miocardio en respuesta a isquemia y reperfusión miocárdica transitoria; una serie de estudios sugieren que los niveles de TNF-alfa incrementan de forma aguda con isquemia coronaria, sin embargo no se conoce si el incremento de estos niveles meses posteriores a un infarto al miocardio se asocia con riesgo elevado para eventos coronarios recurrentes. (17)

Las citokinas son proteínas que regulan la actividad de los leucocitos, existiendo relación directa con el nivel de inflamación e infección, así como severidad de la enfermedad y relacionado con pobre pronóstico principalmente en choque séptico y muerte. La IL-6 es la principal citokina procoagulante, tiene la capacidad de incrementar la concentración plasmática de fibrinógeno, del activador del inhibidor del plasminógeno tipo I y la PCR, amplificando la respuesta procoagulante e inflamatoria. (18,19) La IL-6 se expresa a nivel del hombro de la placa aterosclerótica e incrementa la inestabilidad de la misma mediante la expresión de Metaloproteinasas, MCP-1 y Factor de Necrosis Tumoral alfa. (7)

La IL-6 juega un papel muy importante como biomarcador en los síndromes coronarios agudos, es expresada en la placa aterosclerótica, y se argumenta que

posiblemente incrementa el grado de inestabilidad de la misma. En estudios recientes sobre adultos mayores sin infarto del miocardio se ha observado que la IL-6 juega un papel importante como predictor en Insuficiencia cardiaca crónica en comparación con la Proteína C Reactiva o FNT-alfa; (4) y muy probablemente se deba a la amplia acción que tiene a nivel plaquetario, endotelial, metabólico y de la coagulación.(20) La IL-6 y el Monocito Proteína 1 Quimotáctico (MCP – 1) son las citokinas principalmente implicadas como biomarcadores en los Síndromes Coronarios Agudos (SICA). (7) Se han demostrado niveles séricos elevados en pacientes con SICA en comparación con aquellos con angina crónica estable,(21) e inclusive correlacionados estos niveles a las 48 hrs. después de su admisión, asociándose con el desarrollo de muerte, infarto al miocardio o angina refractaria (22).

La confirmación de este proceso inflamatorio, se basa en la elevación sérica de los biomarcadores de inflamación en la enfermedad cardiovascular, principalmente a nivel coronario. Su importancia está relacionada al alto valor pronóstico establecido para cada uno de ellos; donde su elevación determina una alta probabilidad de desarrollar eventos cardiovasculares y muerte, en los pacientes con y sin antecedente de enfermedad previa.

El objetivo de este estudio es determinar la correlación entre los marcadores de inflamación con el grado de disfunción ventricular sistólica izquierda y el desarrollo de eventos adversos, con el fin de establecer de forma oportuna un tratamiento específico o bien para el desarrollo a futuro de nuevos tratamientos que interactúen a nivel de éstos marcadores interrumpiendo sus vías y mecanismos de acción, previniendo así mayor afección cardiovascular a corto y largo plazo.

Problema:

Cual es la relación entre la elevación de los biomarcadores de inflamación (IL-6, TNF-alfa y PCRhs) con el grado de deterioro de la función ventricular sistólica izquierda evaluada mediante SPECT de perfusión miocárdica sincronizado con el electrocardiograma (G-SPECT)

Cual es la relación de los biomarcadores de inflamación (IL-6, TNF-alfa y PCRhs) para el desarrollo de eventos cardiovasculares (Recurrencia de angina, IM fatal y no fatal, Insuficiencia cardiaca, Revascularización coronaria urgente y muerte) en pacientes con cardiopatía isquémica (Infarto del miocardio, Angina Crónica estable y Angina Inestable)

HIPÓTESIS DE TRABAJO:

En pacientes con Cardiopatía isquémica, los niveles séricos de los biomarcadores de inflamación (IL-6, TNF-alfa y hsPCR) se correlacionan con el grado de disfunción ventricular sistólica izquierda evaluada mediante G-SPECT y el desarrollo de eventos cardiovasculares (Recurrencia de angina, IM fatal y no fatal, Insuficiencia cardiaca, Revascularización coronaria urgente y muerte).

HIPOTESIS NULA:

En pacientes con Cardiopatía isquémica, los niveles séricos de los biomarcadores de inflamación (IL-6, TNF-alfa y hsPCR) no se correlacionan con el grado de disfunción ventricular sistólica izquierda evaluada mediante G-SPECT y el desarrollo de eventos cardiovasculares (Recurrencia de angina, IM fatal y no fatal, Insuficiencia cardiaca, Revascularización coronaria urgente y muerte).

JUSTIFICACION

En la actualidad, se conoce que el proceso de aterosclerosis involucra un componente inflamatorio, con liberación sistémica de diversos biomarcadores de inflamación como son la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRhs), interleucinas 6,8 y11 (IL-6,8,11) y factor de necrosis tumoral alfa (FNT α), entre otros. Estudios experimentales, han demostrado que existe asociación de la elevación de los niveles séricos de estos biomarcadores, principalmente con el FNT-alfa, con la existencia de disfunción sistólica progresiva del ventrículo izquierdo (VI), el desarrollo de complicaciones subsecuentes como edema pulmonar, remodelación cardiaca y eventos coronarios adversos (muerte de origen cardiaco, angina post-IM, re-infarto y necesidad de revascularización coronaria) posteriores a un IM. Estudios previos han reportado que existe un incremento agudo de los niveles séricos de dicho marcador, durante eventos de isquemia aguda coronaria, sin embargo no se conoce, si después de un infarto al miocardio, estos niveles permanecen elevados y si existe correlación con el desarrollo de disfunción sistólica ventricular y la presencia de eventos cardiovasculares. En cuanto a los Niveles de IL-6, existe una variación circadiana, que guarda relación con niveles de Glucocorticoides y Catecolaminas, motivo por el que los estudios realizados aun toman con reserva la relación directa entre los niveles séricos y eventos cardiovasculares, así como el daño miocárdico provocado, con el incremento a nivel sérico. En seres humanos, estos biomarcadores han mostrado elevación sérica durante la fase aguda del infarto al miocárdio, relacionándose a su vez, con la evolución clínica de los pacientes y la probabilidad de desarrollar disfunción ventricular y presentar eventos cardiovasculares adversos a varios años de seguimiento. Así mismo, estudios

clínicos, han evidenciado, que la elevación sérica de estos biomarcadores de inflamación, se relaciona con la existencia de disfunción ventricular sistólica izquierda en pacientes post- IM y por ende con el desarrollo de complicaciones cardiovasculares durante el seguimiento. Sin embargo no existen reportes previos que evalúen la correlación existente entre los niveles séricos de los biomarcadores determinados mediante análisis cuantitativo, con el grado de disfunción ventricular y la extensión del infarto.

Por lo tanto, es importante conocer que relación existe entre los niveles de biomarcadores séricos TNF-alfa, IL-6 y PCRhs con el grado de disfunción ventricular sistólica izquierda y la extensión de la necrosis miocárdica en pacientes con IM, con la finalidad de poder estratificar el riesgo cardiovascular y establecer un pronóstico temprano, que nos permita implementar un plan terapéutico oportuno dentro de la estrategia de prevención en este grupo de pacientes.

DISEÑO:

Cohorte (Observacional, descriptivo, longitudinal, prospectivo).

GRUPO DE ESTUDIO

Pacientes con Cardiopatía isquémica (Infarto del Miocardio, Angina Crónica estable e inestable), ingresados al servicio de Cardiología o Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE.

TAMANO DE LA MUESTRA

Considerando que existen pocos antecedentes en donde se relacionen los niveles de biomarcadores séricos con el grado de disfunción ventricular en pacientes con cardiopatía isquémica, decidimos incluir a todos los pacientes atendidos en el servicio de Cardiología y de la Unidad de cuidados Coronarios con cardiopatía

isquémica (Infarto del Miocardio, Angina Crónica estable e inestable) con 6 meses de evolución.

Objetivos

OBJETIVO PRIMARIO

Determinar si los niveles séricos de los biomarcadores de inflamación (IL-6, TNF-alfa y hs-PCR) se relacionan con el grado de disfunción ventricular sistólica izquierda determinada mediante estudio de perfusión miocárdica con G-SPECT, en pacientes con Cardiopatía isquémica.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Determinar la correlación entre los niveles séricos de los Biomarcadores de inflamación (IL-6, TNF-alfa y PCR) y el desarrollo de eventos cardiovasculares (Recurrencia de angina, IM fatal y no fatal, Insuficiencia cardiaca, Revascularización coronaria urgente y muerte.)

METODO

A los pacientes que ingresen a la Unidad Coronaria o al servicio de cardiología con diagnóstico de Cardiopatía isquemia (Infarto del Miocardio, Angina Cónica Estable y Angina Inestable) 6 meses previos al inicio del estudio, se les invitará a participar al estudio, firmando carta de consentimiento de informado.

Registraremos las variables demográficas mediante un cuestionario y se tomarán muestras sanguíneas en ayuno para determinación de biomarcadores de Inflamación (PCRhs, IL-6 y TNF α) al inicio del estudio y a 6 meses de seguimiento, al menos que existiera un evento adverso cardiovascular, se tomará una muestra adicional de estos biomarcadores para tener un parámetro adicional y correlacionar el evento con niveles séricos.

.....

Para la determinación de IL-6 se utilizó IMMULITE/IMMULITE 1000 IL-6, un ensayo inmunométrico enzimático secuencial en fase sólida por quimioluminiscencia; requiriendo de un volumen de 100 µl de suero, en plasma EDTA o en plasma heparinizado, bajo una conservación a -20°C. Para la determinación de FNT-alfa se utilizó IMMULITE/IMMULITE 1000 alfa-TNF y para la PCRhs se utilizó IMMULITE/IMMULITE 1000 CRP de alta sensibilidad

El SPECT de perfusión miocárdica (G-SPECT), se realizó al inicio del estudio y al año del seguimiento utilizando la técnica de SPECT sincronizado con el electrocardiograma del paciente (G- SPECT).

El seguimiento clínico de los pacientes se realizará mediante un interrogatorio indirecto vía telefónica a los 3 meses, en busca de síntomas compatibles con el desarrollo de eventos adversos cardiovasculares (Recurrencia de angina, IM recurrente fatal y no fatal, Insuficiencia Cardíaca o Revascularización coronaria Urgente).

ANALISIS ESTADISTICO

Se utilizó el programa estadístico SPSS15.0 para Windows. Para el análisis descriptivo se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión, expresando resultados mediante tablas y gráficas. Para el análisis de asociación utilizamos Rho de Spearman y multivariado para determinar el impacto de cada variable. Se consideró significancia estadística con valor $p < 0.05$.

RESULTADOS

Incluimos a 23 pacientes con edad de 58 ± 12 años, peso de 68 ± 8 Kg. y talla de 160 ± 8 cm. Seis pacientes decidieron retirarse del estudio y uno por presentar cáncer de vejiga durante los 6 meses de seguimiento. La Fracción de Expulsión (FEVI) al

inicio y a los 6 meses del estudio fue de 47 ± 4 y 46 ± 5 % respectivamente. El tiempo posterior al infarto del miocárdio fue de 2.3 ± 1.2 meses. Los factores de riesgo asociados a enfermedad coronaria y presencia del tipo de angina de pecho en los pacientes incluidos en el estudio se observan en la *Tabla 1*

.....
La mayor parte de los casos presentaron infartos en el territorio de la arteria coronaria descendente anterior (DA) , con presencia de isquemia moderada-severa.

Tabla 2 Solo el Factor de Necrosis Tumoral se observó con niveles elevados en la mayor parte de los pacientes. *Tabla 3*

El análisis bivariado mostró una asociación moderada y estadísticamente significativa entre la disfunción ventricular (FEVI baja) con la presencia de infarto transmural. La asociación con el resto de las variables fue baja y poco significativa.

Tabla 4.

El riesgo de cursar con disfunción ventricular con la elevación de marcadores inflamatorios fue mayor aunque no significativo y solo el Factor de Necrosis Tumoral (TNF) mostró una sensibilidad elevada. *Tabla 5* El análisis multivariado mostró un impacto significativo de los marcadores inflamatorios, presencia de angina de pecho y de isquemia moderada-severa. *Tabla 6*

DISCUSIÓN

El proceso de aterosclerosis involucra componentes inflamatorios conocidos como reactantes de fase aguda, destacando la PCRhs, FNT α e interleucinas IL-6.(6) Estos biomarcadores también se han reportado como componentes importantes en el proceso inflamatorio crónico, que de acuerdo a estudios epidemiológicos, se han asociado con eventos cardiovasculares adversos como el Infarto al Miocardio, evento cerebrovascular, muerte súbita y el desarrollo de enfermedad arterial periférica.(7,8)

En pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada se han observado niveles séricos elevados de los biomarcadores mencionados, correlacionándose fuertemente con disfunción ventricular sistólica.(17) En este estudio observamos baja asociación posiblemente como consecuencia del número de pacientes incluidos, aunque el análisis multivariado mostró que cada uno de los biomarcadores estudiados (FNT α , PCRhs e IL-6) tiene un impacto significativo *Tabla 6*, sugiriendo que el proceso inflamatorio involucrado en la enfermedad aterosclerosa crónica, impacta importantemente en la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y se manifiesta indistintamente con elevación de cualquiera de los marcadores estudiados. *Tabla 4*

El FNT α se regula en el miocardio en respuesta a isquemia y reperfusión miocárdica transitoria; una serie de estudios sugieren que los niveles de TNF-alfa incrementan de forma aguda con isquemia coronaria, sin embargo no se conoce si estos niveles persisten elevados después del infarto al miocardio.(17) En la mayoría de los pacientes los niveles de este biomarcador estuvieron elevados al inicio y a 6 meses del estudio, mostrando sensibilidad elevada (80%) para detectar disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. *Tabla 3 y 5*

Es conocido que el territorio de tejido infartado que afecta importantemente la Fracción de Expulsión se localiza en el territorio de la arteria coronaria descendente anterior, además de las capas de la pared ventricular afectadas y tejido viable afectado por la presencia de isquemia moderada-severa. (18) Esto se confirmó en los pacientes incluidos en el estudio, observándose la mayoría de los infartos en la cara anterior del ventrículo izquierdo y una asociación moderada de los infartos transmurales con la disfunción ventricular. *Tabla 2 y 4*

Rahimtola (23) ha reportado en varios estudios, que el tejido hibernante afectado por el grado de isquemia miocárdica disminuye la fuerza contráctil del ventrículo

izquierdo produciendo disfunción sistólica; este tejido isquémico se beneficia con los diferentes procedimientos de revascularización. En este estudio observamos una asociación moderada con la presencia de disfunción ventricular, aunque esta no fue significativa, posiblemente como consecuencia del tamaño de muestra analizada.

En el periodo de estudio, ningún paciente presentó ningún evento cardiovascular adverso, probablemente por el tiempo corto de evaluación, comparado con el seguimiento de pacientes en la literatura médica, en donde los diferentes estudios incluyen periodos en promedio de 3 años.(10-15,24-27) Por esto, consideramos que el proceso inflamatorio crónico requiere de mayor tiempo para manifestar su impacto en el fenómeno mórbido de disfunción ventricular y desarrollo de eventos cardiovasculares adversos.

En suma, los biomarcadores de inflamación TNF α , PCRhs e IL-6 pueden tener un impacto significativo sobre la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, aunque ninguno tiene una representación significativa en forma aislada, además la asociación observada en este estudio posiblemente requiera mayor número de pacientes para que sea significativa o mayor tiempo de seguimiento de los pacientes.

Una limitación importante en la determinación de biomarcadores inflamatorios, se basa principalmente en la vida media corta de éstos en la circulación y en la variación de sus niveles séricos en el ciclo circadiano.(3,4)

Conclusiones

La elevación de los biomarcadores inflamatorios - FNT-Alfa, PCRhs e IL-6 - tienen son útiles para determinar la presencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo en pacientes con cardiopatía isquémica, aunque se requiere mayor tiempo de seguimiento para confirmar esto.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- Llevadot GJ. Síndrome Coronarios Agudos. Departamento de Cardiología. Center Cardiovascular Sant Jordi Barcelona. Ed 2004.
- 2- Bethesda M. Morbidity and mortality: Chart book on cardiovascular, lung, and blood diseases. National Heart, Lung, and Blood Institute 2002:
- 3- Hansson KG. Inflammation, Atherosclerosis And Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1685-95.
- 4.- Cesari M, Newman AB, Kritchevsky SB, Nicklas BJ, Sutton TK. Inflammatory Markers and Onset of Cardiovascular Events. *Circulation*.2003;108:2317-2322.
- 5- Zouridakis E, Avanzas P, Arroyo EF, Fredericks S, Kaski JC. Markers of Inflammation and Rapid Coronary Artery Disease Progression in Patients With Stable Angina Pectoris. *Circulation*.2004;110:1747-1753.
- 6- Ross R. Atherosclerosis An Inflammatory Disease. *New Eng J Med*.1999;40:115–126.
- 7.- Ridker PM. High-Sensitivity C-Reactive Protein. *Circulation*.2001;103:1813-1818.
- 8- Ridker PM. C- Reactive Protein. A simple Testo to Help Predict Risk of Heart Attack and Stroke. *Circulation*.2003; 108:e81-e85.
- 9- Armstrong EJ, A. Morrow D, Sabatine MS. Inflammatory Biomarkers in Acute Coronary Syndromes. Part I: Introduccion and Cytokines. *Circulation* 2006;113, 72-e75.
- 10- Ridker PM, Cook N. Clinical Usefulness of Very High and Very Low Levels of C-Reactive Protein Across the Full Range of Framingham Risk Scores. *Circulation*. 2004; 109:1955-1959.
- 11-Biasucci LM. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardidovascular Disease. *Circulation*.2004;110:e560-e567.
- 12- Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore. The pronostic value of C- Reactive Protein and serum Amyloid A protein in sever unstable angina. *N Engl J Med*. 1994;331:417-424.
- 13- Morrow DA, Rifai N, Altman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP. C-reactive Protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with Troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in Myocardial Infarction*. *J AM Coll Cardiol*. 1998,31:1460-1465.
- 14- Ridker PM. High-Sensitivity C- Reactive Protein. *Circulation*.2001;103:1813-1818.
- 15- Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-Reactive Protein Adds to the Predictive Value of Total and HDL Cholesterol in Determining Risk of First Myocardial Infarction. *Circulation*. 1998;97:2007-2011.

- 16- Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E. Elevation of Tumor Necrosis Factor- α and Increased Risk of Recurrent Coronary Events After Myocardial Infarction. *Circulation* 2000;101:2149-2153.
- 17.-Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a Cardiovascular Risk Factor. *Circulation*.2004;109 (suppl II): II-2-II-10.)
- 18- Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma Concentration of Interleukin-6 and the Risk of Future Myocardial Infarction Among Apparently Healthy Men. *Circulation*. 2000;101:1767-1771.
- 19.- Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, et al. Inflammation, obesity, stress and coronary Heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis*. 2000;148:209-214.
- 20- Ridker PM, Brown NJ. Established and Emerging Plasma Biomarkers in the Prediction of First Atherothrombotic Events. *Circulation* 2004; 109; 6-19.
- 21- Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G, Caligiuri G, Rebuffi GA, Ginnetti F. Increasing levels of Interleukin (IL)-1R 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: 2079-2084.
- 22.- Ramachandra V, Sullivan L, Roubenoff R, Dinarello CA, Harris T, Emelia B. Inflammatory Markers and Risk of Heart Failure in Elderly Subjects Without Prior Myocardial Infarction. *Circulation*.2003;107:1486-1491.
- 23.- Rahimtola SH. Hibernating Myocardium Has Reduced Blood Flow at Rest That Increases With Low-Dose Dobutamine. *Circulation* 1996;99(12):3055-61
- 23.-Valgimigli M, Ceconi C, Malagutti P, Merli E, Soukhomovskaia O, Francolin. Tumor Necrosis Factor- α Receptor 1 Is a Major Predictor of Mortality and New-Onset Heart Failure in patients with Acute Myocardial Infarction.*Circulation*.2005;111:863-870.
- 24.-Nelly R,Smith T.Cytokines and Cardiac Contractile function.*Circulation*.1997;95:778-781.
- 25.- Rauchhaus M, Doehner W, Francis D, Davos C, Kemp M, Liebenthal C. Plasma Cytokine Parameters and Mortality in Patients with Chronic Heart Failure.*Circulation*.2000;102:3060-3067.
- 26.- Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma Concentration of Interleukin-6 and the Risk of Future Myocardial Infarction Among Apparently Healthy Men. *Circulation*. 2000;101:1767-1772.

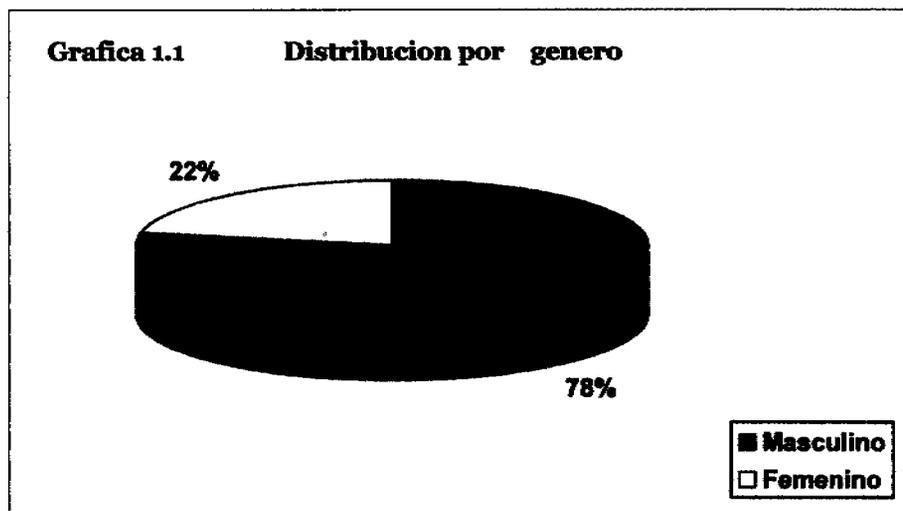
TABLAS Y GRAFICAS

Tabla 1 Variables demográficas, factores de riesgo y clase de angina de la Sociedad Canadiense

	%	n
Genero Masculino	78	21
Femenino	22	2
HAS	59	16
DM	33	9
DLP	41	11
Tabaquismo	33	9
Sedentarismo	48	13
Angina Clase I	63	17
Clase II	18	5
Clase III	4	1
Sin Angina	15	4

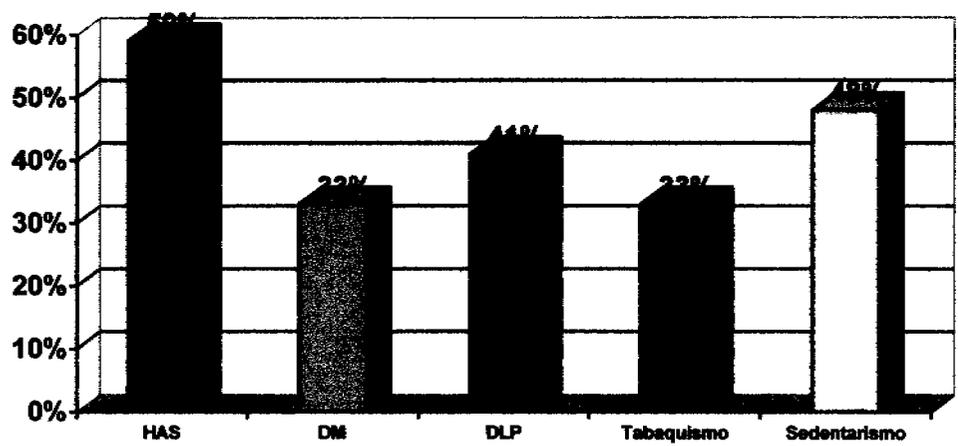
HAS = Hipertensión Arterial Sistémica; DM = Diabetes Mellitus; DLP = Dislipidemia;
Angina = Clasificación Canadiense de Angina de Pecho

Grafica 1



Grafica 1.2

Factores de riesgo



Grafica 1.3

Angina Cronica Estable

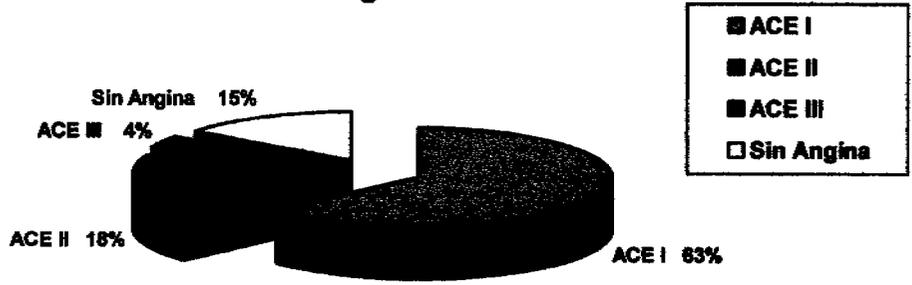
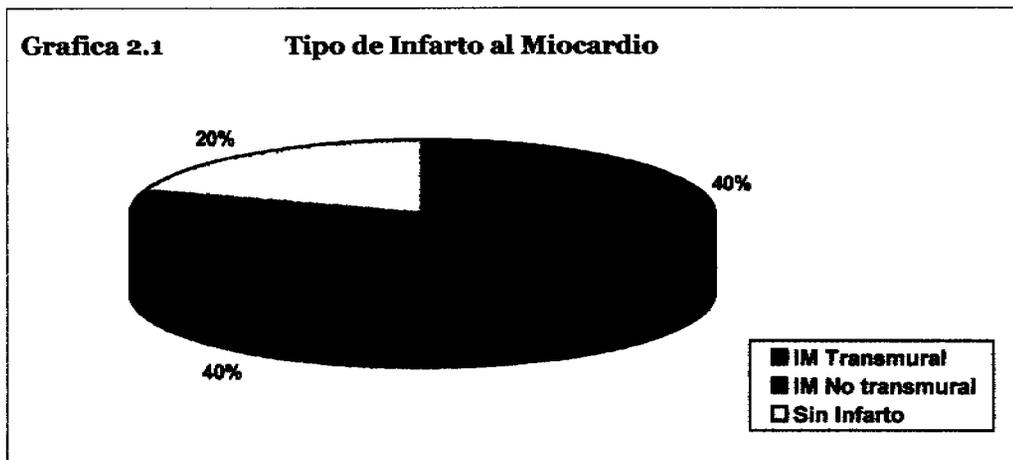


Tabla 2 Tipo y localización del infarto del miocardio y grado de isquemia

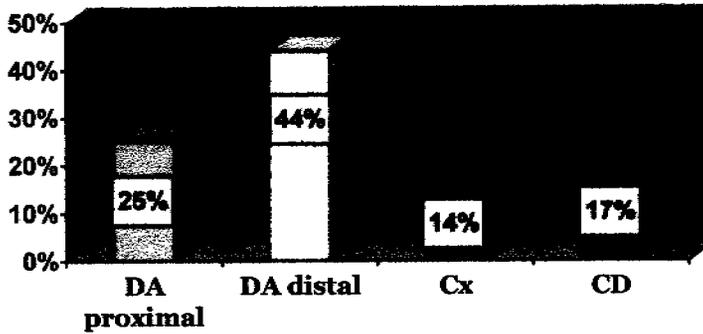
	%	n
Tipo de infarto al miocárdio		
Transmural	40	9
No transmural	40	9
Sin infarto	20	5
Localización del Infarto del miocárdio		
Territorio de la DA proximal	25	6
Territorio de la DA distal	44	10
Territorio de la CX	14	3
Territorio de la CD	17	4
Grado de la Isquemia		
Leve	40	9
Moderada	40	9
Severa	20	5

DA = Descendente Anterior; Cx = Circunfleja; CD = Coronaria Derecha

Gráfica 2



Grafica 2.2 Localizacion del Infarto al Miocardio



Grafica 2.3 Grado de Isquemia

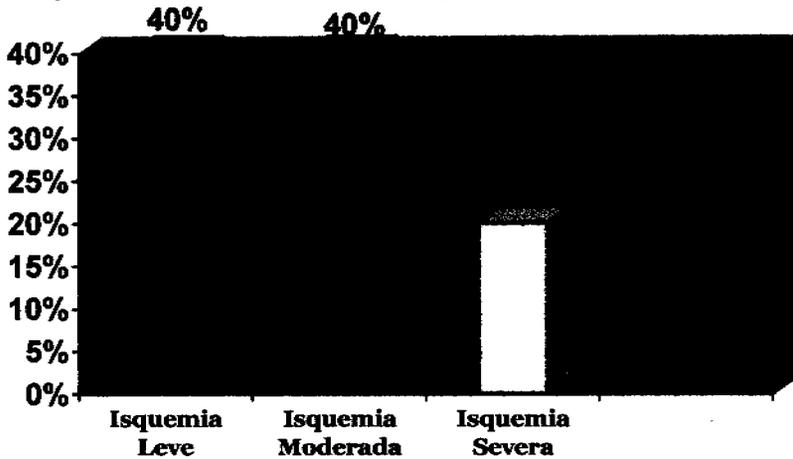


Tabla 3 Distribución de los pacientes de acuerdo a los niveles de TNF α , PCRhs e IL6

		Nivel Alto	Nivel Bajo
TNF α	Inicial	70% (n=19)	30% (n=4)
	6 meses	77% (n=18)	23% (n=5)
PCRhs	Inicial	40% (n=9)	60% (n=14)
	6 meses	11% (n=3)	89% (n=20)
IL6	Inicial	37% (n=7)	63% (n=16)
	6 meses	37% (n=7)	63% (n=16)

TNF α = Factor de Necrosis Tumoral alfa; PCRhs = Proteína C Reactiva de alta densidad;
IL6 = interleucina 6

Gráfica 3

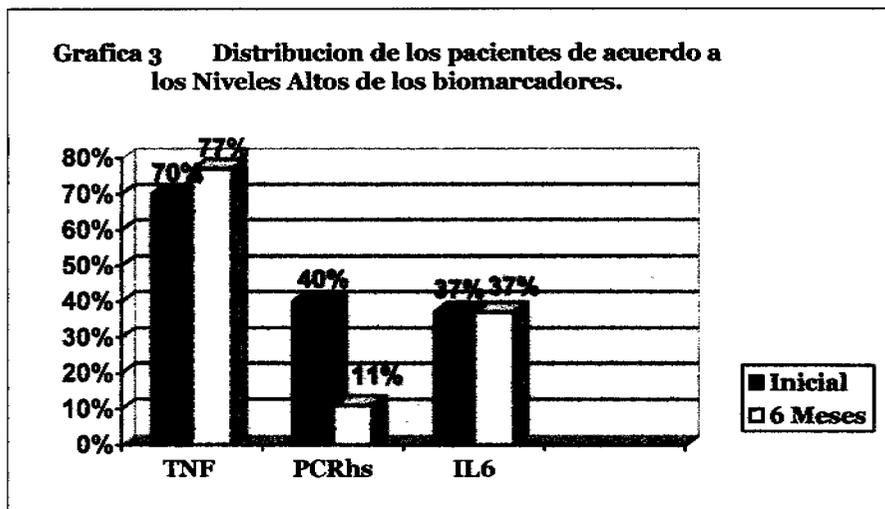
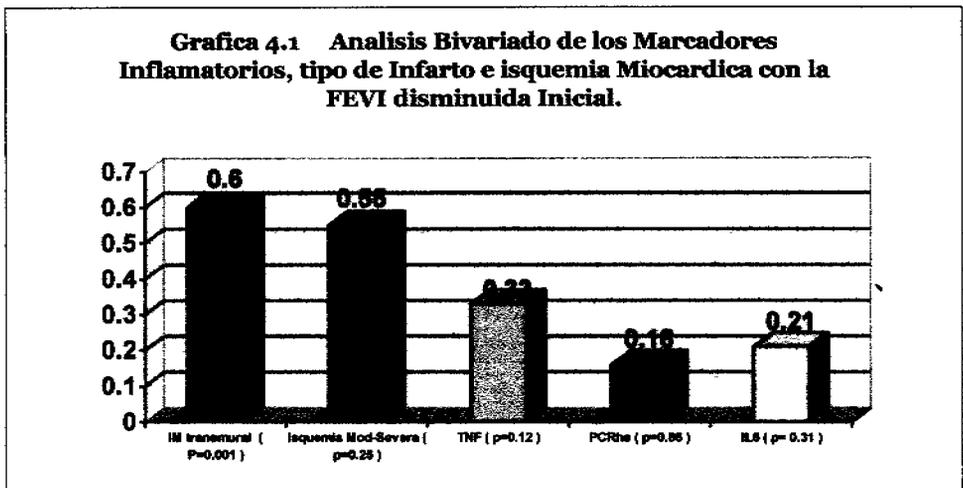


Tabla 4 Análisis bivariado (Rho de Spearman y Correlación de Pearson) de los biomarcadores inflamatorios, tipo de infarto e isquemia miocárdica con la FEVI disminuida.

	FEVI Inicial	p	FEVI a 6 meses	p
IM transmural	0.60	0.001	0.60	0.002
Isquemia Mod-Severa	0.55	0.25	0.19	0.36
TNF	0.33	0.12	0.10	0.64
PCRhs	0.16	0.86	0.23	0.51
IL6	0.21	0.31	0.20	0.36

FEVI = Fracción de Expulsión del Ventriculo Izquierdo; TNF = Factor de Necrosis Tumoral; PCRhs = Proteína C Reactiva de alta densidad; IL6 = Interleucina 6

Gráfica 4



Grafica 4.2 Analisis Bivariado de los Marcadores inflamatorios, tipo de Infarto e ischemia Miocardica con FEVI disminuida a los 6 Meses.

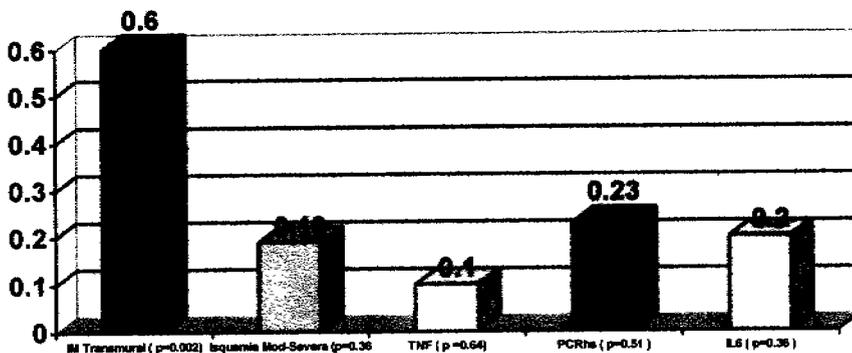


Tabla 5 Riesgo de disfunción ventricular disminuida con la elevación de marcadores inflamatorios.

		RR	p	Sensibilidad	Especificidad
TNF	Inicial	1.15	0.88	80%	15%
	6 meses	1.14	0.87	90%	7%
PCRhs	Inicial	1.70	0.14	30%	38%
	6 meses	1.13	0.81	12%	83%
IL6	Inicial	1.4	0.33	40%	45%
	6 meses	1.4	0.33	33%	46%

RR = Riesgo Relativo de cursar con disfunción ventricular; TNF = Factor de Necrosis Tumoral; PCRhs Proteína C Reactiva de alta densidad; IL6 = Interleucina 6.

Gráfica 5

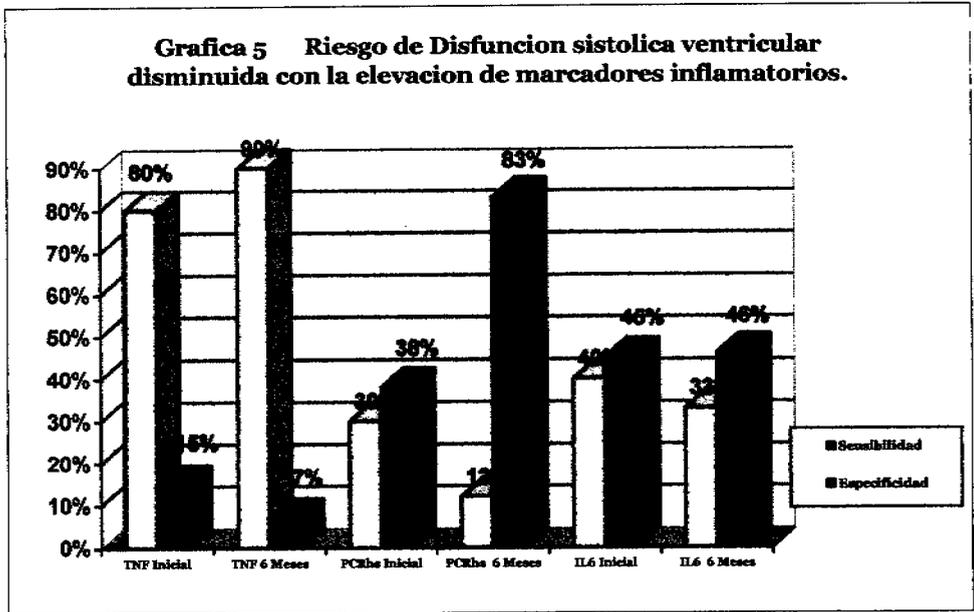


Tabla 6 Análisis multivariado del impacto de los marcadores de inflamación, presencia de angina de pecho y grado de isquemia miocárdica.

	p
TNF	0.03
PCRhs	0.04
IL6	0.03
Presencia de angina de pecho	0.05
Isquemia moderada-severa	0.03

TNF = factor de Necrosis Tumoral; PCRhs = Proteína C Reactiva de alta densidad; IL6 = Interleucina 6.

Gráfica 6

**Grafica 6 Analisis Multivariado del Impacto de los marcadores de Inflamacion ,
Presencia de Angina y grado de Isquemia Miocardica
(p=0.05)**

