

**PAPEL DE LAS POBLACIONES MONOCITARIAS EN EL INFARTO  
AGUDO DE MIOCARDIO DE LOCALIZACIÓN ANTERIOR SOMETIDO  
A ANGIOPLASTIA PRIMARIA Y SU VALOR PRONÓSTICO PARA  
PREDECIR EL REMODELADO VENTRICULAR ADVERSO.**

**Francisco José Guerrero Márquez**

**2020**



Dña. Raquel del Toro Estévez, Profesora Contratada Doctora del Depto. de Fisiología Médica y Biofísica de la Universidad de Sevilla y Don Luis Díaz de la Llera, Doctor en Medicina del Hospital Universitario Virgen del Rocío como Directores de este trabajo de investigación.

Tutorizado por el Dr. Antonio Ordoñez Fernández, Catedrático del Depto. de Cirugía de la Universidad de Sevilla,

#### **CERTIFICA/N:**

Que la presente memoria, titulada **“PAPEL DE LAS POBLACIONES MONOCITARIAS EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO DE LOCALIZACIÓN ANTERIOR SOMETIDO A ANGIOPLASTIA PRIMARIA Y SU VALOR PRONÓSTICO PARA PREDECIR EL REMODELADO VENTRICULAR ADVERSO.”**, corresponde al trabajo realizado bajo nuestra dirección por Don Francisco José Guerrero Márquez, para su presentación como Tesis Doctoral en el Programa de Doctorado en Biología molecular, Biomedicina e investigación Clínica de la Universidad de Sevilla .

Este trabajo se ha realizado en el Hospital Universitario Virgen del Rocío y en el Instituto de Biomedicina de Sevilla y reúne todas las condiciones metodológicas para su defensa.

Por todo ello, se autoriza la presentación de la tesis doctoral.

Y para que conste firman el presente certificado en Sevilla a 3 de julio de 2020

Fdo. Dra. Raquel del Toro

Fdo. Dr. Luis Díaz de la Llera

Fdo. Dr. Antonio Ordoñez

## **AGRADECIMIENTOS**

El resultado de esta tesis doctoral es fruto de un trabajo multidisciplinar, impecable, bondadoso y de gran rigor científico, respaldado por un equipo que ha colaborado en esta experiencia inolvidable. La dedicación de cada uno de los integrantes del Grupo de investigación en Enfermedades Cardiovasculares del Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), encabezado por el Dr. Antonio Ordóñez, ha sido hasta tal punto que durante 4 años de duro trabajo hemos creado un vínculo laboral muy reconfortante. Mención especial a Raquel del Toro y Tarik como miembros del grupo de Biólogos que han facilitado la comprensión de los aspectos moleculares menos familiarizados. A Jesús Díaz por colaborar con el análisis estadístico del estudio. A Ana Suero por su inestimable ayuda. Agradecer a todos los integrantes de la Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista del Hospital Virgen del Rocío, incluido personal de enfermería y auxiliares, por participar en la inclusión de pacientes, a veces a horas intempestivas, siempre de forma desinteresada: Manolo, Agustín, Mónica, Luis y José María, gracias por la formación recibida durante los 3 años que compartimos el Laboratorio de Hemodinámica. A los compañeros de la Unidad de Imagen Cardíaca por realizar los estudios ecocardiográficos sin demora alguna, siempre predispuestos: Pepe, Eva, María Luisa, María José, Mapi, Silvia, Pastora y Antonio, muchas gracias. Mención especial a los compañeros de la Unidad de Dolor Torácico, especialmente a Maite y a mi “hermano de profesión y confesión” Pablo Cristobo por “echarme un cable” cada vez que tenía que ausentarme para la recogida de muestras de sangre y salidas al IBIS. Al resto de integrantes del Área del Corazón del Hospital Virgen del Rocío, por su amistad y colaborar positivamente en cada momento y/o experiencia durante todos los años de

formación y trabajo, y que hoy en día siguen estando ahí para cualquier tipo de consultas: Alonso Pedrote, Eduardo Arana, Manolo Frutos, Ana Campos, Jaime Nevado, Diego Rangel, Manolo Sobrino, Juan Acosta, Gonzalo Barón, Manuel Gonzales, Ignacio Sainz, Jesús Vallejo, Sara Casquero, Justo, María Ronquillo, Álvaro Arce, Fede, Rosa Fernández, Manoli, Miriam, Bea Jáuregui, Agustín Fernández, Sebas, Joaquín, Juan Parejo, Antonio Grande, Iris, Laura, Elena, Carlos... sois tantos que no podría enumerarlos a tod@s. A compañeros ya jubilados pero que forman parte de mis primeros años de vida laboral: Carlos Granados, Ernesto Lage, Paco López Pardo, Juan de Dios Arjona...

Todas la horas empleadas en este trabajo son horas restadas a la atención de las personas que más quiero en este mundo, a mi compañera de todo, Ana (tan paciente y atenta, siempre ahí para cualquier cosa) me has dado todo en este mundo inclusive a mis niños (Carmen y José David) que me alegran cada minuto del día inyectándome dosis extra de energía. A mis padres, que desde pequeño han sacrificado parte de su vida para facilitarme la formación durante años, y me han regalado su cariño y educación, en ocasiones sin la reciprocidad que se merecen.

Por último agradecer a todas aquellos compañeros que continúan formándose y buscando nuevos conocimientos, a veces restando horas a sus familias, leyendo este tipo de trabajos, con el fin último de mejorar la vida de nuestros pacientes.

# ÍNDICE

## 1. Introducción

### 1.1. Cardiopatía isquémica: Infarto agudo de miocardio.

1.1.1. Epidemiología y evolución natural.

1.1.2. Factores de riesgo cardiovascular

1.1.3. Fisiopatología

1.1.4. Formas de presentación clínicas del IAM

1.1.5. Exploración física

1.1.6. Electrocardiograma

1.1.7. Marcadores bioquímicos

1.1.8. Clasificación pronóstica

### 1.2. Tratamiento de la cardiopatía isquémica

1.2.1. Tratamiento sintomático

1.2.2. Tratamiento antiagregante

1.2.3. Tratamiento anticoagulante

1.2.4. Estrategias de reperfusión

1.2.5. Fisiopatología de la reperfusión

### 1.3. Remodelado ventricular

1.3.1. Proceso inflamatorio durante un SCACEST

1.3.2. Monocitos. Tipos.

1.3.3. Monocitos en el IAM

## 2. Justificación e hipótesis de trabajo

## 3. Objetivos

## 4. Material y métodos

- 4.1. Criterios de inclusión
- 4.2. Criterios de exclusión
- 4.3. Metodología
- 4.4. Técnicas de biología celular y molecular
  - 4.4.1. Análisis por citometría de flujo de las poblaciones inflamatorias
  - 4.4.2. Estudio de citocinas circulantes
- 4.5. Análisis estadístico
- 4.6. Cálculo de la muestra
- 5. Resultados
  - 5.1. Estudio del remodelado adverso por ecocardiograma y resonancia cardiaca
  - 5.2. Medida de poblaciones inflamatorias en la sangre de los pacientes incluidos en el estudio
  - 5.3. Correlación entre los niveles de las poblaciones inflamatorias en sangre con el remodelado adverso de los pacientes.
  - 5.4. Curvas ROC de Sensibilidad y especificidad de las subpoblaciones de monocitos intermedio y no clásicos.
  - 5.5. Medida de citoquinas inflamatorias circulantes en los pacientes con SCACEST y posterior ACTP.
- 6. Discusión
- 7. Conclusiones
- 8. Bibliografía

## INDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Historia natural de la cardiopatía isquémica .....	<i>página 29</i>
<b>Figura 2:</b> esquema de la evolución de la placa arterioesclerótica. ....	<i>página 32</i>
<b>Figura 3:</b> Evolución electrocardiográfica de un IAM.....	<i>página 40</i>
<b>Figura 4:</b> Contraindicaciones a la fibrinólisis.....	<i>página 52</i>
<b>Figura 5:</b> Movilización de las poblaciones de monocitos durante la isquemia miocárdica en un modelo murino.....	<i>página 61</i>
<b>Figura 6:</b> Protocolo del estudio.....	<i>página 69</i>
<b>Figura 7:</b> Citómetro de flujo BD FACsCanto 3L HTS.....	<i>página 73</i>
<b>Figura 8:</b> Esquema de la técnica de aislamiento celular mediante citometría de flujo. ....	<i>página 75</i>
<b>Figura 9:</b> imágenes de remodelado ventricular por ecocardiográfica.....	<i>página 84</i>
<b>Figura 10:</b> Imágenes de remodelado ventricular por resonancia magnética cardiaca. ....	<i>página 86</i>
<b>Figura 11:</b> correlación de los VTDi y VTSi por ecocardiograma y resonancia magnética.....	<i>página 86</i>
<b>Figura 12:</b> Nivel de neutrófilos en sangre periférica en los distintos tiempos analizados en el estudio donde se comparan con una población control. ....	<i>página 87</i>
<b>Figura 13.</b> Número total de eosinófilos en sangre periférica.....	<i>página 88</i>
<b>Figura 14.</b> Subtipos de monocitos circulantes en humanos.....	<i>página 88</i>
<b>Figura 15:</b> diagrama de barras que muestra el recuento de monocitos clásicos, no clásicos e intermedios.....	<i>página 90</i>

<b>Figura 16:</b> recuento de neutrófilos en función del desarrollo de remodelado ventricular adverso.....	<i>página 92</i>
<b>Figura 17:</b> recuento de monocitos clásicos y no clásicos en función del remodelado ventricular.....	<i>página 92</i>
<b>Figura 18:</b> recuento de monocitos intermedios en función del remodelado ventricular adverso.....	<i>página 93</i>
<b>Figura 19:</b> recuento de monocitos clásicos, no clásicos e intermedios considerando un grupo de remodeladores ligeros o <i>mild range</i> .....	<i>página 94</i>
<b>Figura 20:</b> Curvas ROC entre monocitos no clásicos e intermedios. Sensibilidad 66.67%. Especificidad 65-70%.....	<i>página 96</i>
<b>Figura 21.</b> Nivel de las citoquinas IL-4, IL-9, Eotaxina e IL-8.....	<i>página 98</i>
<b>Figura 22.</b> Nivel de las citoquinas MIP-1a y MIP-1b.....	<i>página 100</i>
<b>Figura 23:</b> Nivel de secreción de factores estimulantes de colonias en el suero de pacientes que han sufrido un SCACEST.....	<i>página 101</i>
<b>Figura 24.</b> Nivel de secreción de factores de crecimiento en el suero de pacientes (FGF básico, PDGF-bb y VEGF.....	<i>página 103</i>
<b>Figura 25.</b> Nivel de secreción de citoquinas pro-inflamatorias (IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-1b e IL-17).....	<i>página 105</i>



## INDICE DE TABLAS

**Tabla 1:** pacientes incluidos consecutivamente en el estudio.....*página 79*

**Tabla 2:** Características clínicas, angiográficas y ecocardiográficas de los pacientes en función de la presencia de remodelado ventricular adverso.....*página 80*

**Tabla 3:** volúmenes y diámetros ventriculares izquierdos cuantificados por ecocardiograma.....*página 82*

**Tabla 4:** cuantificación de los volúmenes y diámetros ventriculares izquierdos de los pacientes por CardioRMN.....*página 84*

**Tabla 5:** relación sensibilidad/especificidad con los valores de monocitos intermedios a las 6 horas del infarto.....*página 97*

## **ABREVIATURAS**

IAM: Infarto agudo de miocardio

OMS: Organización Mundial de la Salud

MINOCA: *myocardial infarction non obstructive coronary artery*

AHA: *American Heart Association*

INE: Instituto Nacional de Estadística

HbA1c: Hemoglobina glicosilada

SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación de segmento ST

LDL: partículas colesterol (lipoproteicas) de baja densidad

TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa

IL-1: interleucina 1

FvW: factor Von Willebrand

GPIb: complejo glicoproteico de la membrana plaquetaria Ib

Mac-1: antígeno macrofágico 1

GPIIb/IIIa: complejo glicoproteico IIb/IIIa

SCASEST: Síndrome coronario agudo sin elevación de segmento ST

BNP: péptidos natriuréticos

PCR: proteína C reactiva

VSG: velocidad de sedimentación globular

PAPP-A: proteína A plasmática asociada a la gestación

H-FABP: proteína cardiaca transportadora de ácidos grasos

GDF-15: factor de diferenciación del crecimiento-15

FLT-1: tirosincinasa similar a fms

FPA: fibrinopéptido A

TAT: complejo trombina-antitrombina

AAS: ácido acetil salicílico

ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea

HNF: heparina no fraccionada

ACV: accidente cerebrovascular

ICP: intervencionismo coronario percutáneo

IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación de segmento ST

TNK: tenecteplasa

tPA: activador tisular del plasminógeno

RMN: resonancia magnética nuclear.

ARA-II: antagonista de los receptores de angiotensina II

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina

ARM: antagonista del receptor mineralocorticoideo

IRN: inhibidor receptor de neprilesina.

PAMPS: moléculas asociadas con patógenos

DAPMS: moléculas asociadas con daño

FNT b: factor de necrosis tumoral beta.

ApoE: apolipoproteina E

IBIS: Instituto de Biomedicina de Sevilla

ADA: arteria coronaria descendente anterior

CardioRMN: resonancia magnética nuclear cardiaca

PBS: fosfato salino

ELISA: ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas

IL-1  $\beta$ : interleucina 1 beta

IL-1ra : receptor antagonista de la interleucina 1

IL-2 : interleucina 2

IL-4 : interleucina 4

IL-5 : interleucina 5

IL-6 : interleucina 6

IL-7 : interleucina 7

IL-8 : interleucina 8

IL-9 : interleucina 9 :

IL-10 : interleucina 10

IL-12 : interleucina 12

IL-13 : interleucina 13

IL-15 : interleucina 15

IL-17 : interleucina 17

IP-10: citoquina IP-10

MCP-1 : proteina quimioatrayente de monocitos 1

MIP-1 $\alpha$ : proteina inflamatoria de macrófagos 1 alfa

MIP-1 $\beta$ : proteina inflamatoria de macrófagos 1 beta

PDGF-BB : factor de crecimiento derivado de plaquetas BB

RANTES : quimiocina ligando 5

TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa

VEGF : factor de crecimiento endotelial vascular

FGF basic : factor de crecimiento fibroblástico básico

G-CSF : factor estimulante de colonias granulocitarias

GM-CSF : factor de estimulante de colonias granulocitos y macrófagos

IFN- $\gamma$ : interferón gamma.

DICOM: Digital Imaging And Communication On Medicine

SSC-A: side scatter area (tipo de detectors de citometría)

FSC-A: forward scatter area (tipo de detector de citometría)

VTDi : volumen telediastólico ventriculo izquierdo indexado por superficie corporal.

VTSi : volumen telesistólico ventriculo izquierdo indexado por superficie corporal.

FEVI : fracción de eyección de ventrículo izquierdo.

DTD : diámetro telediastólico ventrículo izquierdo.

DTS : diámetro telesistólico ventriculo izquierdo.

STIR : Short T1 inversion recovery

MRLVR : mild range left ventricular remodeling ó remodeladores ligeros del ventrículo izquierdo.

## RESUMEN

*Introducción:* el remodelado ventricular adverso del ventrículo izquierdo como consecuencia de un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST depende fundamentalmente del tamaño del mismo, el tiempo de isquemia y del manejo terapéutico posterior que regule el sistema neurohormonal. El papel que pueda jugar la activación de monocitos durante las fases iniciales del infarto así como la señalización de determinadas citoquinas que se liberan podría participar en el desarrollo de remodelado ventricular adverso.

*Objetivos y metodología:* el objetivo fundamental del estudio es caracterizar las distintas poblaciones de monocitos inflamatorios que se activan durante el SCACEST y establecer un valor predictivo de algunas de estas poblaciones en relación a la presencia de remodelado adverso. Para ello se reclutó consecutivamente a 34 pacientes con SCACEST anterior sometidos a ACTP primaria y se estudió las concentraciones de monocitos en el momento del IAM, a las 6 horas, al mes y a los 6 meses. Se valoró la presencia de remodelado ventricular adverso mediante estudio ecocardiográfico y por resonancia cardiaca entre los 6 y 12 meses desde el IAM, con el criterio de un incremento del  $VTDVI > 20\%$ .

*Resultados:* de los 34 pacientes incluidos inicialmente, pudo valorarse la presencia de remodelado ventricular adverso en 30 de ellos, de los cuales 9 cumplían criterios (% de cambio de  $VTDVI$   $-2\%$  vs  $59\%$ ,  $p=0,001$ , respectivamente). La FEVI se redujo un  $1\%$  en el grupo de los remodeladores vs incremento  $5,5\%$  en el grupo de los no remodeladores. Con respecto a la distribución de las poblaciones de monocitos se observó una disminución progresiva durante el seguimiento de las

concentraciones de neutrófilos y eosinófilos. Comparado con un grupo control, los monocitos clásicos no diferían su concentración en los distintos momentos, mientras que los monocitos más inflamatorios como los no clásicos y los intermedios, se expresaban de forma estadísticamente significativa al mes y a las 6 horas de la angioplastia, respectivamente. A su vez, una concentración de monocitos intermedios a las 6 horas  $>119$  microlitros/ml, establecía un punto de corte (especificidad 85%, sensibilidad 77%, valor curva ROC 0,878) que nos permite establecer un valor predictivo para remodelado ventricular adverso.

*Conclusiones:* la determinación de los monocitos intermedios a las 6 horas de un infarto anterior sometido a ACTP primaria permite predecir el desarrollo de remodelado ventricular adverso.

## **ABSTRACT**

*Introduction:* The adverse left ventricular remodeling as the result of an acute myocardial infarction with a ST segment elevation (STEMI) depends fundamentally on its size, the ischemia time and the subsequent therapy regulating the neurohormonal system. The role that the monocytes activation may play in the initial phases of a myocardial acute infarction as well as the signaling of specific cytokines that are released could participate in the development of the adverse ventricular remodeling.

*Methodology and objective:* The main objective of this study is to characterise the different inflammatory monocyte populations activated during the STEMI and to establish the predictive value of some of these populations in relation to the presence of the adverse remodeling. In order to carry this out, 34 patients having an anterior STEMI and undergoing emergent percutaneous coronary intervention were consecutively recruited and the monocyte concentration was studied at the moment of the myocardial acute infarction as well as 6 hours, a month and 6 months later. The presence of the adverse ventricular remodeling was valued via an echocardiographic study and a cardiac magnetic resonance between the 6-12 months since the infarction, with a criterion of an increase of left ventricle end-diastolic volume >20%.

*Results:* The presence of the adverse ventricular remodeling could be valued in 30 of the 34 patients that had been initially recruited, 9 of which did fulfil the criteria (% variation of left ventricle end-diastolic volume -2%vs 59%, p=0,001, respectively) The left ventricle ejection fraction decreased by 1% among those in



the group with a remodeling in contrast to an increase by 5.5% among those lacking a remodeling. Concerning the distribution of the monocyte populations, a progressive decline during the follow-up process of the neutrophil and eosinophilic concentrations was observed. Compared to a control group, the classic monocytes did not vary in their concentration in different moments whereas the most inflammatory monocytes such as “the non-classic and the intermediate”, did manifest monthly and also 6 hours after the angioplasty in a statistically significant way, respectively.

The same way, a concentration of “intermediate monocytes” to 6 hours  $>119$ microlitros/ml” established a cut-off point (specific 85%, sensibility 77%, ROC curve 0,878) that allows us to establish a predictive value for adverse ventricular remodeling.

*Conclusion:* The determination of the “intermediate” monocytes 6 hours after an anterior myocardial acute infarction undergoing a emergent percutaneous coronary intervention allows to predict the development of the adverse ventricular remodeling.

# **1. INTRODUCCIÓN**

## 1.1 CARDIOPATIA ISQUÉMICA: INFARTO AGUDO DE MIOCARDICO

La cardiopatía isquémica es el tipo más frecuente de patología cardiovascular. Se produce cuando se reduce el flujo sanguíneo a las células que forman el músculo cardíaco como consecuencia de una obstrucción parcial o completa de las arterias coronarias, que son las que irrigan al corazón. El infarto agudo de miocardio (IAM) es la forma de cardiopatía isquémica más grave, con una mortalidad muy elevada, es indicador de uno de los principales problemas sanitarios en todo el mundo. Este hecho justifica que sea necesaria una definición precisa y uniforme del IAM que garantice formas de actuaciones correctas y concretas.

Clásicamente ha existido consenso sobre el síndrome clínico denominado IAM, basado fundamentalmente en las características específicas de presentación de los síntomas. Sin embargo, en la actualidad, con el desarrollo de biomarcadores y de estudios por imagen cada vez más sensibles y específicos, es posible detectar lesiones o zonas de necrosis miocárdica muy pequeñas. Por ello, médicos y otros profesionales sanitarios necesitaron de una definición actualizada del IAM, que se concretó en el año 2000 con la creación de un grupo específico de trabajo, "*Global IM TaskForce*". Esta primera definición actualizada, indicaba que toda necrosis en el contexto de isquemia miocárdica se debía considerar como IAM <sup>1</sup>, lo que preveía un aumento del 30% de la incidencia de IAM.

Estos principios fueron redefinidos en 2007 por la *Segunda Global IM TaskForce*, que desarrolló el documento de consenso sobre la definición universal del IAM<sup>2</sup>. Se enfatizaba la importancia de los síntomas isquémicos, alteraciones electrocardiográficas típicas o evidencia de pérdida de miocardio viable y la

troponina, que es una proteína que se libera en sangre cuando existe daño miocárdico. La clasificación literal de los 5 tipos de IAM es la siguiente:

1. IAM espontáneo relacionado a un evento coronario primario (complicación de una placa de ateroma).
2. IAM secundario a un aumento de la demanda de oxígeno por el miocardio o un déficit de oferta.
3. Muerte súbita vinculada a isquemia miocárdica evidenciada por síntomas, alteraciones electrocardiográficas y/o evidencia de trombo intracoronario.
4. IAM en el contexto del intervencionismo coronario percutáneo.
5. IAM en el contexto de una cirugía de derivación aorto-coronaria.

Este documento de consenso fue refrendado por numerosas sociedades cardiológicas internacionales y adoptadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Sin embargo, el desarrollo de técnicas diagnósticas aún más sensibles para los marcadores de necrosis miocárdica hizo necesario una nueva modificación en la definición de IAM. La *Tercera Global IM TaskForce* integró todos estos datos y conocimientos en un nuevo documento plasmado en 2012, recogiendo la Tercera definición del IAM<sup>3</sup>. El término IAM debe ser considerado cuando existe evidencia de necrosis miocárdica en un escenario clínico consistente con isquemia miocárdica aguda. De esta forma se recogen los criterios diagnósticos literales que definen el IAM:

1. Detección de un incremento y/o caída de los niveles de biomarcadores cardiacos (preferiblemente troponinas) con al menos un valor por encima

del percentil 99 del límite superior de referencia , y al menos una de las siguientes condiciones:

- a. Síntomas de isquemia.
  - b. Alteraciones del electrocardiograma consistentes en cambios nuevos en el segmento ST y/o onda T, o bloqueo de rama izquierda no conocido previamente
  - c. Desarrollo de ondas Q patológicas.
  - d. Pérdida nueva de miocardio no viable, o de una anormalidad nueva en la contractilidad parietal regional, evidenciada a través de técnicas diagnósticas de imagen.
  - e. Identificación de trombo intracoronario mediante angiografía y/o autopsia.
2. Muerte cardiaca con síntomas sugestivos de isquemia miocárdica y alteraciones electrocardiográficas isquémicas y/o bloqueo de rama izquierda no conocida.
3. El IAM relacionado con una intervención coronaria percutánea, queda definido como una elevación de troponinas cinco veces el valor del percentil 99 del nivel de referencia, o >20% si los niveles basales están elevados. Adicionalmente se requiere de alguna de las siguientes situaciones: síntomas sugestivos de isquemia, alteraciones electrocardiográficas isquémicas, hallazgos angiográficos consistentes en una complicación del procedimiento, o imágenes que evidencien nuevas alteraciones de la contractilidad o miocardio no viable.
4. Trombosis del stent relacionado a IAM, detectado por angiografía y/o autopsia, en el contexto de isquemia miocárdica, y con ascenso de los

biomarcadores con al menos un valor por encima del percentil 99 de referencia.

5. El IAM relacionado con la cirugía de revascularización coronaria queda definido como una elevación de biomarcadores superior a diez veces el percentil 99 del rango de referencia en pacientes con valores normales, y con al menos una de la siguientes condiciones: ondas Q patológicas o bloqueo de rama izquierda no conocido, nueva oclusión de puente o vaso nativo documentada angiográficamente, o imágenes que evidencien nuevas alteraciones de la contractilidad o miocardio no viable.

Recientemente se ha publicado el último consenso que recoge la cuarta y hasta el momento, última definición de IAM <sup>4</sup>, y que se trata de una adaptación de la tercera definición, teniendo en cuenta algunos puntos conflictivos. Uno de ellos, es la diferenciación que ha de establecerse con el concepto de lesión miocárdica, que se produce en el contexto de procesos sistémicos, como la sepsis o eventos neurológicos agudos, entre otras situaciones. En este sentido se considerará IAM si junto a la lesión miocárdica aguda (elevación y/o caída posterior de troponina) existen síntomas de isquemia, alteraciones electrocardiográficas, etc. (se mantiene los criterios de la tercera definición de IAM). En este consenso es interesante la consideración que se recoge con el término MINOCA, que hace referencia a IAM sin que se evidencien lesiones coronarias obstructivas (<50% de la luz del vaso).

### ***1.1.1 EPIDEMIOLOGIA Y EVOLUCIÓN NATURAL***

Las tasas de mortalidad por cardiopatía isquémica en los países desarrollados han descendido en las últimas décadas, sin embargo sigue siendo la causa del 30% de todas las muertes en la población mayor de 35 años <sup>5</sup>. En Estados

Unidos, un informe de la *American Heart Association* (AHA) establece una prevalencia de enfermedad coronaria en mayores de 20 años del 6,4%, y en lo que se refiere al IAM de casi el 3%<sup>6</sup>, siendo más prevalente en varones que en mujeres en los distintos grupos etarios. Sin embargo, desde mediados de los años 90 del siglo pasado, estamos asistiendo a una cierta variación en la relación de las prevalencias en cuanto a género se refiere, existiendo un incremento progresivo en la prevalencia de IAM en mujeres<sup>7</sup>. En España, según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) publicados en 2016, la prevalencia de enfermedad coronaria en el año 2015 es del 8,2%<sup>8</sup>.

El estudio Framingham puso de manifiesto que la incidencia de eventos coronarios aumentan rápidamente con la edad, y que las mujeres tiene un retardo medio de 10 años en las tasas de incidencia <sup>9</sup>. La incidencia general de la enfermedad coronaria entre la sexta y novena década de la vida se duplica en los varones. En mujeres premenopáusicas las manifestaciones más graves de la cardiopatía isquémica, como el IAM y la muerte súbita, son menos frecuentes. Después de la menopausia, la incidencia y gravedad de la enfermedad coronaria aumentan rápidamente y se multiplica por tres en postmenopáusicas comparadas con mujeres premenopáusicas de la misma edad<sup>10</sup>.

A pesar de todo, en los últimos 15 años se está experimentando una disminución de las tasas de incidencia de eventos coronarios en los países desarrollados, incluido España <sup>11</sup>. El envejecimiento progresivo de la población, así como la inmigración hacen suponer que la prevalencia de cardiopatía isquémica no sólo no disminuirá, sino que incluso aumentarán en los próximos años. En el mismo sentido, la globalización de las costumbres occidentales en los países en

desarrollo de Latinoamérica y Oriente medio influirá de forma decisiva en el progresivo aumento de la incidencia de cardiopatía isquémica.

La evolución natural de la cardiopatía isquémica depende en gran medida de la forma de presentación. En el IAM, la obstrucción total del flujo coronario va a provocar una situación de isquemia miocárdica como consecuencia de un déficit en el aporte de oxígeno al músculo cardiaco. Si se sostiene esta situación en las 6 horas siguientes, se producirá la muerte del miocito, lo que conlleva una necrosis de la zona infartada. Durante la fase aguda, se produce un desequilibrio en algunas iones y alteraciones moleculares que pueden desencadenar arritmias malignas y muerte súbita. Una vez superada esta fase aguda, existe un proceso de remodelado del músculo cardiaco caracterizado por la sustitución del tejido muscular por tejido cicatricial o fibrosis miocárdica. Como consecuencia de ello, la zona del infarto experimentará un déficit en la contractilidad segmentaria, que con el paso del tiempo podrá desarrollar insuficiencia cardiaca y/o focos de origen de posibles arritmias ventriculares.

### ***1.1.2 FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR***

La probabilidad de que un individuo sufra un IAM viene condicionada por la presencia de una serie de factores y marcadores de riesgo cardiovascular que favorecerán el proceso de aterogénesis durante años y posterior complicación en forma de síndromes coronarios. Estos factores de riesgo cardiovascular son los siguientes:

*Hipercolesterolemia:* el colesterol es una molécula lipídica, presente en todas las células del organismo integrando las membranas, y cumple funciones vitales como favorecer la digestión de las grasas generando ácidos biliares, proteger a la piel



mediante su transformación en vitamina D por medio de los rayos solares y generar hormonas sexuales. Sin embargo, su acúmulo en sangre es perjudicial, principalmente en su forma de colesterol LDL, aunque también tienen relevancia otras moléculas como los triglicéridos, la lipoproteína A o la homocisteína, favorecen el proceso de aterogénesis <sup>12</sup>.

Hipertensión arterial: se define como una elevación de las cifras de tensión arterial por encima de 140-90mmHg y su presencia mantenida puede favorecer el proceso de aterosclerosis coronaria. Hasta el 95% de los pacientes con hipertensión no se identifica la etiología, por lo que parece existir una disposición hereditaria clara, influyendo además en su desarrollo, otros factores de riesgo externos como la obesidad, el estrés y el consumo excesivo de alcohol y sal<sup>13</sup>. Cada vez existe mayor evidencia acerca del control estricto de las cifras tensionales en pacientes de alto riesgo cardiovascular, como se refleja en el estudio *SPRINT*<sup>14</sup>, donde se objetivó una reducción del riesgo de insuficiencia cardíaca e enfermedad vascular cerebral, pero no de IAM u otros síndromes coronario agudos en aquellos pacientes con control más estricto de cifras tensionales.

Diabetes Mellitus: la diabetes mellitus es una patología con una incidencia cada vez mayor en países occidentales, capaz de generar una morbi-mortalidad cardiovascular independiente de la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular <sup>15</sup>. Es por ello que se puede considerar como un equivalente de enfermedad coronaria, con lo que la evaluación cardiovascular en estos pacientes debe ser más exhaustiva y diferente a la de la población general. El diagnóstico se basa en la determinación de la hemoglobina glicosilada (HbA1c), siendo valores

diagnósticos por encima de 6,5%, aunque valores inferiores no excluyen diabetes mellitus y debe realizarse test de glucemia basales o tras sobrecarga de glucosa.

Tabaquismo: es el factor de riesgo cardiovascular modificable más importante, ya que la incidencia de la patología coronaria en los fumadores es tres veces superior a la del resto de la población, siendo directamente proporcional a la cantidad de cigarrillos fumados al día y al número de años en los que se mantiene este hábito nocivo. Los dos componentes del tabaco que pueden producir isquemia son la nicotina, que aumenta la liberación de adrenalina y noradrenalina, produce espasmo coronario, altera la coagulación e incrementa los niveles de colesterol LDL. El monóxido de carbono es el segundo componente nocivo, disminuye el aporte de oxígeno al músculo cardíaco, y favorece también la agregación plaquetaria<sup>16</sup>. Los fumadores pasivos sufren hasta un 25% de más riesgo de sufrir un IAM si se comparan con los no expuestos al humo del tabaco.

Obesidad: El exceso de peso es un factor de riesgo cardiovascular, siendo la obesidad central o acumulada en el abdomen la que tiene peores consecuencias para el metabolismo en comparación con el acúmulo de grasa en brazos, muslos o glúteos<sup>17</sup>. Las personas obesas suelen tener asociados otros factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión arterial (siendo hasta 2,5 veces más frecuente en obesos que en personas con peso normal) dislipemia o la diabetes mellitus. Diversos estudios han demostrado que la obesidad podría causar enfermedad cardiovascular mediante otros mecanismos como inflamación subclínica, disfunción endotelial, aumento del tono simpático, perfil lipídico aterogénico, factores trombogénicos y apnea obstructiva del sueño, estableciéndose claramente la relación entre obesidad y mortalidad.

Sedentarismo: Las personas que realizan ejercicio físico rutinario, tienen una expectativa de vida superior a la de las personas sedentarias. La inactividad incrementa el riesgo de padecer otros factores de riesgo cardiovascular como dislipemia, hipertensión arterial, obesidad y diabetes, por lo que un ejercicio de intensidad moderada es beneficioso si se hace con regularidad <sup>18</sup>, favoreciendo la pérdida de calorías, lo que permite controlar los niveles de colesterol y la diabetes, disminuye la presión arterial, así como fortalece el músculo cardíaco y reduce la vasoconstricción coronaria. Incluso en pacientes que ya han sufrido un evento cardiovascular, el ejercicio realizado de forma adecuada a través de programas de rehabilitación cardíaca han demostrado unos efectos beneficiosos en estos pacientes <sup>19</sup>.

Dieta: estrechamente relacionado con otros factores de riesgo cardiovascular, se ha descrito como un determinante crucial para la aparición de eventos cardiovasculares. El estudio *PREDIMED* analizó los efectos de la dieta mediterránea en la incidencia del objetivo combinado que incluye mortalidad cardiovascular, IAM no fatal y accidente cerebrovascular no fatal, en una cohorte de participantes de entre 55-80 años de edad sin manifestaciones clínicas de enfermedad cardiovascular en el momento de la inclusión, pero con alta probabilidad de sufrirlas por tener tres o más factores de riesgo o diabetes mellitus. Con un seguimiento medio de 5 años, se objetivó una reducción del riesgo relativo de un 30% en los participantes que seguían una dieta mediterránea con suplementos de aceite de oliva y de frutos secos en comparación con los que seguían una dieta control rica en calorías<sup>20</sup>.

Edad: a medida que vamos envejeciendo el organismo va reduciendo una serie de funciones en respuesta al proceso de aterogénesis, estableciéndose una mayor probabilidad de sufrir un evento cardiovascular. Sin embargo, en función del tipo de síndrome coronario agudo, la prevalencia será mayor en estadios etarios más precoces, por ejemplo el infarto agudo de miocardio con elevación de segmento ST (SCACEST).

Sexo: clásicamente se ha atribuido un efecto protector que confiere las hormonas femeninas, demostrado por el incremento de incidencia de cardiopatía isquémica en la mujer a partir de la menopausia, cuando desaparece la defensa que le proporcionan los estrógenos. Hoy en día parece que estas diferencias entre hombres y mujeres tienden a estrecharse debido al importante papel que juegan los factores de riesgo y los hábitos de vida que marca la sociedad actual.

Antecedentes familiares: El riesgo de padecer problemas cardiovasculares es mayor si un familiar masculino de primer grado (padre o hermano) ha sufrido un infarto antes de los 55 años o un familiar femenino de primer grado (madre o hermana) ha sufrido un infarto antes de los 65 años, incrementándose un 50% en caso de que algunos de los padres haya sufrido un evento antes de los 55 años. A esto hay que sumar el componente genético de otros factores de riesgo como la hipertensión arterial, hipercolesterolemia familiar y diabetes tipo 2. Son muchos los genes implicados en este proceso y que aún hoy se desconoce el verdadero papel que pueden jugar estos en la cardiopatía isquémica.

La presencia de estos factores de riesgo establecerá un riesgo cardiovascular determinado, que se define como la probabilidad de sufrir un

episodio cardiovascular en un periodo de tiempo concreto, generalmente 5 ó 10 años. Para su cálculo, gracias al estudio Framingham, se han construido ecuaciones que permiten el cálculo del riesgo cardiovascular global, así como el riesgo específico de cada uno de los componentes de enfermedad cardiovascular <sup>21</sup>, y tablas del proyecto SCORE que estiman el riesgo de mortalidad cardiovascular en los próximos 10 años, y que se adapta a países de alto y bajo riesgo, entre los que se encuentra España <sup>22</sup>.

### 1.1.3 FISIOPATOLOGÍA

La mayoría de los IAM se producen como consecuencia de un proceso de aterosclerosis en la arteria coronaria, por lo general con trombosis coronaria añadida (Figura 1).



**Figura 1:** Historia natural de la cardiopatía isquémica: el proceso de formación de la placa de ateroma tiene su origen a edades muy tempranas, a través de lo que se conoce como estría grasa o primera lesión vascular. A medida que aumenta la edad, aumenta el tamaño de la placa, así como adquiere una serie de características que la hace más vulnerable. En esta fase pueden aparecer los primeros síntomas, o bien puede sufrir un proceso de complicación o trombosis dando lugar a un evento cardiovascular. *Extraído de titulomasterentrombosis.com/*

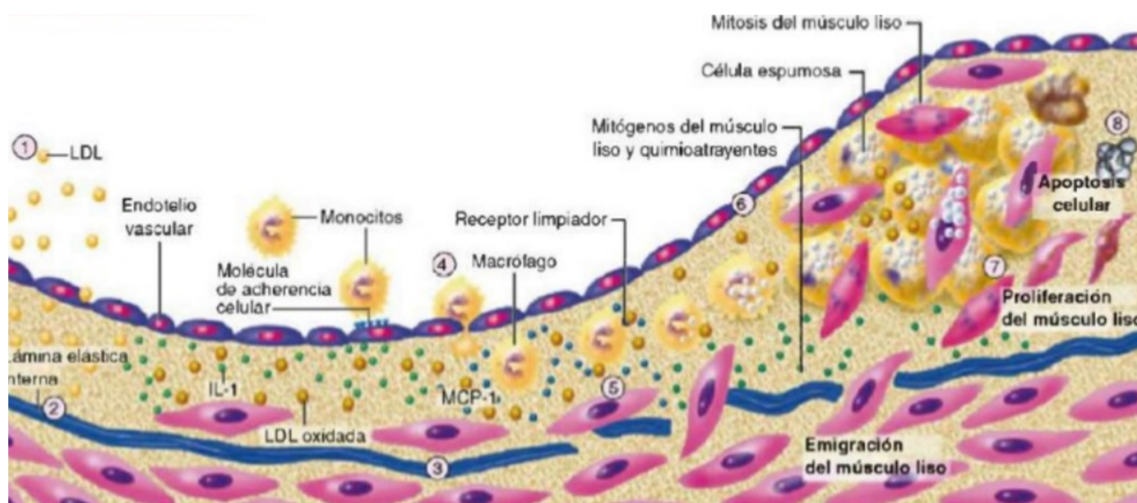
Sin embargo pueden darse formas menos frecuentes no aterógenas de IAM catalogadas como enfermedad coronaria no aterosclerótica. Dentro de este grupo de patologías se encuadran cuadros no comunes como el espasmo coronario, la disección coronaria y/o aórtica, embolismos coronarios, engrosamiento mural asociado a enfermedades metabólicas o proliferantes de la íntima, anomalías congénitas de las arterias coronarias, traumatismos o contusiones miocárdicas, trastornos hematológicos como la policitemia vera, trombocitosis o estados de hipercoagulabilidad, arteritis, o abuso de tóxicos como la cocaína. Todos estos procesos pueden producir un IAM, pero son excepcionales.

La arteriosclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica que se presenta como un aumento difuso del grosor de las capas íntimas y medias de las arterias, con una pérdida de elasticidad de las mismas. El proceso de formación de las placas de ateroma recibe el nombre de aterogénesis o ateromatosis, y constituye el elemento fundamental de la aterosclerosis coronaria como principal mecanismo etiopatogénico del IAM<sup>23</sup>. Durante la evolución natural de la placa aterosclerótica, puede producirse una transición brusca y catastrófica, caracterizada por rotura de la misma<sup>24, 25</sup>. Tradicionalmente, se pensaba que la placa de ateroma experimenta una evolución morfológica progresiva dependiente de la edad y que se relaciona de forma directa con su expresión clínica, pudiendo comenzar desde edades muy tempranas. Los conocimientos actuales proponen un modelo algo diferente, en el que el desarrollo o crecimiento de la placa sigue un patrón escalonado y no progresivo, de forma que periodos de relativa quietud pueden estar interrumpidos por situaciones que puedan condicionar episodios de rotura de placa, trombo mural y cicatrización, que darían lugar a brotes de proliferación del músculo liso y depósito de colágeno<sup>26</sup>.

Los dos componentes fundamentales de la aterogénesis son el depósito de lípidos y la proliferación celular y de colágeno (figura 2). Tras el inicio de una dieta rica en colesterol y grasas saturadas, se va produciendo el acúmulo de partículas pequeñas lipoproteínicas de baja densidad (LDL) en la capa íntima, siendo más susceptibles a ser oxidados por radicales libres<sup>27</sup>. Como consecuencia de la oxidación de las LDL se producen cambios importantes en la estructura de esta lipoproteína tornándose más frágil por lo que se fragmenta, dejando de ser reconocida por los receptores de moléculas encargadas de su eliminación y pasa a ser catabolizada por los macrófagos a través de los receptores barredores o *scavenger*. A su vez, la oxidación de las partículas LDL, provoca que aumente su capacidad citotóxica y lesiva sobre el endotelio, ejerciendo una acción quimiotáctica para células inflamatorias como son los leucocitos. Éstos se adhieren al endotelio y se mueven entre las uniones de las células endoteliales o incluso penetran a través de ellas hasta la capa íntima donde aumentan la acumulación de partículas LDL para su oxidación <sup>28</sup>. Las LDL oxidadas inducen la expresión de determinados intermediarios como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) o la interleucina 1 (IL-1), las cuales favorecen la expresión endotelial de moléculas de adhesión leucocitaria <sup>29-31</sup>. Una vez dentro del espacio subendotelial, los monocitos fagocitan estas LDL modificadas, cargándose de lípidos y transformándose en células espumosas. Estas células cargadas de lípidos terminan lisándose, liberándose al espacio celular los cristales de colesterol y las enzimas catalíticas contenidas en los restos celulares, desencadenando un proceso de proliferación o inflamación local.

En la evolución posterior de la placa aterosclerótica participan las células musculares lisas presentes en la capa media del vaso y otras que se encuentran en

la capa íntima de arterias que están ya lesionadas<sup>32</sup>. Estas células musculares pueden sufrir un proceso normal de apoptosis mediadas por citoquinas generadas en la propia placa de ateroma, acumulándose junto a la matriz extracelular para conformar la mayor parte de volumen de una placa en evolución. El proceso de formación de la placa de ateroma se completa con dos procesos paralelos a lo descrito hasta ahora, y que acabarán formando la placa aterosclerótica evolucionada: la angiogénesis y la mineralización de la placa.



**Figura 2:** esquema de la evolución de la placa arterioesclerótica. 1 Acumulación de las partículas LDL en la íntima. 2 Oxidación de las LDL. 3 Formación de citocinas y la estimulación de moléculas de adhesión e incorporación de leucocitos. 4 Estimulación de macrófagos y expresión de receptores *scavenger*. 5 Los receptores *scavenger* favorecen que las LDL oxidadas sean fagocitadas por los macrófagos transformándose en células espumosas. 6 Migración a la íntima de las células del músculo liso y secreción de citocinas. 7 Proliferación de las células del músculo liso y producción de matriz extracelular. 8 Proceso de apoptosis celular y progresión de placa (tomada de *Tratado de Cardiología Braunwald (11ª Edición)*)

Durante la primera parte de la historia natural de una lesión aterosclerótica, el vaso crece hacia fuera para evitar el estrechamiento de la luz, dando lugar a un aumento del calibre total de la arteria en su conjunto. Durante este fenómeno de *remodelado positivo* existe un recambio de la matriz extracelular para acomodarse al crecimiento circunferencial del vaso<sup>33</sup>.



Se considera placa vulnerable a aquella susceptible de sufrir algún tipo de complicación, como de ruptura, y elevado riesgo de trombosis y/o progresión rápida de estenosis del vaso. El fibroateroma es una forma de placa vulnerable con una capa delgada que se caracteriza por tener un núcleo rico en lípidos (*core lipídico*), una capa fibrosa delgada con infiltrado de macrófagos y linfocitos, una disminución de la cantidad de células musculares lisas y remodelado positivo. La placa erosionada y la placa con nódulo de calcio son otros tipos de placas vulnerables potencialmente complicables <sup>34</sup>, pudiendo aumentar de tamaño a medida que ocurren los eventos de progresión de placa, llegando a provocar estenosis vascular. Este proceso debilita la capa fibrosa del ateroma, volviéndose más frágil y propensa a una ruptura, de manera que cualquier fuerza mecánica puede fragmentarla con la consiguiente formación de un trombo <sup>35</sup>. Paralelo a este proceso existe una fase de crecimiento discontinuo en el que el individuo suele mostrarse asintomático hasta que las estenosis alcanzan un grado tal que dificulte el flujo de sangre a través de la arteria en situaciones de necesidad de aumento de demanda. En este momento es cuando suele iniciarse la fase sintomática, manifestándose en forma de angina de pecho ante esfuerzos, no obstante en muchos casos de infarto no hay antecedentes de angina previa<sup>36</sup>. Las estenosis críticas tienen mayor probabilidad individual de provocar infartos que los ateromas pequeños, sin embargo como es más habitual encontrar en un árbol coronario lesiones no críticas, éstas son las que causan mayor número de síndromes coronarios agudos.

La complicación más letal de una placa vulnerable es la trombosis secundaria a distintas formas de rotura de una placa de ateroma<sup>37,38</sup>. La rotura de la cápsula fibrosa de una placa se ha descrito hasta en el 65% de los casos de

muerte súbita coronaria y está estrechamente relacionada entre otros factores con el grosor de esta cápsula (espesores por debajo de 65 micras tienen más riesgo de rotura)<sup>39</sup>, y con déficit de producción de colágeno por las células musculares lisas<sup>40</sup>. Al exponerse el componente lipídico del interior de la placa con el torrente sanguíneo, se ponen en marcha mecanismos moleculares en el que intervienen las plaquetas y factores de coagulación que regulan la generación del trombo intraluminal. La erosión de una placa aparece hasta en el 25% de los casos de autopsias de pacientes que han sufrido una muerte súbita coronaria, considerándose un mecanismo más común en mujeres jóvenes. Una placa erosionada se caracteriza por una superficie denudada con la cápsula fibrosa indemne, aunque puede presentar trombo intraluminal adherida a este nivel<sup>41</sup>. Suelen tener un menor contenido en macrófagos y linfocitos, así como abundantes células musculares lisas y proteoglicanos alrededor del endotelio vascular alterado. La rotura de un nódulo cálcico de una placa como causa de un síndrome coronario agudo se estima con una prevalencia del 5%, claramente inferior a la rotura y erosión<sup>42</sup>. La presencia de estos nódulos modifica la superficie de la lesión mostrándose más susceptibilidad al daño y por tanto a la formación de microhemorragias y depósito de fibrina<sup>43</sup>. El flujo sanguíneo a su paso por estas lesiones vulnerables generan unas fuerzas de cizallamiento y turbulencias aumentando la presión y gradientes a este nivel, por lo que puede provocar un daño sobre la superficie de la placa (erosión) o bien provocar la rotura de la misma, apoyada por una serie de procesos como la vasoconstricción o vasoespasmo que facilitará la formación del trombo<sup>44</sup>.

El fenómeno de trombosis como complicación de una placa de ateroma, no sólo depende de ésta, sino también de la sangre que determina las consecuencias

de la rotura de una placa<sup>40</sup>. Así pues, cuando se fractura la cápsula fibrosa de una placa vulnerable, las proteínas de la coagulación presentes en el torrente sanguíneo acceden al interior de la placa donde se adhieren a los macrófagos asociados al factor tisular y las micropartículas portadoras de factor tisular derivadas de las células apoptóticas del interior de la placa, favoreciendo la formación del trombo sobre la placa rota. Las consecuencias clínicas de este proceso depende de la cantidad de factor tisular presente en la placa y de las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno y de inhibidor del activador del plasminógeno, de modo que la interacción entre estos determinará si la rotura de la placa provocará una oclusión parcial o bien produce un trombo oclusivo persistente y por tanto un infarto agudo de miocardio<sup>36</sup>.

Las plaquetas intervienen en el proceso trombótico agudo que sigue a la rotura de una placa, mediante un complejo mecanismo molecular. En primer lugar existe una adhesión de las plaquetas a la zona de la lesión, en la que intervienen receptores específicos de la superficie plaquetaria (GPIIb) que se unen al colágeno y al factor Von Willebrand (FvW) que se encuentra en el interior de estas fibras de colágeno en el seno de la placa de ateroma. A su vez, los receptores GPIIb de la plaqueta se adhieren a otros receptores (Mac-1) que se encuentran en la superficie de los leucocitos activados de la placa y que permite un incremento de la respuesta inflamatoria mediada por la plaqueta. Una vez adherida la plaqueta se ponen en marcha distintos mecanismos encaminados a la activación de ésta, jugando de nuevo un papel crucial la unión receptor GPIIb-FvW, para captar plaquetas del torrente circulatorio. El colágeno permite una unión más estable y firme de las plaquetas junto a la secreción de sustancias procoagulantes y proinflamatorias por parte de éstas <sup>45</sup>. La activación de la plaqueta implica un cambio en su

conformación (de su forma discoide pasa a una forma dendrítica), aumentando la formación de trombina<sup>46</sup> y amplificada por la acción de las catecolaminas circulantes. Las plaquetas activadas están listas para agregarse y formar el trombo plaquetario, que se finaliza con la activación de los receptores GPIIb/IIIa presentes en la plaqueta y que permite que se formen puentes estables entre éstas<sup>47</sup> y por tanto la formación del trombo oclusivo. En este proceso puede producirse una microembolización de agregados plaquetarios así como de trombina pudiendo agravar la situación.

#### **1.1.4 FORMAS DE PRESENTACIÓN CLÍNICA DEL IAM**

El IAM se clasifica en dos grupos: síndrome coronario agudo sin elevación de segmento ST (SCASEST) en la que no suele existir una obstrucción completa de la luz del vaso, y el síndrome coronario agudo con elevación de segmento ST (SCACEST) que se caracteriza por una obstrucción completa del vaso arterial afecto. Aunque pueden tener manifestaciones clínicas parecidas, el contexto situacional y el manejo terapéutico y pronóstico de ambos serán diferentes. Hasta en la mitad de los pacientes con SCACEST puede identificarse un factor desencadenante del mismo, como una situación de tensión emocional o un ejercicio exagerado en individuo habitualmente inactivo. La presencia de una lesión coronaria grave puede manifestarse en formas de angina a mínimos esfuerzos o en reposo antes de culminar en un SCACEST, sin embargo como hemos comentado anteriormente la mayoría de los IAM preceden a lesiones coronarias no obstructivas. Determinados contextos clínicos pueden desencadenar un SCACEST, como disminución de la perfusión miocárdica por hipotensión secundarias a shock séptico o hemorrágico, o secundarias a intervenciones quirúrgicas no cardíacas.

Otras situaciones que aumenten la demanda miocárdica de oxígeno como la fiebre, taquicardia o estados de agitación pueden también precipitar un SCACEST.

El ritmo circadiano influye en la presentación de un IAM, de forma que la incidencia es máxima a primeras horas de la mañana como consecuencia del aumento de las catecolaminas y el cortisol en sangre, así como por la mayor agregabilidad plaquetaria <sup>48</sup>.

La forma de presentación típica de un IAM es un dolor opresivo o aplastante retroesternal de intensidad importante y prolongado (dura más de 30 minutos), aunque no es infrecuente que las características del dolor se describan como penetrantes o punzantes. En ocasiones el dolor suele irradiarse a la región interna del brazo izquierdo asociando hormigueo de la mano y dedos izquierdos. En otras situaciones el dolor puede reflejarse a ambos hombros, espalda o a nivel de la mandíbula y garganta, viéndose acompañado de importante cortejo vegetativo consistente en náuseas y sudoración profusa. En pacientes de edad avanzada y/o diabéticos, la presentación de un infarto suele ser más atípica, manifestándose en forma de dolor epigástrico, náuseas y vómitos lo que suele confundirse con un problema digestivo. Otras formas de presentación menos habituales son la sensación de debilidad generalizada, disnea, vértigos, palpitaciones, síncope y sensación de muerte inminente.

Una forma no mortal de SCACEST que puede pasar desapercibido por el paciente y que suele descubrirse de forma accidental en un electrocardiograma es el infarto silente. Este tipo de infarto es más frecuente en pacientes sin antecedentes de angina de pecho y en caso de diabetes e hipertensión, teniendo un pronóstico similar a aquellos que sí tienen manifestaciones clínicas <sup>49</sup>.

El diagnóstico diferencial del SCACEST se debe realizar con la pericarditis aguda, la disección aórtica, la tromboembolia pulmonar, dolor condrocostal y/o condroesternal y con el dolor retroesternal de origen digestivo (fundamentalmente espasmo esofágico).

### ***1.1.5 EXPLORACIÓN FÍSICA***

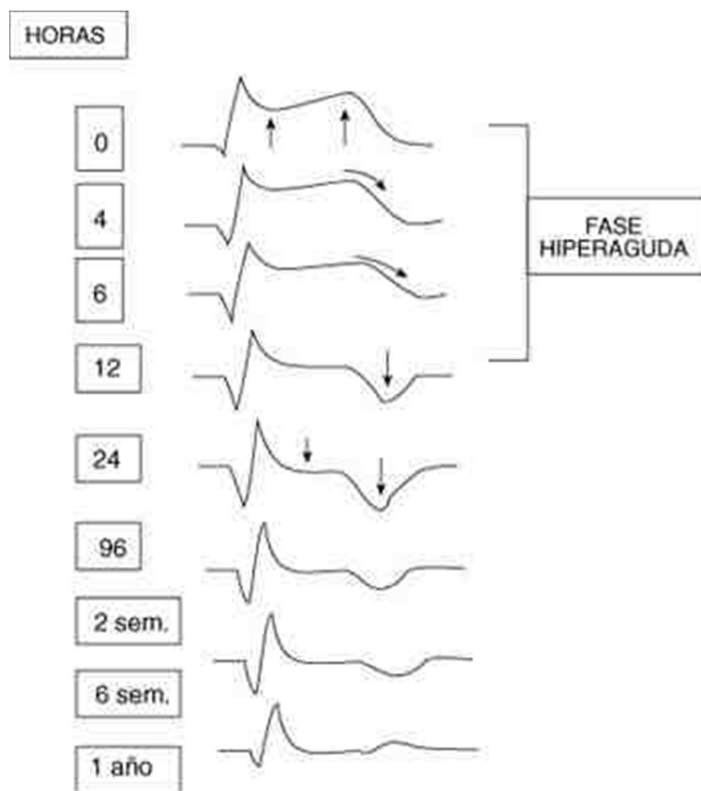
La exploración física de los pacientes que sufren un IAM varía en función del tipo y localización del mismo. De forma general los infartos de localización inferior (por obstrucción de la arteria coronaria derecha y menos frecuente la arteria circunfleja), suelen tener una frecuencia cardiaca baja (bradicardia) y una cifras tensionales generalmente mantenidas o bajas. Los infartos anteriores (por obstrucción de la arteria descendente anterior) son más extensos y agresivos que los de localización inferior, por lo que el estado general del paciente es peor. Suelen presentar una frecuencia cardiaca alta (taquicardia) y una tensión arterial normal o elevada. Cuando el infarto es extenso y existe una gran masa de miocardio expuesta a la isquemia puede producirse una situación de shock cardiogénico o claudicación de la función de bomba del corazón, mostrando el paciente palidez cutánea y frialdad llamativa, con otros signos de hipoperfusión periférica como hipotensión y bajo gasto cerebral. Los síntomas de insuficiencia cardiaca suelen presentarse en infartos de localización anterior, caracterizándose la exploración por signos de congestión. La auscultación de soplos cardiacos durante la fase aguda de un SCACEST suele reflejar alguna complicación mecánica del mismo, como por ejemplo la rotura de un músculo papilar, o una rotura del tabique interventricular. La auscultación de un roce cardiaco suele indicar derrame pericárdico asociado. El infarto de ventrículo derecho suele tener un

pronóstico adverso, mostrando hipotensión mantenida, aumento de presiones venosas yugulares y soplo sistólico paraesternal por insuficiencia de la válvula tricúspide como dato de disfunción del ventrículo derecho e hipertensión pulmonar.

#### **1.1.6 ELECTROCARDIOGRAMA**

El electrocardiograma es la herramienta diagnóstica complementaria inicial y más útil para el diagnóstico del SCACEST<sup>50</sup>. Las anomalías de la repolarización, concretamente el ascenso de segmento ST y las ondas T negativas, indican isquemia miocárdica, sin embargo son muy inespecíficas y por tanto una gran variedad de patologías como la hipertrofia ventricular izquierda, alteraciones electrolíticas, pericarditis y/o miocarditis, repolarización precoz, entre otras, van a cursar con patrones electrocardiográficos algo similares. El análisis o sumatorio del total de derivaciones con elevación del ST resulta de utilidad para identificar el lugar de la oclusión en la arteria del infarto, correlacionándose junto con la anchura del complejo QRS con el riesgo de un resultado adverso. Además de una función diagnóstica y pronóstica, el electrocardiograma de 12 derivaciones aporta información no invasiva útil sobre el éxito de la reperfusión del infarto, evaluando el grado de resolución del segmento ST <sup>51</sup>. La presencia de ondas Q en el electrocardiograma de superficie suele indicar transmuralidad del infarto, es decir la presencia de necrosis y por tanto ausencia de viabilidad. En resumen, durante un SCACEST los primeros cambios en el ECG consisten en el incremento del voltaje de la onda T o la configuración del llamado ST en rampa cuando este segmento se fusiona con la onda T en una línea ascendente y rectificadas. A estos cambios le siguen el desplazamiento ascendente del punto J y del segmento ST, en tanto la

onda T se mantiene positiva y la onda R aumenta su amplitud y tiende a ensancharse (por el retardo de la conducción en la zona lesionada). A medida que el proceso de injuria sostenida y necrosis avanza, la onda ST-T adopta convexidad superior y un componente negativo final, la onda R disminuye su amplitud y comienza a desarrollarse la onda Q, en tanto el desnivel ST paulatinamente disminuye (figura 3). Una situación particular es la inversión precoz de la onda T, sin el desarrollo de ondas Q significativas, siendo un signo de reperfusión espontánea y marcador de buen pronóstico.



**Figura 3:** Evolución electrocardiográfica de un Infarto agudo de miocardio.

### **1.1.7 MARCADORES BIOQUÍMICOS**

La lesión miocárdica puede detectarse por la presencia de proteínas circulantes en sangre que se liberan tras producirse el daño miocárdico, sin embargo su presencia no aclara la causa de tal injuria. En el IAM existe una rotura



de las membranas que integran el músculo cardíaco como consecuencia de la isquemia, liberándose pues estas macromoléculas a la sangre, y por tanto pueden emplearse como marcadores de daño miocárdico. La troponina es el principal marcador de lesión miocárdica, siendo una proteína específica cardíaca, que está integrada por tres subunidades: la troponina C, la troponina I y la troponina T. A través de anticuerpos específicos para la troponina T e I podemos cuantificar la presencia y cantidad de éstas <sup>52, 53</sup>, que sumado al contexto clínico adecuado, supondrá la definición actual de IAM <sup>3, 54</sup>. En pacientes con infarto agudo de miocardio, los valores de troponina (T e I) comienzan a elevarse aproximadamente 3 horas después del inicio de los síntomas y se pueden mantener hasta pasados 14 días en el caso de la troponina T, la cual tiene mayor uniformidad en los puntos de cortes recomendados de sus valores. Actualmente está ampliamente aceptada la utilización de pruebas ultrasensibles que dan un mayor rendimiento analítico permitiendo medir concentraciones muy bajas de troponina, a expensas de una menor especificidad clínica por el infarto, elevándose en otros contextos clínicos <sup>52</sup>. Sin embargo esta troponina ultrasensible permite mejorar la exactitud diagnóstica y detectar antes el daño miocárdico <sup>55</sup>. Hay estudios clínicos que relacionan el nivel de troponina, como otros biomarcadores, con la presencia de remodelado adverso posterior en algunos pacientes <sup>56</sup>.

Otros marcadores que se emplean son la creatincinasa-MB, presente en el músculo cardíaco, aunque también en el músculo esquelético, la lengua, el intestino delgado, el útero o la próstata, por ello carece de especificidad y su elevación aislada no es diagnóstica de IAM, sin embargo puede predecir el tamaño del infarto, la función ventricular y mortalidad <sup>57</sup>. A pesar de todo, se ha postulado en algún estudio desaconsejar su utilización para el diagnóstico rutinario de un

infarto agudo de miocardio <sup>58</sup>. La lipasa es un marcador que aumenta en el contexto del IAM, aunque sus niveles tardan en elevarse hasta 24-48 horas tras el inicio de los síntomas. Los péptidos natriuréticos (BNP) aportan información sobre el impacto hemodinámico del infarto, guardando relación con el pronóstico tras el mismo, concretamente a la hora de predecir remodelado ventricular adverso <sup>59</sup>

Otros marcadores de actividad inflamatoria son más inespecíficos por lo que no se emplean de rutina para el diagnóstico, aunque pueden elevarse en el infarto. Entre ellos destaca la proteína C reactiva (PCR) o proteína C reactiva ultrasensible, que guarda relación con la mortalidad del evento y el desarrollo posterior de insuficiencia cardiaca <sup>60</sup>. Los leucocitos en sangre son también un marcador de actividad inflamatoria, elevándose en las dos horas del inicio del infarto, alcanza su pico al segundo o cuarto día, existiendo una elevación de polimorfonucleares. La velocidad de sedimentación globular (VSG), al igual que el incremento del hematocrito (por hemoconcentración) no se correlaciona con el pronóstico de los pacientes que sufren un IAM. Sin embargo, la hemoglobina sí que es un marcador con valor predictivo independiente de episodios cardiovasculares mayores, aumentando la mortalidad en casos en los que sus niveles caen por debajo de 13g/l, o bien cuando aumenta por encima de 17g/l. Nuevos biomarcadores como la copeptina, la proteína A plasmática asociada a la gestación (PAPP-A), la tirosinasa similar a fms (flt-1), la proteína cardiaca transportadora de ácidos grasos (H-FABP) y el factor de diferenciación del crecimiento-15 (GDF-15) podrían emplearse como marcadores de actividad inflamatoria, aunque aún están en fase de estudio<sup>61</sup>.

Por último, existen marcadores de trombosis que se elevan en el IAM, tales como proteínas que se liberan tras la activación de las plaquetas o productos de degradación de éstas. Entre los más estudiados destacamos el factor plaquetario 4, la beta-tromboglobulina y el fibrinopéptido A (FPA). La elevación acentuada de FPA, complejo trombina-antitrombina (TAT) y fragmento de trombina 1+2 se asocian a un mayor riesgo de mortalidad en pacientes con SCACEST.

### ***1.1.8 CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA***

La clasificación más utilizada en la actualidad para establecer el pronóstico de un SCACEST es la escala Killip:

- Killip clase I: ausencia de crepitantes ni tercer tono cardíaco.
- Killip clase II: presencia de crepitantes leve a moderado, o lo que es lo mismo, menos del 50% de los campos pulmonares.
- Killip clase III: presencia de crepitantes en más del 50% de los campos pulmonares y/o edema de pulmón.
- Killip clase IV: presencia de shock cardiogénico.

A pesar de la mejoría global de la mortalidad que se ha logrado en cada clase en comparación con los datos observacionales durante el desarrollo original de esta clasificación en 1967, este sistema sigue siendo útil como demuestran los resultados de diversos estudios<sup>62</sup>.

### ***1.2 TRATAMIENTO DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA.***

El tratamiento del SCACEST debe ir encaminado a la inmediata reperfusión del vaso ocluido, para lo que es fundamental el diagnóstico precoz una vez se inician los primeros síntomas, así como contar con los equipos de emergencias y

un *Código Infarto* adecuado para que se pongan en marcha estos objetivos <sup>63</sup>. Por tanto, la “cadena de supervivencia” del SCACEST conforma una estrategia altamente integrada que debe comenzar con la formación del paciente en cuanto al reconocimiento de los síntomas, que llevará a un contacto médico precoz, la coordinación de protocolo de urgencias y su práctica eficaz para acortar los tiempos, finalizando con la aplicación rápida de la estrategia terapéutica a cargo de un equipo experimentado y bien entrenado<sup>64</sup>. La rápida restauración del flujo coronario normal va a determinar el pronóstico de estos pacientes, ya sea en términos de mortalidad o en reducción del tamaño del infarto y por tanto de la necrosis miocárdica y el posterior desarrollo de insuficiencia cardiaca.

### **1.2.1 Tratamiento sintomático:**

La morfina es el tratamiento de elección para el control del dolor de un paciente que está sufriendo un infarto, ya que reduce el estado de agitación y la activación del sistema simpática, reduciendo las demandas metabólicas del corazón y la congestión o edema pulmonar, ya que produce una dilatación arterial y venosa periférica.

Los nitratos intravenosos se emplean para mejorar el flujo coronario produciendo vasodilatación arterial y reducción de la precarga, aliviando los síntomas y bajando la tensión arterial.

Los betabloqueantes administrados en el momento del infarto, alivian el dolor, reducen el tamaño del infarto y las arritmias potencialmente mortales en la fase aguda. El estudio *METOCARD-CNIC* demostró que la administración precoz de metoprolol intravenoso en pacientes con SCACEST de localización anterior, sin signos de insuficiencia cardiaca (Killip I-II), que van a ser sometidos a angioplastia

primaria consigue una reducción del tamaño del infarto en torno a un 20% sin un incremento de efectos adversos<sup>65</sup>. Esta estrategia no es recomendable en pacientes con presión arterial sistólica por debajo de 120mmHg, en infartos en clase Killip III o mayor, en electrocardiogramas con bloqueo de la conducción aurículo-ventricular (prolongación del intervalo PR > 240 milisegundos o bloqueo de segundo o tercer grado), frecuencia cardíaca persistente por debajo de 60 lpm o bien que estén previamente tomando betabloqueantes.

La oxigenoterapia no está indicada de rutina en todos los pacientes con un infarto. El incremento de la fracción de oxígeno en aire inspirado no eleva significativamente el aporte de oxígeno si no hay una situación de hipoxemia, pudiendo aumentar las resistencias vasculares sistémicas y la presión arterial lo que reduciría el gasto cardíaco, y aumentaría la producción de radicales libres tras la reperfusión. En el estudio *DETOX2-AMI* se demostró que no hubo diferencias de mortalidad dependiente de la administración de oxigenoterapia en caso de saturación por encima del 90%, por lo que se ha establecido este punto de corte para su administración durante el SCACEST <sup>66</sup>.

### **1.2.2 Tratamiento antiagregante**

Las plaquetas desempeñan un papel destacado en respuesta a la rotura de una placa de ateroma sobre todo en fases iniciales de la formación del trombo, por lo que existe amplio consenso acerca de la inhibición plaquetaria en todos los pacientes que sufren un SCACEST, independientemente de la estrategia de reperfusión por la que se opte.

El fármaco más ampliamente utilizado es el ácido acetilsalicílico (AAS) por vía oral (dosis de 150-300mg), mostrando en un ensayo multicéntrico (*ISIS-2*) una

reducción de mortalidad vascular del 23% frente a placebo, sin que aumentase los casos de hemorragia intracraneal y/o sangrado con necesidad de transfusión <sup>67</sup>.

El clopidogrel es un inhibidor P2Y12 plaquetario que durante más de una década ha constituido la piedra angular del tratamiento antiagregante junto al ácido acetilsalicílico en el SCACEST. Numerosos ensayos clínicos han demostrado la reducción de mortalidad, infarto y/o accidentes cerebrovasculares en pacientes con doble antiagregación frente a placebo en los diferentes contextos de reperfusión, ya sea en los pacientes no tratados con intervencionismo coronario (Estudio *COMMIT*)<sup>68</sup>, en pacientes fibrinolizados (Estudio *CLARITY*)<sup>69</sup>, y en pacientes sometidos a intervencionismo coronario tras una fibrinólisis (Estudio *PCI-CLARITY*)<sup>70</sup>. Se recomienda una dosis de carga administrada de 300-600mg vía oral lo más precoz posible para que ejerza su acción en el contexto de urgencia de la angioplastia primaria. Sin embargo, la variabilidad de su respuesta, el inicio de acción lento a pesar de la dosis de carga, así como la absorción impredecible ha motivado el desarrollo de otros antiagregantes más potentes.

La evidencia disponible con prasugrel, potente antiagregante inhibidor de P2Y12, se recoge en el ensayo *TRITON-TIMI 38*, donde se demuestra que presenta un perfil de eficacia superior al del clopidogrel en el SCACEST, mejorando en un sub-análisis del estudio con más de 2000 pacientes, una reducción significativa de las tasas de infarto de miocardio, sin que realmente existieran diferencias significativas con el clopidogrel en las tasas de muerte cardiovascular, mortalidad por cualquier causa, ictus o revascularización urgente del vaso diana<sup>71</sup>. La trombosis del stent se vio reducida de forma muy importante en el grupo de pacientes tratados con prasugrel, sin que existiese un aumento significativo en los

sangrados no relacionados con la cirugía cardiaca. Actualmente el pre-tratamiento con prasugrel (dosis de carga de 60mg) se acepta para pacientes con SCACEST y dirigidos a estrategias de intervencionismo urgente.

Ticagrelor es un antiagregante reversible que inhibe P2Y12, sin necesidad de metabolizarse para activarse, obtiene su evidencia del ensayo *PLATO*<sup>72</sup>, donde se compara con clopidogrel, reduciendo la incidencia de muerte de causa vascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular en pacientes con síndromes coronarios agudos. Un 40% de los pacientes se incluyeron como SCACEST, mostrando una reducción del 13% del riesgo relativo en el grupo de ticagrelor, sin aumentar las tasas de hemorragias mayores independientes de la estrategia adoptada. El tratamiento con ticagrelor debe realizarse administrando una dosis de carga (180mg) vía oral, aunque en los últimos años ha surgido la presentación bucodispersable en caso de imposibilidad de ingerir los comprimidos<sup>73</sup>.

Ticagrelor fue comparado frente a prasugrel en un ensayo clínico reciente y con resultados que han suscitado polémica y sorpresa ante los efectos muy favorables a favor de prasugrel en pacientes con síndrome coronario agudo e indicación de intervencionismo coronario percutáneo<sup>74</sup>. El objetivo primario del estudio compuesto por muerte, mortalidad cardiovascular e ictus fue del 6,9% vs 9,3% ( $p=0,006$ ), con unas tasas de sangrados más bajas, aunque sin significación estadística (4,8% vs 5,4%), así como una menor tendencia a trombosis aguda del stent. Los resultados del *ISAR-REACT 5* ha supuesto que se modifique en muchos hospitales los protocolos de antiagregación de los pacientes con SCACEST a los que se le realiza una angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) primaria.

Cangrelor es un inhibidor intravenoso reversible muy potente del P2Y12 con inicio e interrupción de la acción muy rápido <sup>75</sup>, aunque su empleo en el SCACEST está sujeto en la actualidad a poca evidencia clínica por lo que sólo puede considerarse su administración en el momento del intervencionismo coronario percutáneo para pacientes que no hayan recibido pre-tratamiento con otros inhibidores del P2Y12 o que no puedan ingerir fármacos por vía oral.

### **1.2.3 Tratamiento anticoagulante**

El tratamiento anticoagulante más frecuentemente empleado es la heparina de bajo peso molecular, concretamente la enoxaparina. Sin embargo la utilización de heparina no fraccionada (HNF) (heparina sódica) también puede ser considerada en pacientes que van a ser sometidos a un intervencionismo coronario urgente, activando ambas a la antitrombina. El estudio *ATOLL*<sup>76</sup>, comparó la administración de ambas heparinas en el SCACEST, observándose que la enoxaparina intravenosa fue superior a la heparina no fraccionada en la reducción de la variable formada por muerte a los 30 días, IAM, fracaso del procedimiento o hemorragia mayor. En metanálisis realizados posteriormente<sup>77</sup>, se confirma esta reducción de mortalidad y hemorragias, apoyando su utilización en el SCACEST.

Bivalirudina es un inhibidor directo de la trombina, de administración intravenosa con una semivida media muy corta y por tanto un anticoagulante ideal durante la realización de un cateterismo. Sin embargo su empleo en el SCACEST está sujeto a controversia, ya que resultados de diferentes metanálisis han puesto de manifiesto una reducción significativa en el riesgo de hemorragias mayores con el consiguiente aumento del riesgo de trombosis del *stent*. En el reciente estudio *MATRIX*<sup>78</sup>, algo más de la mitad de los pacientes incluidos sufrieron un SCACEST, la



bivalirudina no redujo la incidencia de muerte, infarto y accidente cerebrovascular (ACV) comparada con la HNF, aunque se asoció con tasas más bajas de mortalidad total y cardiovascular, menos hemorragias y más trombosis definitivas del stent. Todo ello hace recomendar el empleo de bivalirudina cuando el riesgo hemorrágico es muy alto o existe una trombocitopenia inducida por heparina.

#### **1.2.4 Estrategias de reperfusión.**

La reperfusión coronaria consiste en el restablecimiento del flujo coronario tras la oclusión de un vaso, existiendo 2 estrategias posibles: el intervencionismo coronario percutáneo emergente (ICP primaria) y la fibrinólisis.

La ICP primaria es el tratamiento de reperfusión de elección, preferido para los pacientes con SCACEST en las primeras 12 horas tras el inicio de los síntomas, siempre que se lleve a cabo dentro de unos tiempos concretos establecidos (menos de 120 minutos desde el diagnóstico del infarto). Para mantener el vaso abierto se implantan dispositivos intravasculares metálicos llamados *stents*, que en comparación con la angioplastia con balón simple, ha demostrado una menor tasa de reinfartos y reestenosis del vaso diana. Los *stents* pueden ser convencionales (no recubiertos de fármacos) y farmacoactivos recubiertos de drogas anti-proliferativas (everolimus, zotarolimus, sirolimus, biolimus, etc.), que evitan la proliferación de la placa. Los *stents* farmacoactivos de nueva generación, tienen un menor riesgo de trombosis comparados con los *stents* farmacoactivos de primera generación<sup>79</sup>. Continuamente se producen mejoras tecnológicas en estos dispositivos que facilita el procedimiento y mejora aún más si cabe los resultados a largo plazo con tasas de reestenosis actuales por debajo del 7% y de trombosis por debajo del 1% <sup>80</sup>. En los últimos años se ha desarrollado un tipo de *stent* que

comparte características de los dispositivos farmacoactivos y convencionales, fundamentalmente con la eliminación del polímero donde asienta las drogas anti-proliferativas, y que por tanto reducen la probabilidad de trombosis del *stent* y la necesidad de doble antiagregación más allá del mes, muy útil en pacientes con alto riesgo de sangrado <sup>81</sup>. El desarrollo de todos estos dispositivos de última generación está favoreciendo un cambio en los regímenes de antiagregación desde el implante del *stent* <sup>82-85</sup>, posibilitando la individualización del tratamiento en función de las características clínicas del paciente, riesgo de sangrado y riesgo trombótico, a diferencia de la rutina habitual que se venía realizando en los últimos 20 años <sup>86</sup>.

La vía de acceso preferida durante una ICP primaria es la radial frente a la vía femoral, se reducen las hemorragias en el punto de punción, las complicaciones vasculares y la necesidad de transfusiones, aportando un claro beneficio en cuanto a mortalidad se refiere <sup>87</sup>.

Los centros con un alto volumen de procedimientos de ICP tienen menores tasas de mortalidad en los pacientes tratados con ACTP primaria<sup>88</sup>, con tiempos más cortos y con la consiguiente mejora de los resultados. La ACTP primaria es superior a la fibrinólisis en reducción de mortalidad, tasas de reinfartos y ACV cuando el retraso hasta el tratamiento es similar en ambos. Las complicaciones mecánicas asociadas al infarto, tales como la rotura cardiaca, la comunicación interventricular, la insuficiencia mitral aguda por rotura de cuerdas tendinosas y/o el derrame pericárdico se han reducido con la implementación de los programas de angioplastia primaria.

La revascularización quirúrgica urgente en el SCACEST es una estrategia excepcional, estando limitado a pacientes con permeabilidad de la arteria responsable del infarto, con anatomía no apta para el intervencionismo percutáneo y con área de isquemia extensa de miocardio o en shock cardiogénico, no estando indicada en pacientes con SCACEST en los que una oclusión coronaria no es tratable con ICP, ya que el retraso hasta la reperfusión quirúrgica es largo, la probabilidad de salvar el miocardio y mejorar el pronóstico es baja y los riesgos quirúrgicos grandes. .

La fibrinólisis es la otra estrategia de reperfusión empleada en el SCACEST, consiste en la disolución del trombo mediante la administración intravenosa de una sustancia fibrinolítica, siendo de elección por su seguridad en cuanto a reducción de hemorragias cerebrales la tenecteplasa (TNK), que es un tipo de activador del plasminógeno tisular (tPA) que actúa directamente sobre la fibrina. La combinación antitrombótica más ampliamente estudiada como parte de la estrategia farmacoinvasiva consiste en la administración de TNK intravenosa en único bolo ajustada por peso, ácido acetilsalicílico (300mg), clopidogrel(300mg) por vía oral y la enoxaparina intravenosa(30mg) seguida de administración s.c. (1mg/kg peso cada 12 horas) hasta el momento del ICP. Las contraindicaciones a la fibrinólisis se representan en la figura 4.

<i>Absolutas</i>	<i>Relativas</i>
Hemorragia intracranial previa o ACV de origen desconocido en cualquier momento	Accidente isquémico transitorio en los 6 meses precedentes
ACV isquémico en los 6 meses precedentes	Tratamiento anticoagulante oral
Daño del sistema nervioso central o neoplasias o malformación arteriovenosa	Gestación o primera semana posparto
Traumatismo/cirugía/lesión craneal importante y reciente (en el mes anterior)	Hipertensión refractaria (PAS > 180 o PAD > 110 mmHg)
Hemorragia gastrointestinal en el último mes	Enfermedad hepática avanzada
Trastorno hemorrágico conocido (excluida la menstruación)	Endocarditis infecciosa
Diseción aórtica	Úlcera péptica activa
Punciones no compresibles en las últimas 24 h (p. ej., biopsia hepática, punción lumbar)	Reanimación prolongada o traumática

ACV: accidente cerebrovascular; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

**Figura 4:** Contraindicaciones a la fibrinólisis (extraído de Revista Española de Cardiología, DOI: 10.1016/j.recesp.2017.10.048)

Si el tiempo previsto desde el diagnóstico de IAMCEST hasta la reperusión mediante ICP es > 120 min, está indicada la fibrinólisis inmediata. Después de 3 h (y hasta 12 h) desde el inicio de los síntomas, cuanto más tarde se presente el paciente, más se debe considerar la estrategia de ACTP primaria en lugar de la fibrinólisis. Para el IAMCEST evolucionado (12-48 h desde el inicio de los síntomas), debe considerarse sistemáticamente la ICP primaria para todos los pacientes. Después de las 48 h (IAMCEST reciente), debe realizarse una coronariografía, pero no se recomienda realizar sistemáticamente intervencionismo<sup>89</sup>. En caso de que un paciente presente síntomas compatibles con isquemia, inestabilidad hemodinámica o arritmias potencialmente mortales, independientemente del tiempo transcurrido es indicación para la estrategia de ACTP primaria.

### ***1.2.5 Fisiopatología de la reperusión***

La recuperación del miocardio tras una oclusión aguda de un vaso coronario depende de la gravedad y del tiempo transcurrido hasta el tratamiento de reperusión<sup>90</sup>. Cuanto antes se restaure el flujo, más favorable será la

recuperación de la función sistólica ventricular izquierda, la mejora de la función diastólica y la reducción de la mortalidad global. La presencia de vasos colaterales en la zona del infarto aporta suficiente reperfusión al miocardio para ralentizar la muerte celular, teniendo más importancia en pacientes sometidos a reperfusión una o 2 horas tras la oclusión. Sin embargo, incluso tras una reperfusión satisfactoria temprana, puede existir un fenómeno de disfunción contráctil post-isquémica, conocida como aturdimiento miocárdico <sup>91</sup>, y el daño por reperfusión. Este último consiste en la lesión de las células aun viables tras la reperfusión como consecuencia de la restauración del flujo coronario, produciéndose un daño de la microcirculación que genera un área en expansión de ausencia de reflujo y pérdida de la reserva vasodilatadora miocárdica <sup>92</sup>. La afectación más importante ocurre cuando la sangre rica en oxígeno reperfunde el tejido miocárdico vulnerable, especialmente por la producción excesiva de distintas especies de oxígeno reactivo mitocondrial. Este fenómeno se conoce como estrés oxidativo, y junto con la acumulación masiva de  $Ca^{2+}$  (más de 50 mM) en las mitocondrias, induce un cambio estructural de remodelado adverso. En ocasiones, un fenómeno propio de la reperfusión es la aparición de las llamadas arritmias por reperfusión como son la extrasistolia ventricular, los ritmos idioventriculares acelerados y la taquicardia ventricular no sostenida. Para evitar el daño por reperfusión se ha postulado el llamado acondicionamiento miocárdico remoto <sup>93</sup>, que consiste en la inducción de isquemia transitoria en otros lechos vasculares; y el post-acondicionamiento, donde se introducen breves episodios de isquemia alternados con la reperfusión del vaso.

### **1.3. REMODELADO VENTRICULAR**

Los cambios de tamaño, forma y grosor del ventrículo izquierdo, que como consecuencia del SCACEST, afectan tanto a los segmentos infartados como a los no infartados reciben el nombre de remodelado ventricular. El principal determinante de este remodelado es el tamaño del infarto, aunque influyen otros factores como el volumen ventricular y la permeabilidad de la arteria, por lo que una presión ventricular elevada contribuye al aumento de la tensión en la pared ventricular y al riesgo de expansión del infarto, así como los cambios inducidos en la regulación del calcio como consecuencia del estrés oxidativo provocado por la entrada masiva de oxígeno tras un periodo de isquemia. El aumento del tamaño de la zona infartada o expansión del infarto consiste en un adelgazamiento y dilatación aguda de la zona del infarto no atribuible a necrosis miocárdica adicional, antes de que se forme una cicatriz fibrótica. La expansión del infarto suele identificarse como una elongación de la región no contráctil del ventrículo valorado por ecocardiografía o por resonancia magnética nuclear (RMN), asociándose a peor pronóstico por la aparición de complicaciones como insuficiencia cardíaca y/o aneurisma ventricular. Aunque la expansión del infarto es importante, la dilatación de los territorios viables del ventrículo izquierdo influye en el remodelado durante los meses siguientes al evento <sup>94</sup>. Existe un aumento de las presiones diastólicas lo que provocará un aumento de la carga adicional de los segmentos viables, provocando una hipertrofia a este nivel que compensará el deterioro funcional causado por el infarto, siendo responsable de la mejora hemodinámica observada en los meses siguientes al evento.

El tamaño del infarto es uno de los principales determinantes del remodelado ventricular, por lo que la oclusión de la arteria coronaria descendente anterior se asocia con un peor pronóstico en cuanto a eventos cardiovasculares posteriores dado que es el vaso que irriga mayor porcentaje de miocardio <sup>95</sup>. A su vez, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y la obstrucción de la microcirculación participan en el pronóstico a medio-largo plazo, siendo una de las variables más robustas empleadas en los distintos estudios de remodelado ventricular <sup>96</sup>.

La instauración de un tratamiento invasivo precoz basado en la apertura urgente del vaso ocluido supone un factor clave para reducir los tiempos de isquemia miocárdica, y por tanto reducir la probabilidad de desarrollar un remodelado ventricular adverso. Sin embargo, es necesario el empleo de fármacos que colaborarán por mecanismos diferentes a reducir este proceso como son los betabloqueantes, Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS), antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II) y antagonistas de los receptores mineralocorticoides (ARM) <sup>97</sup>. Más recientemente se ha descrito el papel en modelos animales de nuevos fármacos como los inhibidores del receptor de la neprilesina (IRN) y la colchicina, cuyo empleo más precoz podría ser de utilidad en pacientes con alta probabilidad de desarrollar remodelado ventricular <sup>98,99</sup>. La colchicina es un potente anti-inflamatorio empleado para el tratamiento de la gota y la pericarditis, y según se recoge en estudios interesantes, su administración podría reducir eventos cardiovasculares en el primer mes tras un infarto <sup>100</sup>.

1.3.1 Proceso inflamatorio durante un SCACEST

En el SCACEST se produce un aumento de los niveles de diversos moduladores, como angiotensina II, endotelina 1, catecolaminas, factor de necrosis tumoral, interleucinas 1 y 6, factor de crecimiento transformador beta-1 y factor de crecimiento insulino-símil 1. Se acepta que ese aumento tenga participación fisiopatológica, ya que los diferentes moduladores regulan los eventos iniciales del infarto, como la reacción inflamatoria y el proceso de cicatrización. Adicionalmente, resultan en efectos hemodinámicos e inotrópicos, que sirven como contraposición a la pérdida de tejido contráctil, contribuyendo a la estabilización hemodinámica de los pacientes. En situaciones fisiológicas, los niveles de los moduladores vuelven al normal tras aproximadamente una semana. En algunos casos, sin embargo, los niveles de esos factores pueden permanecer elevados.

En el remodelado ventricular adverso se desarrollan diversos cambios que afectan al nicho de las células cardíacas debido a la inflamación. Cuando se produce un SCACEST se utiliza como principal terapia la revascularización por ACTP primaria, limitando la extensión de la necrosis del tejido y la disfunción ventricular; pero incluso con una buena terapia de reperfusión, en torno al 20-30% de los pacientes desarrollarán un remodelado isquémico adverso del ventrículo y consecuentemente insuficiencia cardíaca <sup>101</sup>. La rápida revascularización minimiza los daños, pero paradójicamente también se producen daños cuando la sangre rica en oxígeno reperfunde el tejido miocárdico, incrementado ostensiblemente el nivel



de radicales libres y con ello el estrés oxidativo. La privación de oxígeno y la producción de estos radicales libres causan la muerte de las células musculares cardíacas en el área en riesgo. Seguidamente los fibroblastos cardíacos se infiltran en el tejido cardíaco produciéndose un aumento en la producción de colágeno y en la deposición de matriz extracelular que contribuye al remodelado adverso del ventrículo tras el SCACEST <sup>102</sup>. Algunos estudios sugieren que este proceso podría depender de la activación de células inflamatorias, mayoritariamente monocitos y neutrófilos que son las primeras poblaciones que responden a la inflamación <sup>103</sup>. El proceso inflamatorio que se produce durante un IAM libera de la médula ósea estas poblaciones que circulan en sangre periférica y que específicamente colonizan los territorios isquémicos. Estas células producen moléculas efectoras como citocinas inflamatorias, mieloperoxidasas y aniones superóxido que podrían contribuir al daño por reperfusión. Por otra parte, la mayoría de estos pacientes suelen tener niveles altos de colesterol en sangre<sup>104</sup>, incrementándose la respuesta inflamatoria <sup>105</sup>, por lo que podría inducir mayor remodelado.

A pesar de los estudios que implican a las poblaciones inflamatorias en este proceso en humanos, no existen estudios sistemáticos que estudien las subpoblaciones de monocitos que en otros tejidos y patologías tienen diferentes funciones.

Como se ha mencionado con anterioridad, los factores que favorecen el remodelado son: infartos grandes, transmurales (que afecta a todo o a casi todo el espesor de la pared) y de localización anterior, presencia de disfunción sistólica, ausencia o ineficacia de reperfusión, fenómeno de *no-reflow* (enlentecimiento del flujo coronario tras la reperfusión como consecuencia de la afectación de la

microcirculación), re-oclusión coronaria precoz, presencia de hipertensión arterial, tabaquismo y uso de antiinflamatorios no esteroideos y corticoesteroides en la fase aguda del IAM<sup>106</sup>.

### *1.3.2 Monocitos. Tipos*

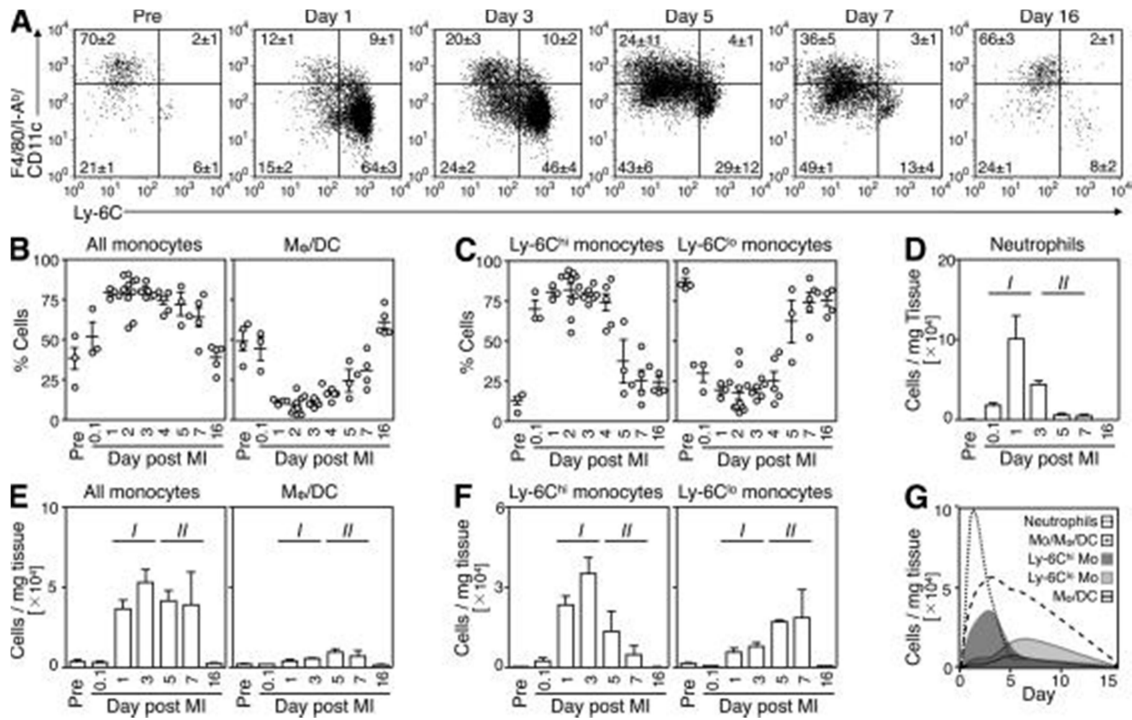
Los monocitos son una clase de células del sistema inmune, originarias mayoritariamente de la médula ósea, encargadas de monitorizar y detectar cambios en la homeostasis celular. Esta población celular es altamente plástica y heterogénea, pudiendo cambiar su fenotipo funcional dependiendo de estímulos ambientales. En los años 70, se describió por primera vez que la proliferación de monocitos, en la médula ósea, aumentaba en respuesta a estímulos inflamatorios produciendo monocitosis. Se han identificado distintas subclases de monocitos que tienen diferentes papeles pato-fisiológicos. Clásicamente los monocitos pro-inflamatorios expresan en su membrana plasmática una serie de receptores (llamados Toll) que reconocen moléculas asociadas con patógenos (llamadas PAMPS "*pathogen-associated molecular patterns*") o con daño (llamadas DAMPS "*damage-associated molecular patterns*") y eliminan microorganismos, lípidos y células que entran en apoptosis, mediante procesos de fagocitosis. Estas células producen moléculas efectoras como citoquinas, mieloperoxidasas y aniones superóxido, entre otras, que inician los procesos inflamatorios. En mamíferos murinos, la clasificación de las poblaciones de monocitos y sus funciones principales están bien establecidas. Sin embargo, en humanos, la clasificación de estas poblaciones y, sobretodo, su relevancia funcional como células pro o anti-inflamatorias en algunas enfermedades cardiovasculares, permanece aun parcialmente estudiada. Los monocitos humanos se caracterizan por expresar

distintos niveles de dos marcadores de membrana, CD14 (receptor de LPS) y CD16 (receptor de baja afinidad de IgG). Dependiendo de la expresión diferencial de estos dos marcadores se distinguen al menos tres poblaciones distintas de monocitos. Se han descrito como, monocitos clásicos (células CD14<sup>++</sup> CD16<sup>-</sup>), monocitos intermedios (células CD14<sup>+</sup> CD16<sup>+</sup>) y monocitos no clásicos (células CD14<sup>+</sup> CD16<sup>++</sup>). Asimismo se distinguen poblaciones de neutrófilos y eosinófilos. Todas estas poblaciones difieren en su capacidad inflamatoria y en su capacidad para resolver la inflamación tras el evento inflamatorio. Numerosos estudios clínicos han revelado una alta prevalencia de monocitosis en enfermedades cardiovasculares. El conteo de monocitos en pacientes tras el SCACEST es mayor que en pacientes con una enfermedad coronaria estable, así como la existencia de monocitosis periférica ha sido asociada con disfunción del ventrículo izquierdo.

### *1.3.3 Monocitos en el IAM*

Como se ha comentado, la clasificación de las poblaciones de granulocitos (monocitos y neutrófilos) en ratón y su papel en enfermedades cardiovasculares está más definida. Recientemente se ha estudiado la secuencia de poblaciones inflamatorias que llegan al tejido miocárdico después de una isquemia <sup>107</sup>. Una población inicial de leucocitos (polimorfonucleares, principalmente neutrófilos) se infiltra en el tejido cardiaco isquémico siendo la población de leucocitos más abundante durante el primer día tras el comienzo de la isquemia. En paralelo, poblaciones de monocitos con carácter fagocitario y más inflamatorio (que expresan altos niveles del marcador *Ly-6C*), empiezan a acumularse y a predominar en los tejidos cardiacos dañados entre el día 3 y 5 posterior al IAM. Este set de monocitos es seguido por otra ola de monocitos menos inflamatorios

(que expresan bajos niveles, o no expresan *Ly-6C*), destinados a intentar resolver la inflamación. Estos dos set de células inflamatorias difieren en sus funciones en el territorio isquémico. Los monocitos *Ly-6C high* son más fagocíticos y secretan más enzimas proteolíticas y citoquinas inflamatorias que participan en la limpieza de células muertas (figura 5). En cambio los monocitos más “reparadores” (*Ly-6C low* o *Ly-6C-*) secretan moléculas, como el VEGF (factor de crecimiento endotelial), que promocionan la angiogénesis para intentar revascularizar el tejido infartado, entre otras moléculas como el factor de necrosis tumoral beta (TGF- $\beta$ ), mediador fibrótico que ayuda a formar una matriz extracelular provisional que será reemplazada por la cicatriz posteriormente. Además en los ratones deficientes en la proteína Apolipoproteína E (ApoE), genéticamente predispuestos a desarrollar placas ateroscleróticas, el balance de estas poblaciones está alterado <sup>108</sup>. En estos ratones modificados genéticamente se produce un aumento de monocitos pro-inflamatorios *Ly-6C high* que no disminuye con el paso del tiempo después del IAM. No se conoce si en modelos murinos en situaciones de isquemia y posterior reperfusión el nivel de estas poblaciones cambia o si este se correlaciona con el remodelado ventricular adverso. No hay estudios ni en ratones ni en humanos.



**Figure 5:** Movilización de las poblaciones de monocitos durante la isquemia miocárdica en un modelo murino. A: en las fases iniciales del IAM se produce un incremento progresivo de aquellos monocitos más inflamatorios y fagocíticos con alta afinidad por Ly-6C (Ly-6C<sup>hi</sup>). B y C: Porcentaje relativo de monocitos movilizados los primeros días tras el IAM. Mo/DC (macrófagos y células dendríticas con baja afinidad a Ly-6C, (Ly-6C<sup>lo</sup>)) comienzan a aumentar a partir de la primera semana, siendo considerados un grupo de monocitos reguladores. D: porcentaje total de neutrófilos en la primera semana del IAM. E y F: número total de monocitos y Mo/Dc. G: distribución temporal de los distintos tipos de leucocitos en las primeras 2 semanas del IAM. Extraído de doi: [10.1084/jem.20070885](https://doi.org/10.1084/jem.20070885).

## **2.JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DE TRABAJO**

El remodelado ventricular adverso es la consecuencia estructural al proceso inflamatorio provocado por la necrosis y el posterior estrés oxidativo causado por la reperfusión aguda. El remodelado adverso se relaciona directamente con el tamaño del infarto y su tiempo de evolución, de modo que una reperfusión precoz mediante los programas de angioplastia primaria contribuye a reducir la probabilidad de aparición de este proceso. A pesar de ello, existe un número importante de pacientes que tras una revascularización precoz en SCACEST extensos (fundamentalmente de localización anterior por afectación de la arteria coronaria descendente anterior) acaban presentando un remodelado adverso en el seguimiento. El tamaño de la cicatriz final es el principal detonante del remodelado, de modo que si ésta excede del 30% del grosor de la pared ventricular, conllevará una dilatación progresiva e irreversible de la cavidad. Sin embargo, no se conocen exactamente cuáles son los mecanismos moleculares que colaboran con el proceso inflamatorio para que acabe produciéndose el remodelado ventricular. La rápida y brusca reperfusión puede desencadenar un daño oxidativo añadido como consecuencia de un incremento de la respuesta inflamatoria mediada por poblaciones monocitarias. Nuestra hipótesis de trabajo se centra en el análisis de la participación de estas poblaciones inflamatorias monocitarias y de neutrófilos durante el IAMCEST y en el seguimiento posterior, que nos permita identificar aquellos pacientes que evolucionarán a un remodelado. La identificación de un tipo específico de monocitos cuyo nivel sea mayor en los pacientes que *remodelen*, podría servir como biomarcador pronóstico temprano, así como de diana terapéutica que permita iniciar un tratamiento adicional que evite el desarrollo de insuficiencia cardíaca.

### **3.OBJETIVOS**



1. Caracterizar las distintas poblaciones de monocitos inflamatorios que se activan durante el SCACEST y la posterior reperfusión mediante ACTP como terapia.
2. Analizar la posible correlación entre las poblaciones monocitarias y la presencia de un remodelado ventricular adverso medido mediante ecocardiografía
3. Establecer un valor predictivo de las poblaciones de monocitos identificadas en relación a la presencia de remodelado adverso.

## **4.MATERIAL Y MÉTODOS**

La Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista perteneciente al Servicio de Cardiología del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla, desarrolla su programa de angioplastia primaria dentro del marco del *Código Infarto* para la atención de pacientes que sufren un SCACEST. Entre febrero de 2016 y marzo de 2018 se incluyó y se realizó el seguimiento de pacientes con SCACEST de localización anterior sometidos a ACTP primaria. Este estudio observacional prospectivo se realizó con la colaboración estrecha del laboratorio de Enfermedades Cardiovasculares del Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS) para el análisis biomolecular de todas y cada una de las muestras de sangre. Los estudios ecocardiográficos y resonancia nuclear magnética (RMN) fueron realizados por especialistas adscritos a la Unidad de Imagen del Servicio de Cardiología y al Servicio de Radiología Torácica. El seguimiento clínico de los pacientes se llevó a cabo por el mismo cardiólogo en el Área de Consultas Externas del Hospital Virgen del Rocío.

#### 4.1 Criterios de inclusión:

- Pacientes con SCACEST de localización anterior de menos de 12 horas de evolución: definido como dolor torácico de características isquémicas con elevación de ST >2mm en 2 derivaciones contiguas de derivaciones precordiales, siguiendo la definición actual de IAM<sup>3</sup>.
- Presencia de una lesión trombótica aguda en arteria coronaria descendente anterior (ADA) con flujo TIMI 0-1, definido como ausencia o mínima opacificación del miocardio en la zona de distribución de la ADA, o bien el contraste entra en la microvasculatura pero no pasa a la fase venosa.

- Necesidad de ACTP sobre la ADA mediante implante de un dispositivo intracoronario (*stent*).
- Edad >18 años que firma consentimiento informado.

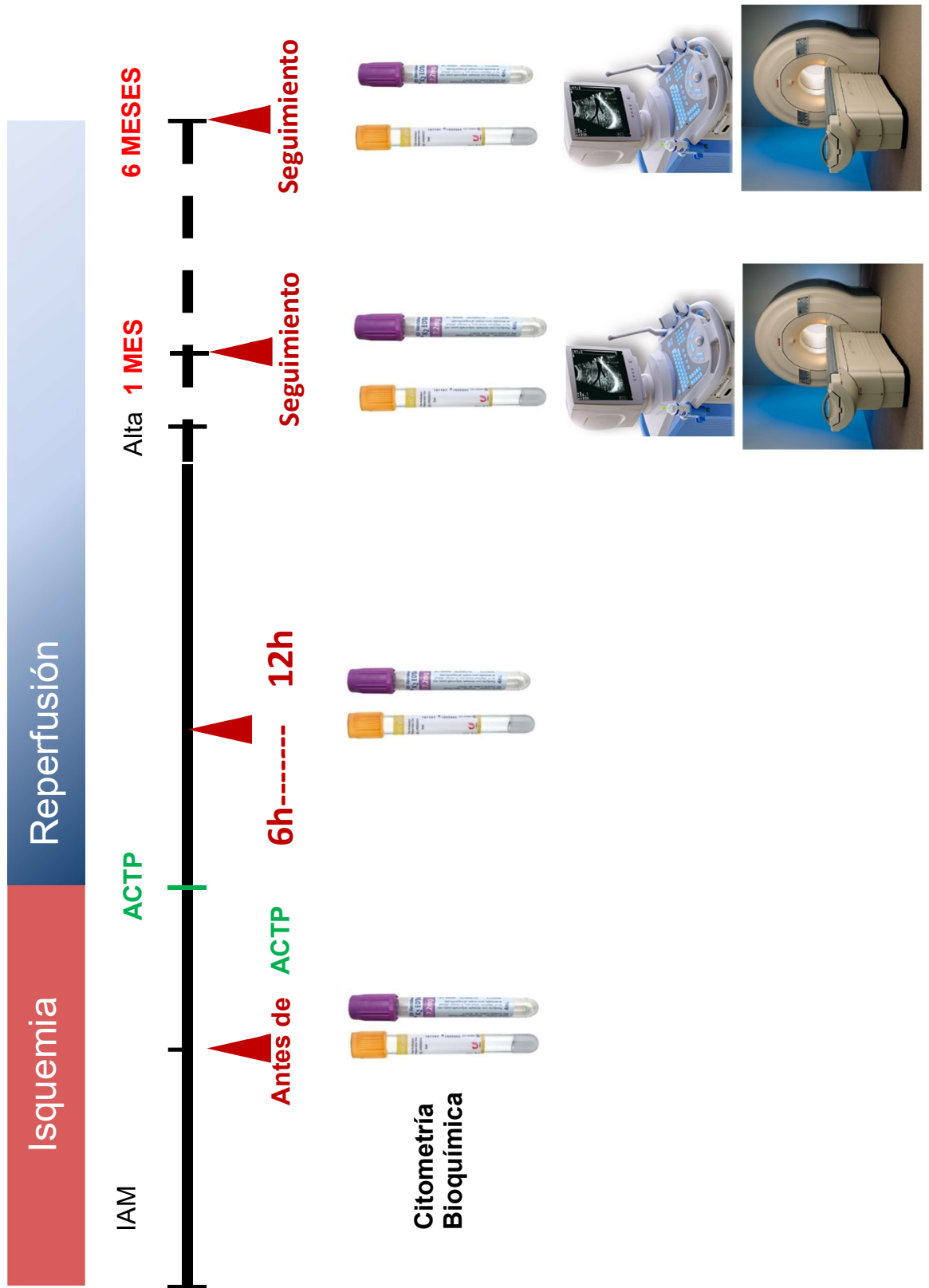
#### 4.2 Criterios de exclusión:

- Infarto agudo de miocardio previo con necesidad de revascularización de arteria descendente anterior.
- Presencia de miocardiopatía previa y/o valvulopatías significativa.
- Mal resultado angiográfico tras la ACTP: flujo TIMI <2 o estenosis residual >30%.

#### 4.3 Metodología

El protocolo y los tiempos del estudio se incluyen en la figura 6. Todos los pacientes llegaban a Sala de Hemodinámica según el protocolo habitual establecido en el *Código Infarto*, provenientes de cualquier zona del área hospitalaria. El equipo médico (061) encargado del traslado al hospital se encargaba del manejo inicial mediante la estabilización y la administración del tratamiento antiagregante y anticoagulante correspondiente.

Una vez se canalizaba el acceso arterial se extraían dos muestras de sangre: una se añadía a un tubo con anticoagulante EDTA y otra se centrifugaba durante 15 minutos a 3000 rpm para separar el suero. Posteriormente ambos tubos se introducían en un frigorífico a 4°C para preservar la integridad de las células.



**Figura 6:** Protocolo del estudio

Tras realizar la ACTP primaria mediante el implante de *stents* y la recuperación del flujo de la arteria descendente anterior, el paciente es trasladado a una Unidad de Cuidados Intensivos para la continuidad de cuidados iniciales post-infarto.

Entre las 6 y 12 horas posteriores al cateterismo se procedía a una extracción de sangre periférica y obtención de otros 2 tubos de similares características y mismo procedimiento que se realizó en el *momento 0*.

En todas las muestras de sangre periférica extraídas se midió el porcentaje de las distintas poblaciones de granulocitos y monocitos mediante citometría de flujo.

Durante su ingreso, preferiblemente en las 72 horas tras el IAM, se les realizó a todos los pacientes un ecocardiograma transtorácico con el equipo iE33 Philips, grabadas las imágenes y secuencias dinámicas en formato DICOM y analizadas en la estación *Xcelera*. Se evaluó los diámetros y volúmenes telediastólicos (VTDVI) y telesistólicos (VTSVI) indexados del ventrículo izquierdo, función sistólica, defectos segmentarios de la contractilidad, grosor de la pared ventricular izquierda, función diastólica (velocidad de la onda E, onda A y onda E', cociente E/A, cociente E/E', tiempo de deceleración), volumen indexado de aurícula izquierda, tamaño de ventrículo derecho y función sistólica, y presencia de insuficiencia mitral.

En el primer mes desde la angioplastia, los pacientes eran citados para la realización de una Resonancia Nuclear Magnética Cardíaca (CardioRMN) en un equipo de 1,5T donde se evaluaban los volúmenes telediastólicos y telesistólicos del ventrículo izquierdo, la función ventricular y la presencia de defectos de la

contractilidad, edema intersticial durante las secuencias en T2, realce tardío de gadolinio para valorar la transmuralidad del IAM, y en los casos que fuese posible valoración de obstrucción de la microcirculación.

Así mismo, al mes del IAM los pacientes fueron valorados en consultas externas donde se les realizó una valoración clínica y ajuste del tratamiento de insuficiencia cardiaca. Se les realizó una nueva extracción de sangre siguiendo el mismo protocolo que en las ocasiones anteriores, procesándose las muestras pertinentes.

Entre el mes 6 y 12 desde la inclusión, los pacientes eran citados para una nueva ecocardiografía y CardioRMN para evaluar la presencia de remodelado ventricular. Se definió remodelado ventricular como un incremento del volumen telediastólico >20% cuando se comparaba con el estudio previo. Inicialmente realizamos una sub-clasificación de pacientes que presentaban un incremento del 10-20% del VTDVI a los 6 meses, catalogándolos como remodeladores ligeros o *mild range left ventricular remodeling*, y analizamos preliminarmente el comportamiento de las poblaciones de monocitos (ver figura 17). Sin embargo, dado que el número de pacientes del estudio no era amplio y para no generar confusión, acordamos clasificar a los pacientes en dos claros grupos: remodeladores y no remodeladores (considerando el incremento del 20% del VTDVI).

Los pacientes fueron valorados nuevamente a los 6-12 meses en consultas externas para optimizar tratamiento médico, concretamente de insuficiencia cardiaca. En esta consulta se realizó la última extracción de sangre para procesar tal y como se llevó a cabo en las 3 ocasiones anteriores. Con esta extracción

conseguimos establecer una curva temporal en la que estudiamos la variación en la cantidad de células inflamatorias en sangre para cada paciente.

Aunque inicialmente se propuso realizar estudio por CardioRMN a todos los pacientes, dado que los resultados que valoraban la presencia de remodelado ventricular izquierdo adverso eran equivalentes entre el ecocardiograma transtorácico y la CardioRMN, por motivos de disponibilidad, se decidió no evaluar el remodelado ventricular por resonancia en la segunda mitad de los pacientes del estudio.

#### 4.4 Técnicas de biología celular y molecular

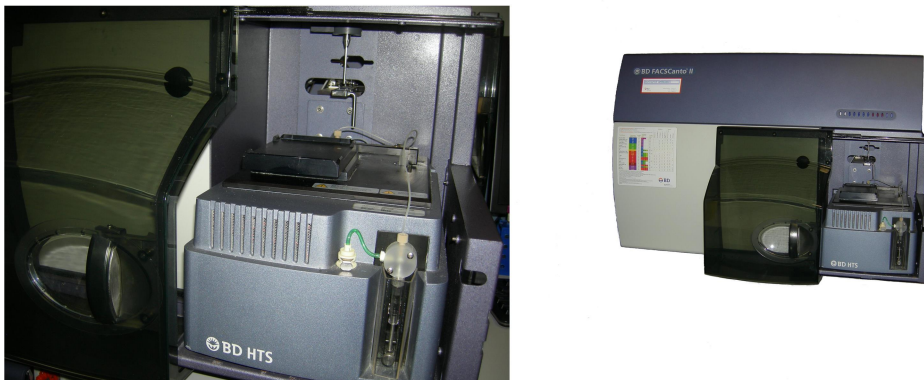
##### *4.4.1 Análisis por citometría de flujo de las poblaciones inflamatorias.*

La citometría de flujo es una técnica de biología celular encaminada a cuantificar el porcentaje de células vivas de una muestra. Además permite determinar ciertas características de las células, como el tamaño, la forma y la presencia de marcadores o proteínas de membrana en la superficie celular. Las células se incuban con anticuerpos contra las proteínas de membrana que se pretende identificar. A su vez estos anticuerpos están acoplados a moléculas fluorescentes que son detectadas mediante un láser. Para ello, las células se hacen pasar en solución acuosa a través de uno o más láseres de determinadas longitudes de onda. El láser clasifica a las células y se cuantifican en función de la presencia o ausencia de los marcadores en la membrana celular.

El análisis de las poblaciones celulares en sangre de muestras humanas por citometría de flujo se realiza con algunas diferencias que se detallan en el caso de las muestras humanas. Primero, se realiza la incubación de los anticuerpos anti-



CD11b (marcador de la serie mieloide), anti-CD14 y anti-CD16 (monocitos y macrófagos), anti-CD66b (marcador de neutrófilos y eosinófilos) y posteriormente se lisan los eritrocitos. En ambos casos, mezclamos la muestra de sangre con su cantidad correspondiente de tampón de lisis (entre 2-4 ml de una solución 1x del BD FACS LysingSolution 10X Concentrate en el caso de muestras humanas, 500  $\mu$ l-1ml de una solución 1x de Red BloodCellsLysis Buffer para ratón)(figura 7). Se espera 10 minutos a temperatura ambiente para dejar que se produzca las roturas celulares y se frena la misma con tampón PBS antes de que se comiencen a afectar el resto de células. Posteriormente se centrifugan las muestras y se retira el sobrenadante.



**Figura 7:** Citómetro de flujo BD FACScanto 3L HTS

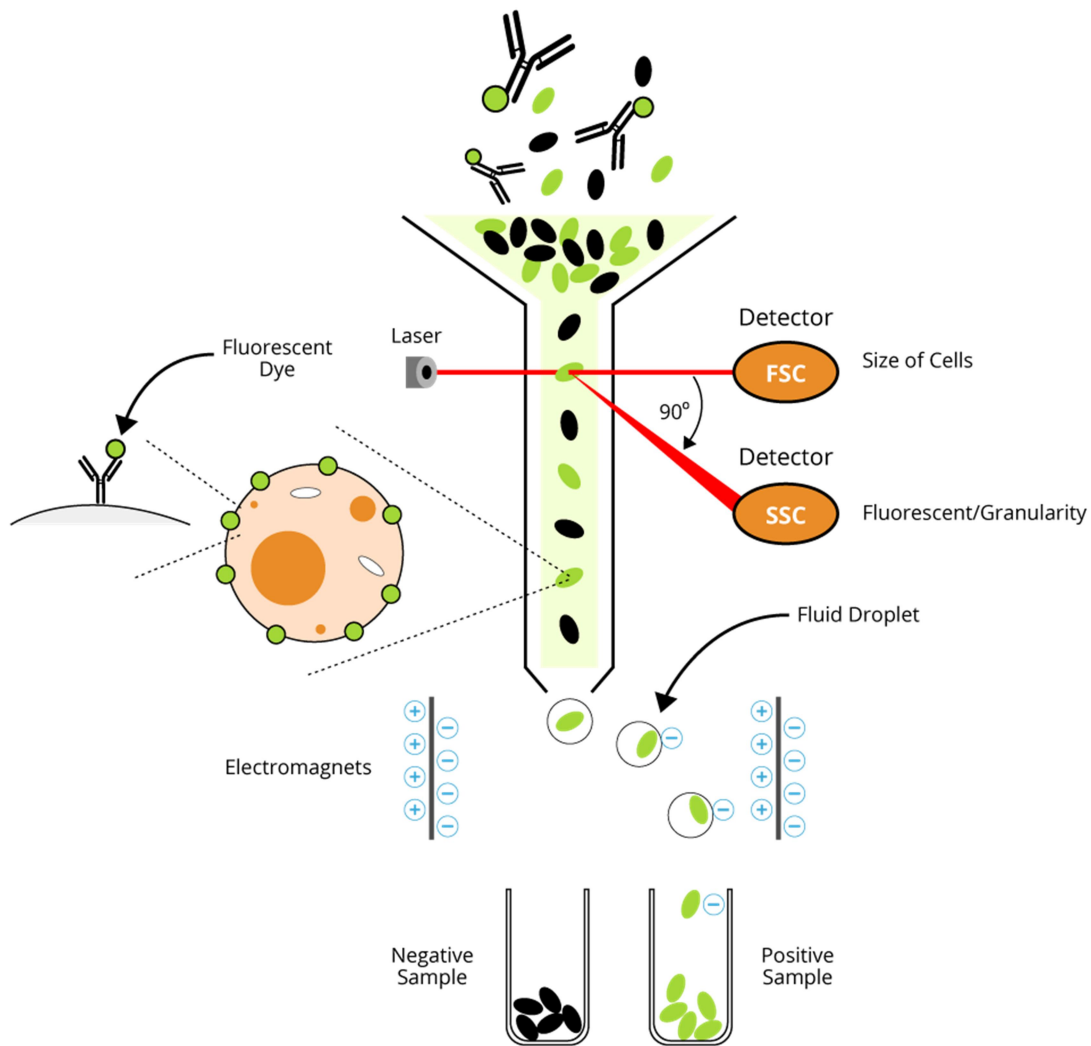
En cuanto al marcaje de las distintas poblaciones inflamatorias se utilizan para detectar y separar poblaciones de monocitos y neutrófilos, buffer PBS y anticuerpos que dependen del origen de las células.

Una vez añadidos las mezclas de anticuerpos a las muestras, se incuban de 30 a 45 minutos en oscuridad (para evitar el deterioro de los fluoróforos de los

anticuerpos) y a 4°C en el caso de las muestras de ratón, temperatura ambiente para el caso de las muestras de humano. Por último, y antes de pasar las muestras por el citómetro, se resuspenden estas en 500 µl de una disolución 1:1000 de DAPI (marcador de viabilidad celular) (figura 8).

Las muestras de sangre se analizaron en el citómetro de flujo para cuantificar (BD Canto 3L, figura 7) y para separar las distintas poblaciones de células inflamatorias, las muestras se aislaron con el BD FACS Aria Fusión, un citómetro cuya tecnología permite separar y recuperar hasta 4 tipos celulares distintos.

Para el análisis de los datos de citometría se ha utilizado el software BD FACS DIVA™. Para la realización de gráficas se usó el programa GraphPad Prism 7.



**Figura 8:** Esquema de la técnica de aislamiento celular mediante citometría de flujo.

#### 4.4.2 Estudio de citoquinas circulantes en pacientes

Para medir citoquinas circulantes se utilizó el suero extraído a los pacientes antes de la ACTP, 0h, a las 6-12 horas después de la intervención, al mes y a los 6 meses durante el seguimiento clínico del paciente (ver metodología). Se cuantificó la concentración de distintas citoquinas mediante ensayos de tipo ELISA (inmunoabsorción ligado a enzimas). Para ello se utilizó un kit Bio-PlexPro™ Human Cytokine 27-plex Assay de BIO-RAD. Las 27 citoquinas ensayadas fueron:

IL-1  $\beta$ , IL-1ra, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, IP-1, MCP-1, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , PDGF-BB, RANTES, TNF- $\alpha$ , VEGF, FGF basic, Eotaxina, G-CSF, GM-CSF y IFN- $\gamma$ . Las muestras fueron diluidas 4 veces antes de ser introducidas en los pocillos. Se depositaron en una placa de 96 pocillos donde tiene lugar la detección. Las muestras se incubaron en una solución de bolas magnéticas (10 X MagneticBeadsBio-Plex<sup>TM\*\*\*</sup>), que permite el lavado de las muestras cuando las placas se adhieren a un soporte magnético (Bio-Plex Pro<sup>TM</sup> washstation) manteniendo a las citoquinas en el fondo de cada pocillo. Los resultados del estudio fueron analizados mediante la detección del nivel de cada citoquina presente en las muestras con el equipo Bio-Plex® 200 Systems\*.

#### 4.5 Análisis estadístico de los datos

Para el análisis estadístico de los datos, se utilizaron los programas SPSS (SPSS Inc. version 25.0 IBM, Armonk, NY, USA) y GraphPad versión 6.01 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA). Los resultados se presentan como medias aritméticas más la desviación estándar de la media entre las muestras. Se analizaron las muestras para encontrar datos atípicos y se determinó la normalidad del conjunto de datos usando el test de Shapiro-wilk. Para distribuciones Gaussianas, se realizaron test ANOVA de una cola con múltiples comparaciones (corrección con el test de Fisher), y se compararon las medias de los distintos grupos experimentales. Para distribuciones no paramétricas usamos el test de Kruskal-wallis con múltiples comparaciones (corrección con el test de Dunn). Se consideraron estadísticamente significativas, las diferencias con una  $P < 0.05$ .

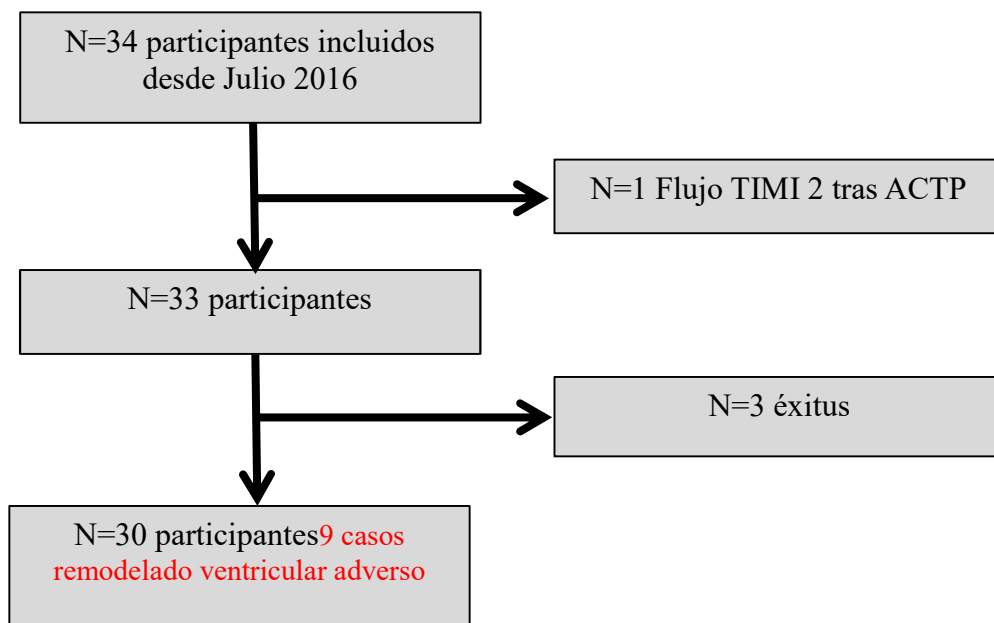
Para calcular las curvas de sensibilidad/especificidad o curvas ROC de los diferentes parámetros estudiados para predecir el remodelado adverso del ventrículo, se utilizó el programa GraphPad Prism versión 6.01

#### 4.6 Cálculo de la muestra

El cálculo del tamaño muestral se estableció inicialmente atendiendo al número de remodelado adverso descritos en series previas y en el análisis preliminar realizado en nuestro centro. Asumiendo un riesgo  $\alpha = 0,05$ , riesgo  $\beta = 0,05$  con una proporción de pérdidas prevista del 15%, con un nivel de confianza del 95% y una precisión mínima del 10%, teniendo en cuenta una incidencia del 20 al 30% de remodelado adverso estimamos la inclusión de 100 pacientes del grupo experimental (ACTP primaria). Sin embargo, las dificultades económicas, la relativa baja incidencia de SCACEST de localización anterior (según los criterios de inclusión recogidos anteriormente) sometidos a angioplastia primaria con un perfil muy estricto, así como la disponibilidad 24 horas 365 días de investigadores con conocimientos e infraestructura necesaria para el análisis por citometría, hizo muy difícil el cumplimiento de esas cifras. Del mismo modo las publicaciones revisadas sobre el tema mantienen un número de casos similares a nuestro tamaño muestral final, así como el análisis estadístico nos permite probar que los resultados obtenidos podrían ser extrapolables a la población general. Con el objetivo de tener un grupo control interno se estimaba inicialmente una inclusión de 50 pacientes sin lesiones coronarias, aunque también se decidió reducir el número de forma proporcional a la del grupo experimental.

## **5.RESULTADOS**

Desde julio 2016 se incluyeron consecutivamente a 34 pacientes con SCACEST anterior sometido a ACTP primaria según los criterios recogidos en la metodología. A todos estos pacientes se les pudo extraer las muestras de sangre para su análisis en el momento 0 y a las 6 horas. 3 pacientes fallecieron durante el estudio (2 en la primera semana desde la ACTP y 1 a los 2 meses), por lo que no se incluyeron en el número de pacientes totales para valorar el desarrollo de remodelado ventricular adverso. Todas las defunciones fueron como consecuencia de causa cardiovascular, incluido el tercer paciente pues presentó una muerte súbita extra-hospitalaria. El esquema resumen se recoge en la tabla 1.



**Tabla 1:** pacientes incluidos consecutivamente en el estudio. N: número de pacientes. ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea. TIMI: flujo sanguíneo coronario final tras apertura del vaso y ACTP.

Las características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio se muestran en la tabla 2.

<b>Remodelado ventricular</b>			
	No	Si	P
N	21	9	
Sexo, n (% mujeres)	1 (4.8)	2 (22.2)	0.21
Edad (años), media $\pm$ DE	57.2 $\pm$ 11.5	60.2 $\pm$ 7.7	0.36
Hipertensión, n (%)	7 (33.3)	6 (66.7)	0.12
Fumador, n (%)	9 (42.9)	5 (55.6)	0.69
Hipercolesterolemia, n (%)	11 (52.4)	4 (44.4)	1.00
Diabetes, n (%)	6 (28.6)	1 (11.1)	0.39
Tiempo dolor-PCI (minutos), media $\pm$ DE	179.7 $\pm$ 110.0	224.4 $\pm$ 77.3	0.065
Elevación de segmento ST pre-ICP, media $\pm$ DE(mm)	14.5 $\pm$ 11.2	17.0 $\pm$ 9.2	0.33
Elevación de segmento ST post-ICP, media $\pm$ DE(mm)	5.2 $\pm$ 5.7	7.4 $\pm$ 4.0	0.094
Grado de angina (CCS) a los 6 meses, n (%)			0.67
I	19 (90.5)	8 (88.9)	
II	1 (4.8)	1 (11.1)	
III	0	0	
IV	0	0	
Clase funcional (NYHA) a los 6 meses, n (%)			0.083
I	20 (95.2)	7 (77.8)	
II	0	2 (22.2)	
III	0	0	
IV	0	0	
Enfermedad multivaso, n (%)	7 (33.3)	4 (44.4)	0.69
Fracción de eyección basal (%), media $\pm$ DE	48.9 $\pm$ 8.7	42.4 $\pm$ 6.4	<b>0.033</b>
Fracción de eyección a los 6 meses (%), media $\pm$ DE	54.3 $\pm$ 10.6	41.4 $\pm$ 6.3	<b>0.002</b>
Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo (% cambio a 6 meses) (%), media $\pm$ DE	-2.7 $\pm$ 13.4	59.1 $\pm$ 29.4	<b>&lt;0.001</b>

**Tabla 2:** Características clínicas, angiográficas y ecocardiográficas de los pacientes en función de la presencia de remodelado ventricular adverso. (N: número de paciente, ICP: intervencionismo coronario percutáneo, P: valor significación estadística)



Todos los pacientes recibieron el tratamiento farmacológico habitual tras un SCACEST. La valoración en consultas al mes del infarto mostró que el 93% de los pacientes tomaban betabloqueantes, 65% IECAS/ARA-II, 100% estatinas y doble antiagregación y un 21% ARM. A los 6 meses se mantuvo el mismo porcentaje de enfermos en tratamiento con betabloqueantes, IECAs/ARA-II, estatinas y doble antiagregación, mientras que con ARM se incrementó al 25%, y un 16% con IRN. No hubo diferencias significativas en el tratamiento entre los que remodelaron y los que no. El tratamiento fue individualizado y las dosis tituladas en función de la tolerabilidad del paciente intentando conseguir en todo momento el tratamiento médico óptimo. La mayoría de los pacientes completaron cuestionarios específicos de calidad de vida y angina, aunque los resultados no fueron objetivo de estudio en este trabajo.

Ninguno de los pacientes dados de alta tuvo que ingresar en los primeros 12 meses como consecuencia de eventos cardiacos (con excepción del enfermo que presentó la muerte súbita a los 2 meses), sin embargo la clase funcional si empeoró aunque sin significación estadística en los pacientes que desarrollaron remodelado ventricular adverso (ver tabla 2).

### **Estudio del remodelado ventricular adverso por ecocardiograma y resonancia magnética**

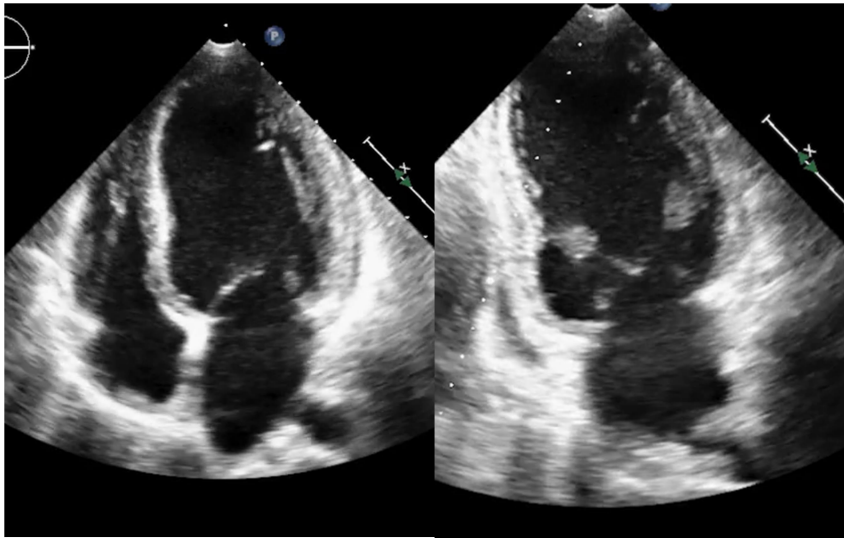
El estudio del remodelado ventricular adverso se realizó mediante ecocardiograma y CardioRMN tal y como se recoge en la metodología. Los volúmenes y diámetros del ventrículo izquierdo de los distintos pacientes quedan recogidos en la tabla 3.

P	VTDi bas	VTSi bas	FEVI bas	DTD bas	DTS bas	VTDi 6m	VTSi 6m	FEVI 6m	DTD 6m	DTS 6m
1	55	12	58	.	.	52	23,6	50	55	46
2	56	34	38	54	39	81	45	41	60	48
3	42,9	21,2	40	43	33	61,4	31	50	43	33
4	69,2	36,9	47	53	43	72,9	25,5	59	53	39
5	60	29,7	45	49	38	65	.	71	51	.
6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
7	38	15	60	41	32	40	.	60	46	.
8	70	41	42	53	42	75	.	50	.	.
9	56	29	48	52	36	60	.	50	49	.
10	32,6	15,26	52	51	46	.	.	34	.	.
11	63,6	28,18	55	50	41	66	.	55	58	.
12	51,8	27,8	46,4	43	33	53	.	53	49	29
13	57,1	29,5	47	44	31	.	.	54	52	.
14	50	.	35	.	.	46	24	54	43	25
15	78	47	51	54	30	93	71	24	59	45
16	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
17	78	35	52	54	34	54	.	51	54	.
18	79	45	51	51	45	54,5	21,6	60	49	.
19	57	32,7	44	47	26	74,5	39	38	45	29
20	68	44	35	52	38	69	46	33	48	37
21	93	.	31	59	.	89	.	48	58	.
22	.	.	40	48	.	130	.	36	65	.
23	60	32	50	52	.	64,5	.	62	52	.
24	50	.	60	.	.	49	.	66	49	.
25	40	22	48	51	.	66	.	53	55	.
26	56	.	55	45	.	58	.	61	46	.
27	68	37	43	50	.	.	.	.	.	.

28	70	.	46	49	.	106	.	40	62	49
29	75	.	44	51	.	112	63	43	59	.
30	55	.	45	47	.	50	22	56	45	30
31	52	17	66	46	40	53	18	65	41	.
32	66	34	48	46	31	60	30	59	50	34
33	68	.	30	52	.	92	.	38	60	50
34	62	38	38	48	.	177	117	33	58	47

**Tabla 3:** volúmenes y diámetros ventriculares izquierdos de los pacientes que integran el estudio. Las columnas de la izquierda hacen referencia a los valores basales en las primeras 72 horas desde el IAM, mientras que a la derecha se recogen los valores entre los 6-12 meses desde el cuadro. Las celdas que se resaltan con sombreado gris hacen referencia a los pacientes que desarrollaron remodelado adverso (>20%VTDVI). *P:* paciente. *VTDi:* volumen telediastólico ventrículo izquierdo indexado. *VTSi:* volumen telesistólico ventrículo izquierdo indexado. *DTD:* diámetro telediastólico ventrículo izquierdo. *DTS:* diámetro telesistólico ventrículo izquierdo. *FEVI:* fracción de eyección de ventrículo izquierdo método de discos biplano. *Bas:* basal. *cc/m2:* centímetros cúbico por metro cuadrado. *mm:* milímetros.

En la gran mayoría de los casos la presencia de remodelado ventricular pudo valorarse mediante el cálculo de volúmenes ventriculares (figura 9), aunque en 2 pacientes debido a la escasa ventana acústica se tomaron de referencia los diámetros ventriculares en el plano para-esternal eje largo (estos 2 no mostraron criterios de remodelado por resonancia). Puede apreciarse la ausencia de datos en los pacientes 6 y 16 debido a que fallecieron en las primeras 72 horas y no se les pudo realizar estudio ecocardiográfico reglado, así como al paciente 27 no fue posible realizarle valoración a los 6 meses porque falleció a los 2 meses del IAM.



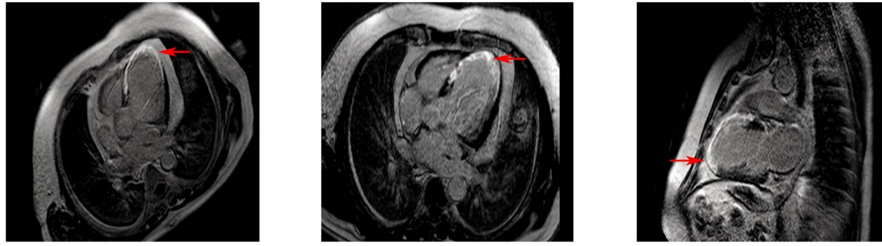
**Figura 9:** valoración ecocardiográfica. Imágenes en eje apical 4C tras un IAM y a los 6 meses, donde puede observarse la presencia de un remodelado ventricular adverso.

La valoración del remodelado ventricular por resonancia magnética se recoge en la tabla 4.

P	VTDi (cc/m <sup>2</sup> )	VTSi (cc/m <sup>2</sup> ) _index _VI_1m	FEVI (%)	STIR (%)	RTG (%)	VTDi 6m (cc/m <sup>2</sup> )	VTSi 6m (cc/m <sup>2</sup> )	FEVI 6m (%)	STIR 6m (%)	RTG 6m (%)
1	71	41	41,4	27	44	53	26,8	49,5	0	44
2	76,8	48,1	37	27	33	97,4	57	41	11	33
3	56	35	37,8	38	38	78	49	38	38	38
4	109,1	48,9	55	50	50	102	46	55	50	50
5	60,4	19	68,4	27	27	60	19	68	27	27
7	72,1	16,3	77,4	5	0	61	20	67,5	0	0
8	79,9	39,9	51,3	27	27	82	37	54	27	27
9	78	42	46,3	0	22	62	35	48	0	22
10	96,9	66,9	31	44	44	85	50	50	44	44
13	77,8	34,7	45,5	11	22	87,7	58	34	0	33
14	77	32	57,4	27	38	60	20	69	27	38
15	93,2	55,2	41	11	27	115	77	33	27	27
18	89	41	53	11	22	97	39,8	58	0	16

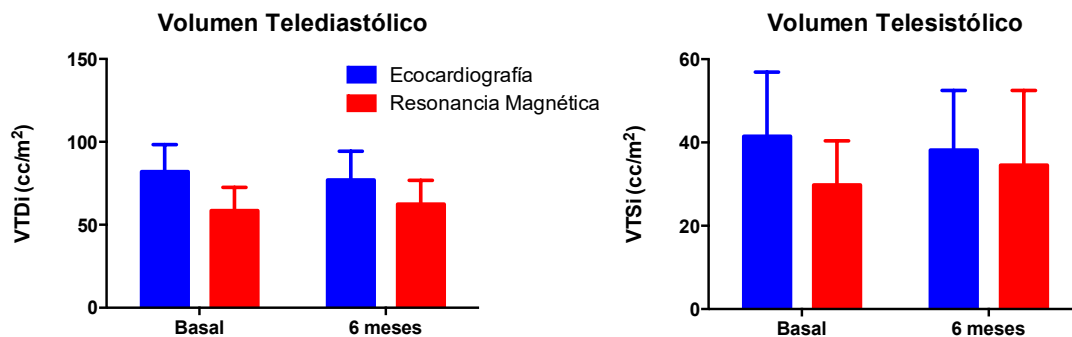
**Tabla 4:** cuantificación de los volúmenes y diámetros ventriculares izquierdos de los pacientes por CardioRMN en el primer mes desde el IAM y a los 6 meses del mismo. Se recogen datos de la presencia de edema miocárdico valorado en las secuencias de sangre negra potenciadas en T2 (secuencias STIR) en el mismo intervalo de tiempo. El % hace referencia al porcentaje de segmentos afectados en relación al total. RTG (realce tardío de gadolinio) hace referencia al depósito de este contraste paramagnético en el miocardio, indicativo de fibrosis y/o cicatriz). El % hace referencia al porcentaje de segmentos afectados en relación al total. Las celdas que se resaltan con sombreado gris hacen referencia a los pacientes con criterios de remodelado adverso. *P:* paciente. *VTDi:* volumen telediastólico ventrículo izquierdo indexado. *VTSi:* volumen telesistólico ventrículo izquierdo indexado. *FEVI:* fracción de eyección de ventrículo izquierdo método de discos biplano. *Bas:* basal. *cc/m2:* centímetros cúbico por metro cuadrado. *mm:* milímetros.

La CardioRMN permite valorar los volúmenes ventriculares de forma más exacta, siendo considerada la prueba “gold standard” para ello. Sin embargo la limitada disponibilidad y la escasa tolerabilidad por parte de algunas pacientes motivan que en muchas ocasiones no pueda utilizarse de forma rutinaria. La mayor resolución espacial, permite identificar características especiales del miocardio de pacientes que presentan un SCACEST como es la detección de edema miocárdico, a su vez correlacionado con la inflamación del proceso isquémico. Para la detección del edema se utilizaron secuencias de sangre negra potenciadas en T2 del tipo STIR (*short T1 Inversion Recovery*), adquiriendo imágenes de eje corto, paraesternal eje largo y 4 y 2 cámaras en mesodiástole en las mismas proyecciones que los cines (figura 10). La presencia de realce tardío de gadolinio se valoró 10 minutos tras la administración de este contraste paramagnético, adquiriéndose imágenes de inversión-recuperación potenciadas en T1 en los planos mencionados anteriormente, ajustándose el tiempo de inversión entre 200 y 400ms para conseguir imágenes de miocardio negro.



**Figura 10:** Imágenes de resonancia magnética. Las flechas indican la presencia de realce tardío de gadolinio a nivel anteroseptal, septoapical, ápex y lateroapical, segmentos irrigados por la ADA. Estos hallazgos sugieren la presencia de un remodelado ventricular adverso tras un infarto transmural de localización anterior. ADA: *arteria descendente anterior*.

La valoración del remodelado adverso del ventrículo izquierdo de los pacientes que integran nuestro estudio fue concordante independientemente del tipo de prueba de imagen que empleamos, según se recoge en la figura 11. Puede apreciarse como se correlacionan los resultados y no modifica los criterios que utilizamos para clasificar a los pacientes en función del desarrollo de remodelado ventricular. Es por ello que teniendo en cuenta las dificultades técnicas que nos encontramos para la realización de CardioRMN, decidimos valorar exclusivamente por ecocardiograma a la segunda mitad de los pacientes incluidos en el estudio.

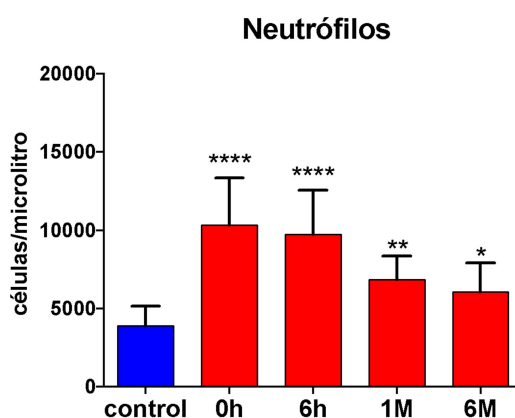


**Figura 11:** correlación de los VTDi (volumen telediastólico indexado) y VTSi (volumen telesistólico indexado) por ecocardiograma (azul) y resonancia magnética (rojo) en

situación basal (<72horas tras el IAM) y a los 6-12 meses desde el mismo. Estos datos hacen referencia a los primeros 18 pacientes consecutivos incluidos en el estudio.

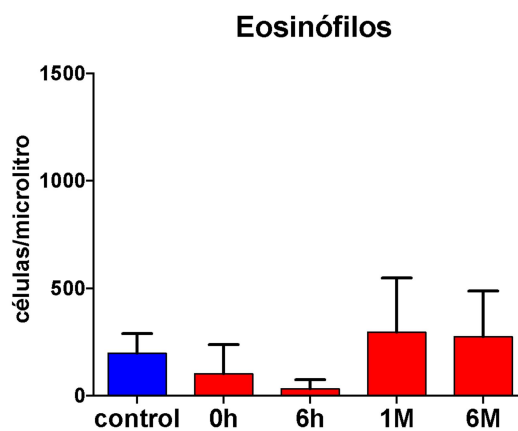
### **Medida de poblaciones inflamatorias en la sangre de los pacientes incluidos en el estudio**

El análisis de las muestras de sangre obtenidas durante las distintas fases del estudio se llevó a cabo de forma sistemática dentro del protocolo mencionado con anterioridad. Los primeros resultados interesantes que se deducen del análisis molecular se encuentran en el recuento de neutrófilos (figura 12). Se muestra como el número de neutrófilos es superior en el momento del infarto (momento 0h o antes del intervencionismo) y va decreciendo progresivamente. El grupo control hace referencia al nivel de neutrófilos correspondiente a un grupo de pacientes a los que se le realizó una coronariografía dentro de un estudio por dolor torácico, sin que se cumpla criterios de IAM, ni se objetivara lesiones coronarias. Puede apreciarse como existe significación estadística ( $p < 0.05$ ) en cualquiera de las fases de evaluación, sobre todo en el momento 0 y al mes del episodio.



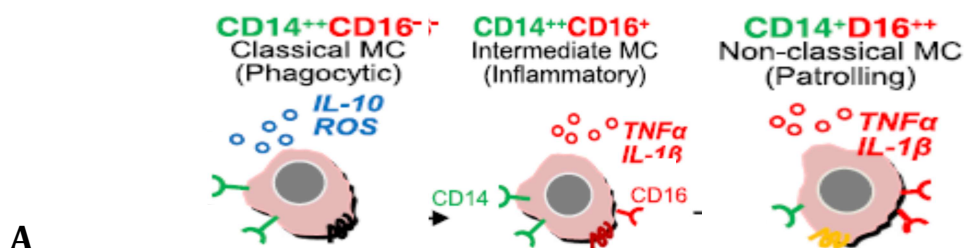
**Figura 12.** Nivel de neutrófilos en sangre periférica en los distintos tiempos analizados en el estudio donde se comparan con una población control (barra azul). Los \* indican el grado de significación estadística.

Además se midió el nivel de otra población granulocítica, los eosinófilos. Esta población que forma parte de la inmunidad innata no participa en la inflamación aguda que se produce durante un SCACEST y posterior ACTP. Este tipo celular de granulocito interviene mayoritariamente en la inflamación causada por parásitos <sup>109, 110</sup>. Se comprobó que el nivel en sangre de este tipo celular no es estadísticamente significativo entre sujetos sanos y los que han sufrido un SCACEST (Figura 13).

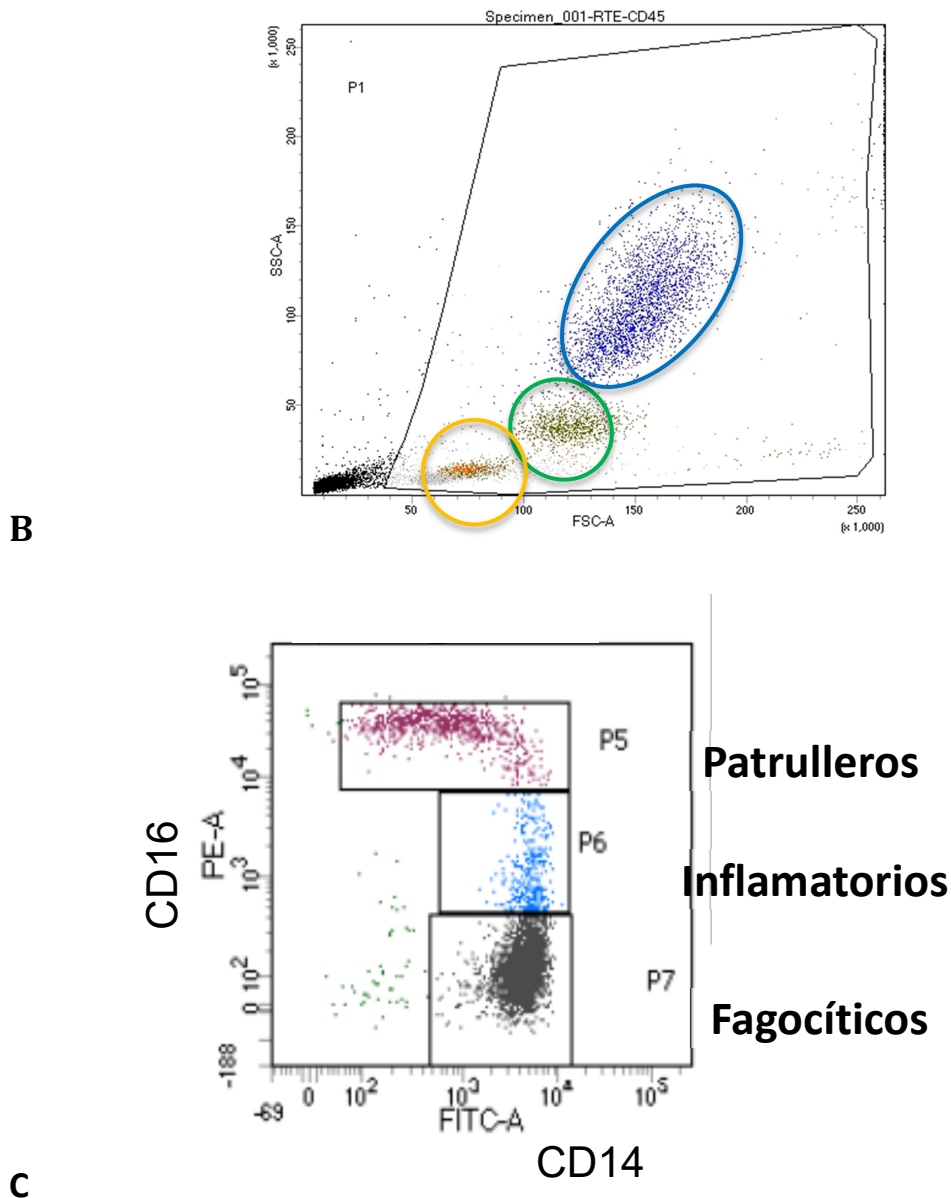


**Figura 13.** Número total de eosinófilos en sangre periférica en los distintos tiempos analizados en el estudio donde se comparan con una población control de sujetos (barra azul).

Con la ayuda del citómetro de flujo se consiguió separar y analizar tres tipos de monocitos: los clásicos o fagocíticos, los no clásicos o *patrolling* y los intermedios o inflamatorios (figura 14 A):





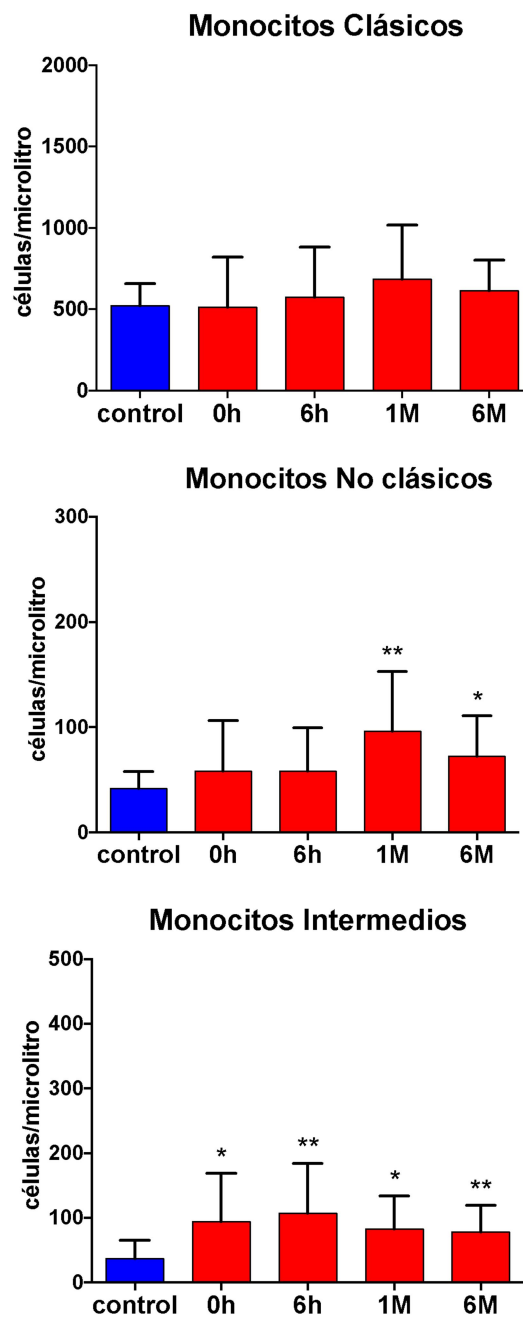


**Figura 14.** Subtipos de monocitos circulantes en humanos. **A.** Esquema que representa las tres principales subpoblaciones de monocitos: clásicos o fagocíticos, los no clásicos o patrulleros y los intermediarios o inflamatorios. **B.** Plot de citometría de flujo donde se comparan las poblaciones atendiendo a su complejidad y tamaño, SSC-A y FSC-A. Se indica con un círculo verde las poblaciones de monocitos. **C.** Plot de citometría donde se observan las tres poblaciones de monocitos en función de la expresión de los receptores CD14 y CD16.

En la figura 14B, se muestra un *plot* de citometría en el que se representan y analizan las poblaciones de células nucleadas de la sangre periférica de humanos por tamaño y complejidad de las poblaciones. Se señala con una elipse azul la

población de granulocitos, neutrófilos y eosinófilos, células más grandes y complejas. Con una elipse verde se delimita la población de monocitos, células más pequeñas y menos complejas. Por último con una elipse naranja se indican las poblaciones de linfocitos las poblaciones celulares más pequeñas.

El recuento de estas subpoblaciones de monocitos también fueron analizadas en los distintos momentos del estudio y comparadas con un grupo control (figura 15).

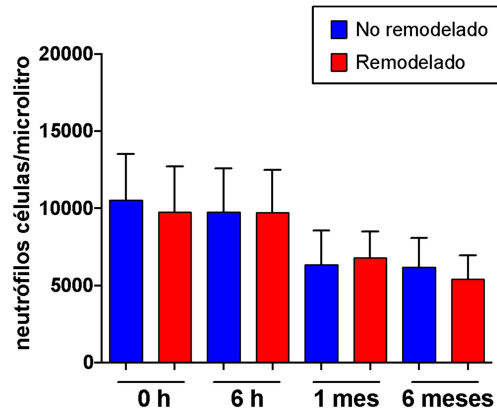


**Figura 15:** diagrama de barras que muestra el recuento de monocitos clásicos (diagrama superior), monocitos no clásicos (segundo diagrama) y monocitos intermediarios (diagrama inferior). Se comparan con una serie de controles (barra azul).

Los resultados de estos diagramas muestran como la única subpoblación de monocitos cuyos niveles en comparación con el grupo control son estadísticamente diferentes, son los inflamatorios o intermediarios. Este grupo de neutrófilos alcanzan unas concentraciones más elevadas en sangre en las primeras 6 horas desde el intervencionismo coronario ( $p < 0.05$ ). Posteriormente, durante el seguimiento a 1 y 6 meses se mantienen los niveles altos ( $p < 0.005$ ). Las concentraciones de los monocitos clásicos alcanzan unos niveles que no distan de los controles, mientras que en el caso de los monocitos no clásicos (también inflamatorios), el recuento más elevado se alcanza durante el seguimiento al mes y a los 6 meses, con un nivel de significación estadística  $p < 0.005$  y  $< 0.05$  respectivamente.

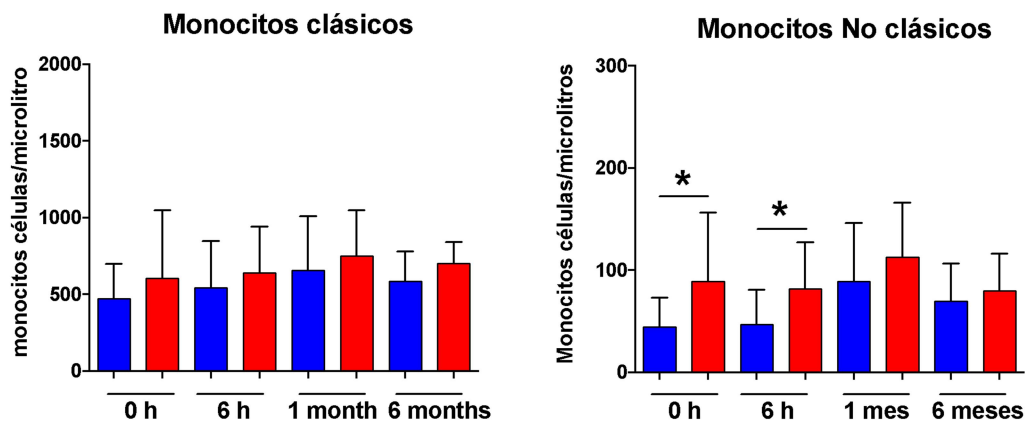
### **Correlación entre los niveles de poblaciones inflamatorias en sangre con el remodelado adverso de los pacientes.**

La asociación entre el recuento de neutrófilos y el desarrollo de un remodelado ventricular adverso en los distintos periodos evaluados se representa en la figura 16:

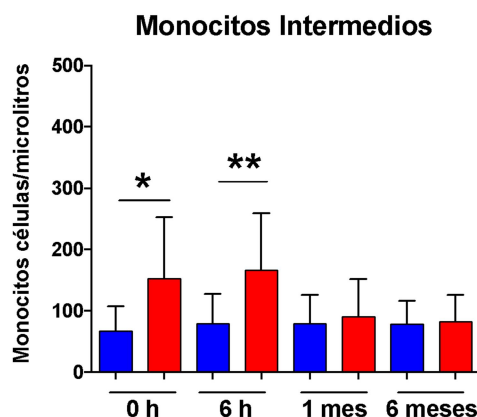


**Figura 16:** recuento de neutrófilos en función del desarrollo de remodelado ventricular adverso. Las barras azules indican los que no remodelan. Los pacientes que remodelan se representan en las barras rojas.

De manera global, en el momento 0, existe un mayor recuento de neutrófilos en aquellos pacientes que no acaban remodelando, sin que exista significación estadística. Sin embargo esta tendencia se invierte en la determinación de las 6 horas y en el resto del seguimiento, no existiendo aparentemente una asociación lógica. A pesar de ello, si se desglosa el recuento de las subpoblaciones de monocitos, existe una coincidencia en que en las primeras horas del IAM, el recuento de monocitos clásicos, no clásicos e intermediarios es mayor en aquellos que acabaran remodelando el ventrículo (figura 17 y 18):



**Figura 17:** recuento de monocitos clásicos y no clásicos en función del remodelado ventricular (barras azules no remodelan; barras rojas: remodelan). \* indican el grado de significación estadística.

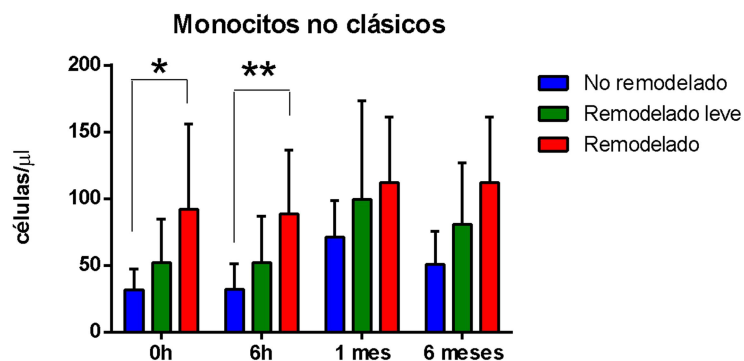


**Figura 18:** recuento de monocitos intermedios en función del remodelado ventricular adverso. Barras azules: no remodelan. Barras Rojas: remodelan. \* indica grado de significación estadística.

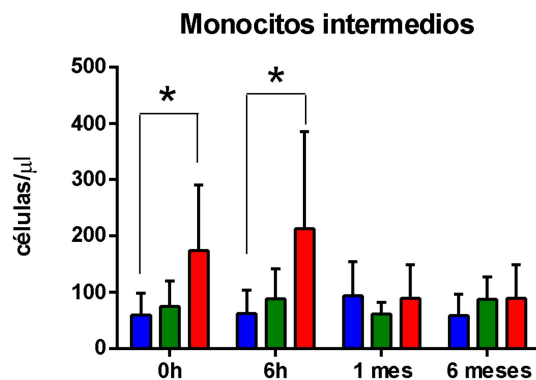
Los monocitos intermedios (CD14++CD16+) son la subpoblación de monocitos que presentan mayor concentración en las primeras 6 horas desde la angioplastia en aquellos pacientes que posteriormente desarrollan remodelado ventricular adverso ( $p < 0.05$ ). Los monocitos no clásicos tiene un comportamiento similar, aunque con recuentos más bajos.

La activación preferente de los monocitos inflamatorios (no clásicos e intermedios) en las primeras 6 horas desde el intervencionismo coronario en aquellos pacientes que desarrollan un remodelado ventricular adverso, no parece que sea tan notable en aquellos pacientes que no llegan a alcanzar un incremento del VTDVI  $> 20\%$  y que hemos definido como *mild range left ventricular remodeling* o “remodeladores leves”. La figura 19 representa la distribución de los tres tipos de monocitos reclasificando a los pacientes en 3 grupos teniendo en cuenta si

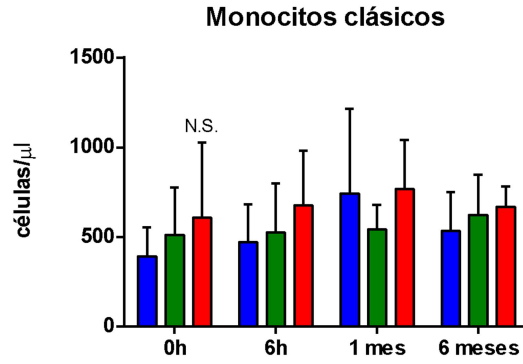
desarrollan este remodelado ligero. Puede observarse como se mantiene la significación estadística entre el grupo de los monocitos no clásicos (figura 19A) e intermedios (figura 19B) de los pacientes que presentan un remodelado adverso en relación a los que no remodelan. Sin embargo, si se compara el grupo de los pacientes que desarrollan un remodelado leve con lo que no remodelan, la activación de monocitos no clásicos es mayor en el primero en cualquiera de los momentos del estudio. Así mismo, son las concentraciones de monocitos no clásicos de los *mild range remodeling* al mes del IAM cuando alcanzan mayor similitud con respecto a los pacientes que desarrollan un remodelado definido. Esto no se observa ni en las concentraciones de monocitos clásicos como en los intermedios, existiendo a partir del mes unos valores discretamente inferiores de ambos en el grupo de los *mild range remodeling*.



A



B

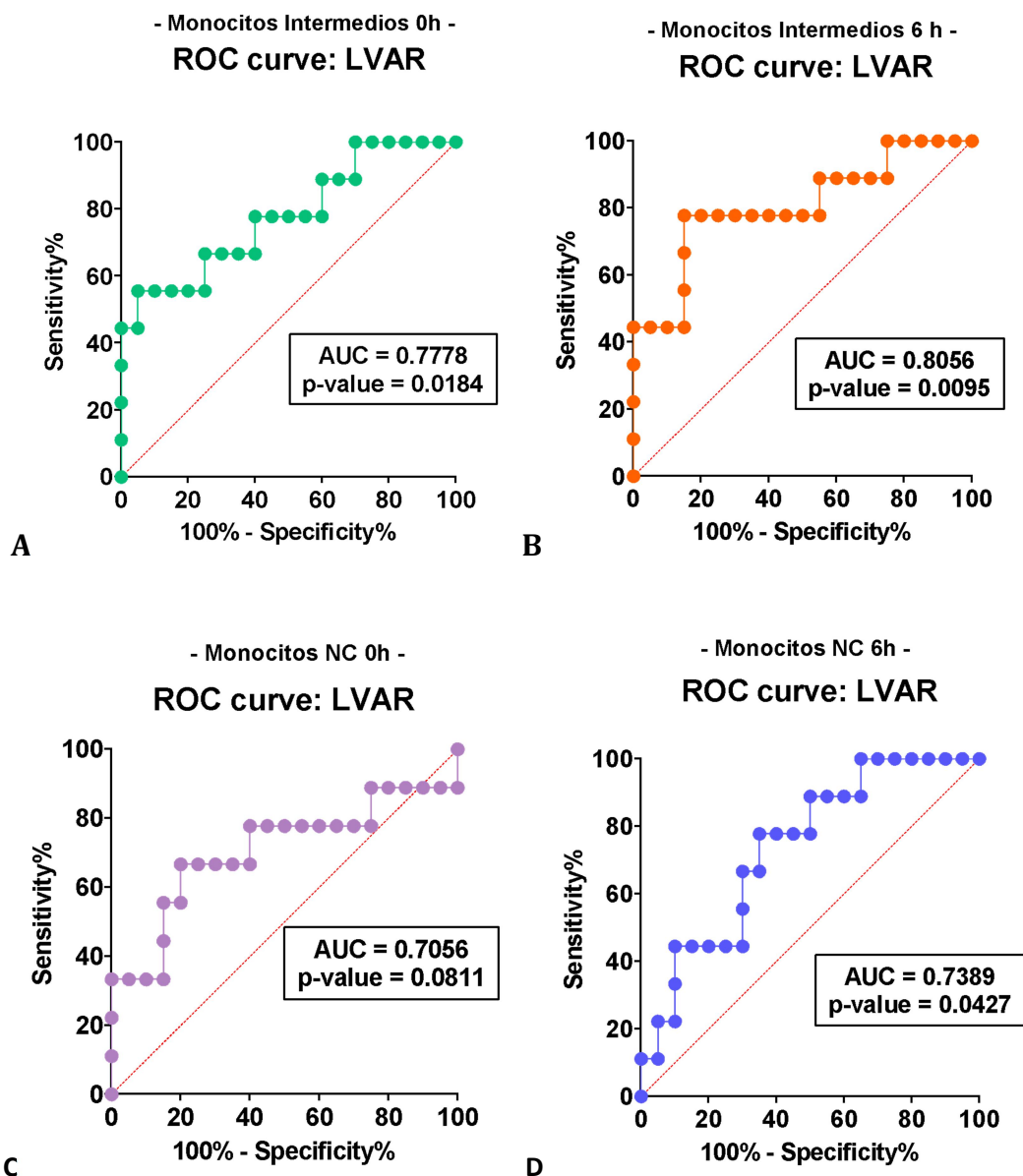


C

**Figura 19:** recuento de monocitos clásicos y no clásicos en función del remodelado ventricular (barras azules no remodelan; barras verdes remodelado leve o *mild range remodeling*; barras rojas remodelan). A: distribución de los monocitos no clásicos. B: distribución de los monocitos intermedios. C: distribución de los monocitos clásicos. \* indican el grado de significación estadística. N.S.: no significación estadística

## Curvas ROC de Sensibilidad y especificidad de las subpoblaciones de monocitos intermedios y no clásicos.

La sensibilidad y especificidad de estos posibles marcadores (monocitos intermedios y no clásicos) para predecir el desarrollado de remodelado ventricular se expresa en la figura 20:



**Figura 20:** Curvas ROC entre monocitos no clásicos e intermedios. Sensibilidad 77%. Especificidad 85%.



Dado que los valores de la curva ROC están entre 0.75-0.9, el test es válido y por tanto los resultados obtenidos en este estudio no se deben al azar. Puede observarse como los valores alcanzan mayor significación estadística en el grupo de los monocitos intermedios.

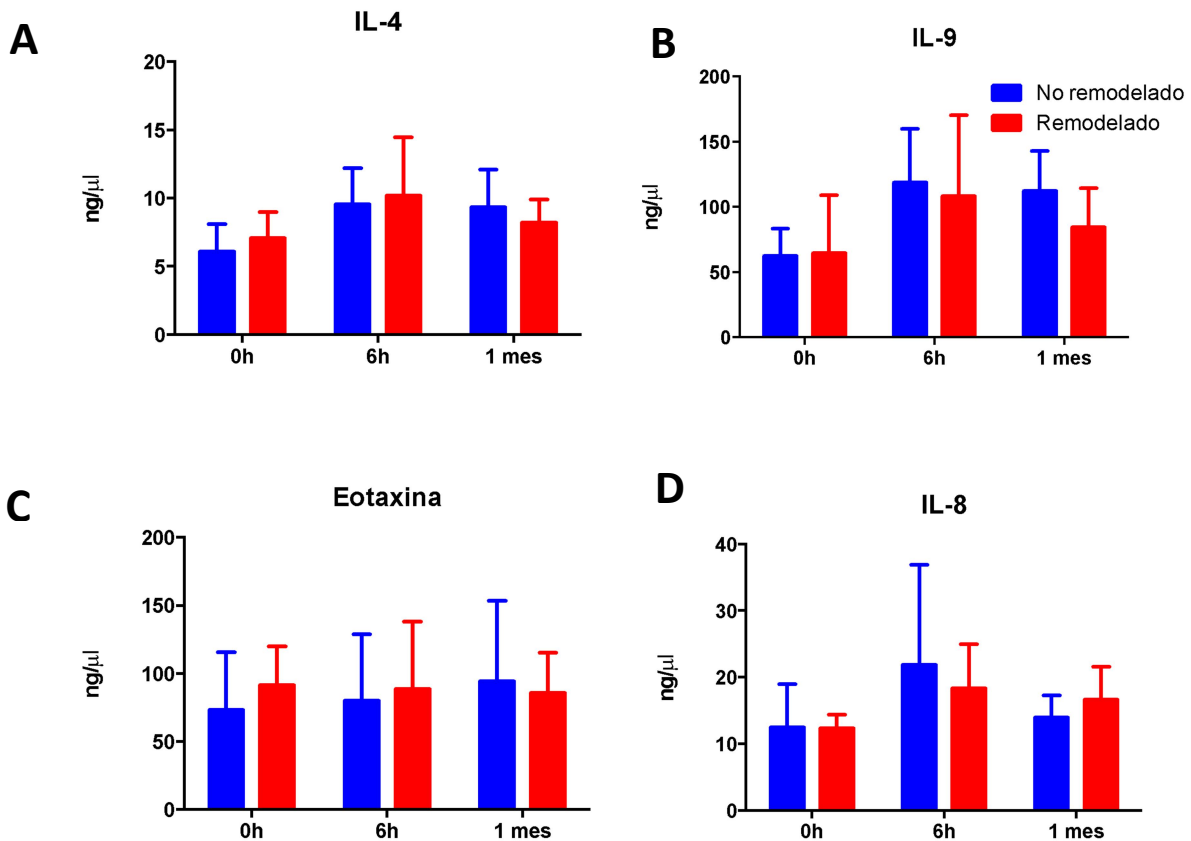
El punto de corte de los niveles de monocitos intermedios a las 6 horas desde la angioplastia primaria, teniendo en cuenta la sensibilidad y especificidad según la curva ROC se recoge en la tabla 5. La determinación de una concentración de >119,7 monocitos intermedios/microlitro es la que mejor relaciona sensibilidad y especificidad, y por tanto establecería un mejor valor predictivo.

Monocitos intermedios/microlitro	Sensibilidad%	95% CI	Especificidad%	95% CI2
> 25.43	100	70.09% to 100.0%	5	0.2565% to 23.61%
> 27.90	100	70.09% to 100.0%	10	1.777% to 30.10%
> 29.86	100	70.09% to 100.0%	15	5.237% to 36.04%
> 31.13	100	70.09% to 100.0%	20	8.066% to 41.60%
> 33.08	100	70.09% to 100.0%	25	11.19% to 46.87%
> 38.14	88,89	56.50% to 99.43%	25	11.19% to 46.87%
> 44.42	88,89	56.50% to 99.43%	30	14.55% to 51.90%
> 52.15	88,89	56.50% to 99.43%	35	18.12% to 56.71%
> 58.34	88,89	56.50% to 99.43%	40	21.88% to 61.34%
> 64.70	88,89	56.50% to 99.43%	45	25.82% to 65.79%
> 70.70	77,78	45.26% to 96.05%	45	25.82% to 65.79%
> 74.93	77,78	45.26% to 96.05%	50	29.93% to 70.07%
> 78.85	77,78	45.26% to 96.05%	55	34.21% to 74.18%
> 82.72	77,78	45.26% to 96.05%	60	38.66% to 78.12%
> 90.72	77,78	45.26% to 96.05%	65	43.29% to 81.88%
> 100.5	77,78	45.26% to 96.05%	70	48.10% to 85.45%
> 109.5	77,78	45.26% to 96.05%	75	53.13% to 88.81%
> 114.4	77,78	45.26% to 96.05%	80	58.40% to 91.93%
> 119.7	77,78	45.26% to 96.05%	85	63.96% to 94.76%
> 127.6	66,67	35.42% to 87.94%	85	63.96% to 94.76%
> 132.9	55,56	26.67% to 81.12%	85	63.96% to 94.76%
> 138.7	44,44	18.88% to 73.33%	85	63.96% to 94.76%
> 145.1	44,44	18.88% to 73.33%	90	69.90% to 98.22%
> 175.9	44,44	18.88% to 73.33%	95	76.39% to 99.74%
> 210.0	44,44	18.88% to 73.33%	100	83.89% to 100.0%
> 218.6	33,33	12.06% to 64.58%	100	83.89% to 100.0%
> 225.1	22,22	3.948% to 54.74%	100	83.89% to 100.0%
> 282.3	11,11	0.5699% to 43.50%	100	83.89% to 100.0%

**Tabla 5:** relación sensibilidad/especificidad con los valores de monocitos intermedios a las 6 horas del infarto. El cuadro rojo representa el punto de corte que mejor relaciona sensibilidad/especificidad. IC: intervalo de confianza.

## Medida de citoquinas inflamatorias circulantes en los pacientes con SCACEST y posterior ACTP.

Además de las poblaciones inflamatorias, en algunos pacientes de los incluidos en el estudio se analizaron citoquinas inflamatorias circulantes en el suero. Esto se llevó a cabo mediante la técnica de ELISA. Se analizó el nivel de 27 citoquinas inflamatorias IL-1  $\beta$ , IL-1ra, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, IP-10, MCP-1, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , PDGF-B, RANTES, TNF- $\alpha$ , VEGF, FGF basic, Eotaxina, G-CSF, GM-CSF y IFN- $\gamma$ .

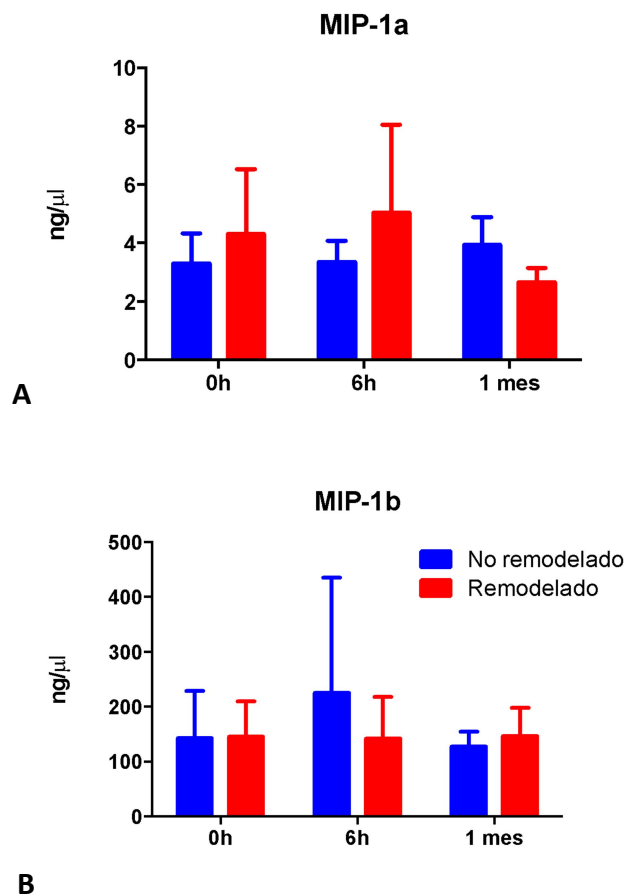


**Figura 21.** Nivel de las citoquinas IL-4, IL-9, Eotaxina e IL-8 en el suero de pacientes con SCACEST antes y después de la ACTP y tras un mes del evento isquémico.

Algunas de estas citoquinas fueron indetectables en el suero, como la IL-2, IL-5, IL-6, IL-7, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, MCP-1. Se detectaron y cuantificaron 18 citoquinas en 13 pacientes a las 0h, antes de la apertura de la arteria, a las 6-12h después de la ACTP y al mes del evento isquémico. Como en apartados anteriores los pacientes se clasificaron en dos grupos dependiendo del grado de remodelado adverso analizado mediante ecocardiografía a los 6 meses del SCACEST. Primero, se encontró que el nivel de citoquinas secretadas por los linfocitos (células de la inmunidad específica) como la IL-4 y la IL-9, no cambiaba entre los pacientes que no remodelaron y los que sí lo hicieron en ninguno de los tiempo analizados, 0, 6h y un mes (Figura 21A y B). De igual modo no se pudo detectar IL-2, IL-5, secretadas por los linfocitos en el suero de los pacientes. En el mismo sentido el nivel de la citoquina eotaxina, proteína secretada por los eosinófilos no cambia entre los grupos de pacientes (figura 21C). Esta medida apoya el resultado que se representa en la figura 13, donde se muestra que el nivel de eosinófilos no se correlaciona con el remodelado adverso en ninguno de los tiempos analizados. Por otro parte se observó que el nivel de la IL-8, que es una citoquina pro-inflamatoria secretada por células endoteliales y fibroblastos no cambiaba <sup>111</sup>, indicando por una parte que en todos los pacientes se produce una inflamación por igual debido al evento isquémico pero que esta interleucina no se puede correlacionar con el remodelado adverso del ventrículo. Además esta citoquina es un potente quimioatrayente de neutrófilos <sup>112</sup>. Este resultado concuerda con el mostrado en la

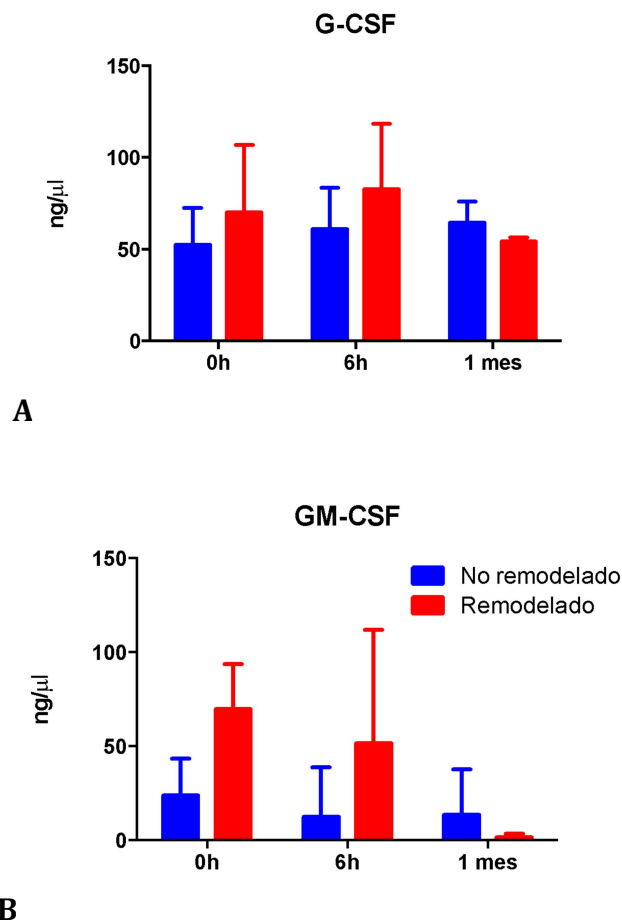
figura 16, el nivel de neutrófilos no se correlaciona con el remodelado adverso del ventrículo.

Seguidamente se analizó el nivel de dos citoquinas inflamatorias secretadas mayoritariamente por macrófagos, la MIP-1alpha y MIP-1beta. Como se observa en la figura 22, la concentración de ambas citoquinas en la sangre periférica no cambia entre los distintos grupos de pacientes. Esto puede deberse a que estas proteínas son secretadas por los macrófagos cuando estos se estimulan con endotoxinas bacterianas <sup>113</sup>.



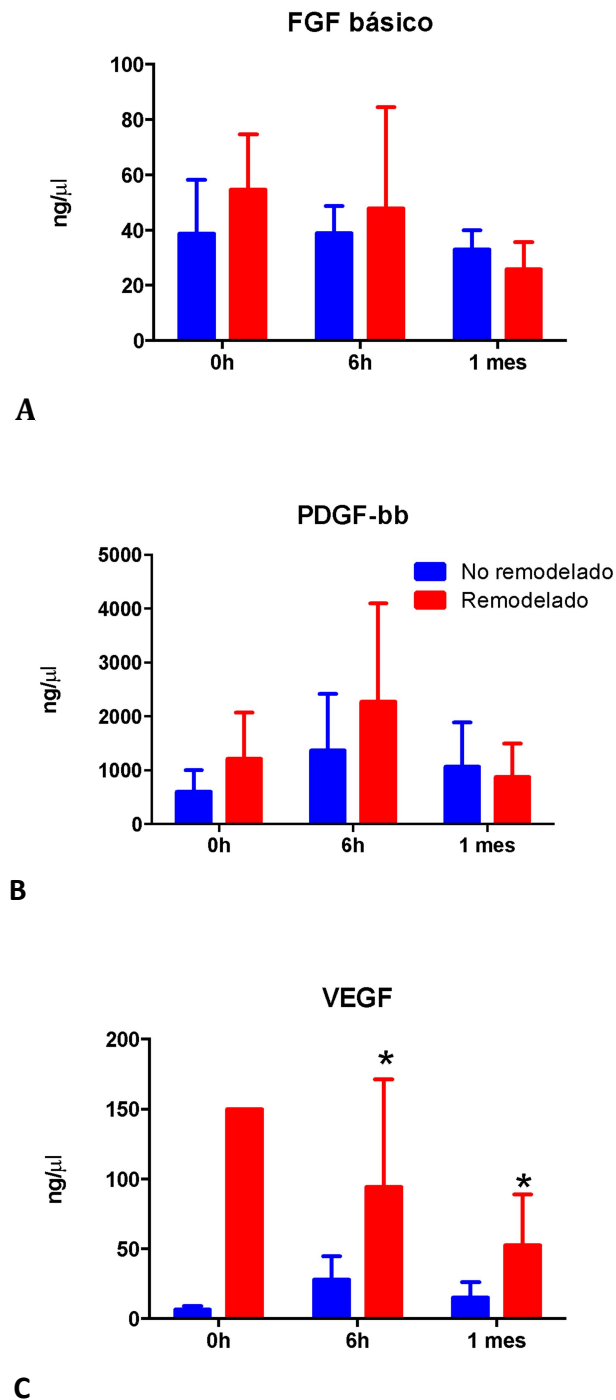
**Figura 22.** Nivel de las citoquinas MIP-1alpha y MIP-1beta en el suero de pacientes que han sufrido un SCACEST. El nivel de las citoquinas se midió a las 0h, antes de la apertura de la arteria, a las 6-12h y al mes del evento isquémico. **A.** Concentración en suero de MIP-1a. **B.** Concentración en suero de MIP-1b.

También se midieron citoquinas como la G-CSF (*granulocyte- colony forming factor*) y la GM-CSF (*Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor*) que pertenecen a una familia de glucoproteínas que se consideran pro-inflamatorias, ya que son factores que estimulan la producción de células inflamatorias como los granulocitos y monocitos, modulando la hematopoyesis a nivel de médula ósea <sup>114</sup>. Mientras que el nivel de G-CSF no cambió entre los pacientes que no remodelaron comparado con los que sí lo hicieron, el nivel de GM-CSF en la sangre de pacientes que remodelaron es mayor a las 0 y 6 horas después del evento isquémico comparado con los pacientes que no sufrieron remodelado adverso (figura 23). Además este efecto parece ser agudo ya que al mes no existen diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos de pacientes.



**Figura 22:** Nivel de secreción de factores estimulantes de colonias en el suero de pacientes que han sufrido un SCACEST. El nivel de las citoquinas se midió a las 0h, antes de la apertura de la arteria, a las 6h y al mes del evento isquémico. **A.** Concentración en suero de G-CSF. **B.** Concentración en suero de GM-CSF.

Otro grupo de citoquinas que se midieron en el suero de estos pacientes fueron factores tisulares secretados por las células del miocardio en respuesta a la inflamación, o también llamados factores de crecimiento, como el PDGF-bb (*platelet derived growth factor*), el FGF-básico (*basic Fibroblast Growth Factor*) y el VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) (Figura 24) <sup>67, 115, 116</sup>. Estos factores estimulan procesos muy importantes para el remodelado adverso del ventrículo como la angiogénesis y la fibrosis. El FGF básico, es un factor de crecimiento de fibroblastos con una gran actividad mitogénica para muchos tipos celulares implicado en procesos biológicos tan diferentes como en el desarrollo embrionario, reparación de tejidos, procesos tumorales y angiogénesis. Se observó un aumento del nivel de esta proteína en sangre en los pacientes que remodelaron comparado con los que no remodelaron pero no es estadísticamente diferente (Figura 24A). También se midió el nivel de PDGF-bb otro potente factor de crecimiento implicado en angiogénesis y se observó que había una tendencia al alza en el nivel de esta proteína en el suero de pacientes que sufrieron un posterior remodelado adverso del ventrículo (Figura 24B). Por último se midió el nivel en el suero de estos pacientes del VEGF, el factor más potente conocido hasta la fecha estimulante de procesos angiogénicos. El nivel de esta citoquina en condiciones normales es muy bajo o casi indetectable en sangre <sup>116</sup>, pero en los pacientes que sufrieron remodelado del ventrículo a las 0 y 6 horas, el nivel detectado fue mayor a todos los tiempos analizados incluso un mes después del evento isquémico (Figura 24C), siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

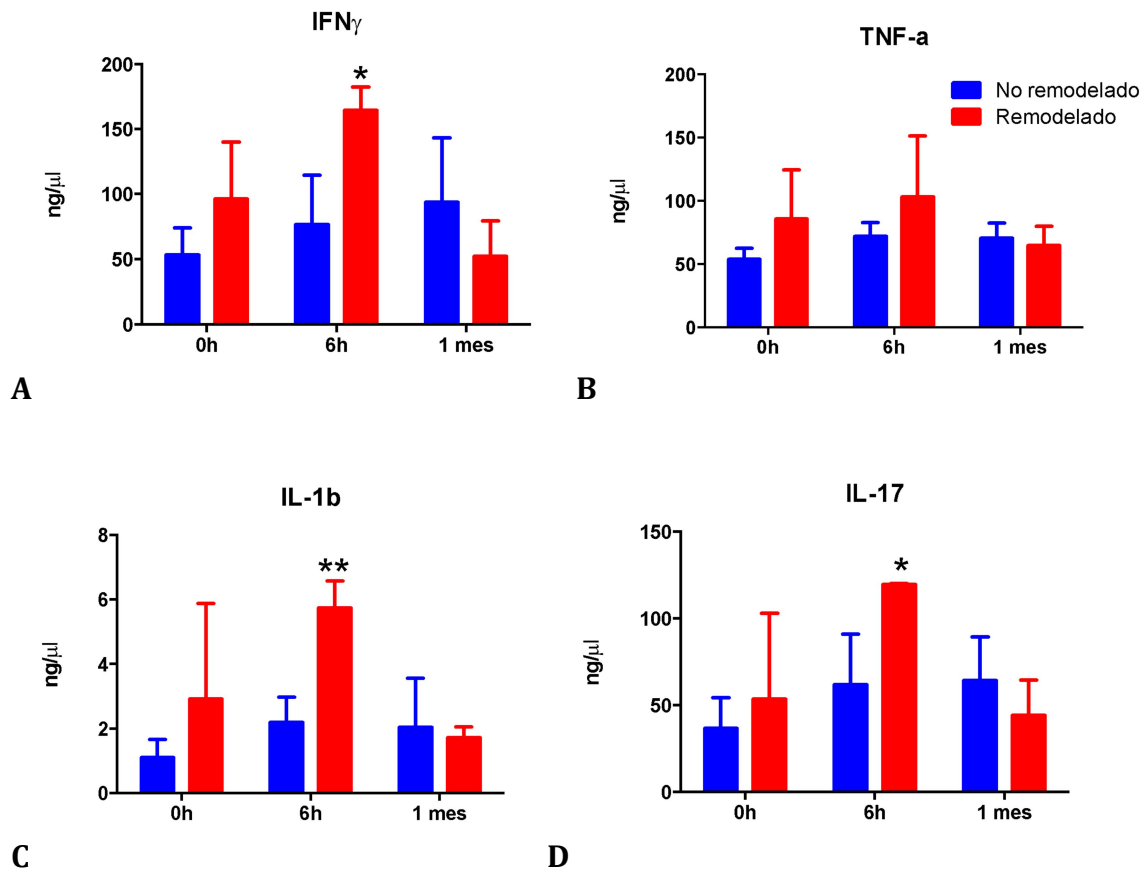


**Figura 24.** Nivel de secreción de factores de crecimiento en el suero de pacientes que han sufrido un SCACEST. El nivel de las citoquinas se midió a las 0h, antes de la apertura de la arteria, a las 6-12h y al mes del evento isquémico. **A.** concentración en suero de FGF básico. **B.** concentración en suero de PDGF-bb. **C.** concentración en suero de VEGF.

Por último se midieron varias citoquinas pro-inflamatorias como son el IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ , implicadas en procesos inflamatorios agudos como el que se produce

durante un SCACEST (Figura 25). Se encontró que el nivel de IFN- $\gamma$  era mayor en los pacientes que remodelaron a las 6-12 horas del evento isquémico comparado con el nivel encontrado en los pacientes que no sufrieron remodelado adverso (Figura 25A). Además estas diferencias fueron significativas a las 6 horas. La misma tendencia se encontró con el nivel de TNF- $\alpha$  (Figura 25B) aunque las diferencias no son significativas. Seguidamente se midió el nivel de la interleucina 1 beta (IL-1b), de las citoquinas más pro-inflamatorias, se detectó un mayor nivel en sangre de los pacientes que remodelaron (figura 25C), al igual que con IFN- $\gamma$ , las diferencias fueron significativas a las 6h del evento isquémico, indicando que el estado inflamatorio en estos pacientes en el momento que se produjo el evento era mayor que los pacientes que no remodelaron. De entre las citoquinas pro-inflamatorias más interesantes se midió el nivel de la IL-17 (figura 25D), implicada a su vez en la secreción de otras citoquinas pro-inflamatorias como la IL-1b y el TNF- $\alpha$  <sup>117</sup>. De esta manera pueden actuar como citoquinas atrayentes de otras células del sistema inmune, como monocitos y neutrófilos, hacia el lugar de la inflamación. Se observa que, al igual que en el caso del nivel de IFN- $\gamma$  e IL-1b, el nivel de IL-17 es mayor en los pacientes que remodelaron a las 6 horas y estas diferencias fueron estadísticamente significativas. Estos datos sugieren que los pacientes que sufrieron un remodelado adverso del ventrículo tienen en sangre un nivel mayor de citoquinas inflamatorias, tras producirse el evento isquémico, indicando que el estado inflamatorio en estos es mayor que en los pacientes que tras el evento isquémico no sufrieron un remodelado.





**Figura 25.** Nivel de secreción de citoquinas pro-inflamatorias en el suero de pacientes que han sufrido un SCACEST. El nivel de las citoquinas se midió a las 0h, antes de la apertura de la arteria, a las 6h y al mes del evento isquémico. **A.** concentración en suero de IFN $\gamma$ . **B.** concentración en suero de TNF $\alpha$ . **C.** concentración en suero de IL-1b. **D.** Concentración en suero de IL-17.

## **6. DISCUSIÓN**

El remodelado adverso del ventrículo izquierdo que se produce en las semanas posteriores a un infarto agudo de miocardio, plantea aun en la actualidad un verdadero reto de cara a la identificación de los posibles mecanismos y procesos que intervienen en su aparición. Existen diversos factores como la localización del infarto y el tiempo de isquemia hasta la apertura del vaso, que clásicamente se correlacionan con el desarrollo de remodelado. Respecto a la localización del infarto, los de localización anterior suelen desarrollar más cambios en la morfología del ventrículo izquierdo. En una serie de 62 pacientes con infarto <sup>118</sup>, el 53% correspondieron a infartos anteriores de los cuales remodelaron el 39% ( $p<0.05$ ), mientras el porcentaje del total de los que remodelaban fue del 32%. Otra serie de 49 pacientes <sup>119</sup>, desarrollaron remodelado un 34% del total; siendo el 52% de estos de localización anterior remodelando el 43% ( $p<0.01$ ) de los pacientes. En otro estudio, se seleccionaron a 42 pacientes, el 57% presentaban infartos de localización anterior, de los cuales hasta el 68% de estos remodelaron, sin embargo en este estudio la definición de remodelado ventricular fue considerada con criterios más laxos (incremento del volumen telediastólico a los 3 meses  $>10\%$  en relación al basal)<sup>120</sup>. Estos datos de remodelado se correlacionan con los obtenidos en otros trabajos que estudian exclusivamente los infartos de localización anterior, recogándose un porcentaje en torno al 38% <sup>121</sup>.

Nuestro trabajo recoge exclusivamente pacientes con infarto agudo de miocardio de localización anterior, encontrándose un porcentaje de pacientes que remodelan del 29% (9/30), algo más bajo de lo que se recoge en la literatura. En este sentido, cabe mencionar que la estrategia de reperfusión elegida en otros

estudios combinaron la fibrinólisis y la angioplastia primaria, mientras que nuestros pacientes sólo se sometieron a angioplastia primaria y con los tiempos de isquemia adecuados según se recoge dentro de las recomendaciones en las distintas guías de práctica clínica <sup>122</sup>. Este hecho podría justificar el menor número de personas que sufrieron remodelado adverso de nuestra serie. Con respecto a los tiempos de isquemia de nuestro estudio, hay que destacar que fueron superiores en los pacientes que desarrollaron remodelado adverso frente a lo que no (224 minutos vs 179 minutos, respectivamente,  $p=0,065$ ). Hay que destacar que estos tiempos hacen referencia al término considerado desde el inicio del dolor a la apertura del vaso, y no al que consideramos hoy como de referencia en el SCACEST y es el tiempo desde el contacto médico a la apertura del vaso.

El tipo de reperfusión precoz elegido como tratamiento del SCACEST puede adquirir importancia, a pesar de que no existen diferencias relevantes en cuanto al método de reperfusión seleccionado siempre y cuando se mantengan bajos los tiempos de isquemia, sin embargo, es preferible la angioplastia primaria si la apertura del vaso se lleva a cabo en menos de 120 minutos desde el diagnóstico. *Uslu et al* empleó un protocolo similar al que hemos desarrollado en este estudio, ya que se seleccionaron infartos anteriores reperfundidos a través de angioplastia primaria, por lo que supone una buena serie para establecer comparaciones <sup>123</sup>. Este trabajo resalta los aspectos positivos de una reperfusión precoz y su repercusión en el remodelado a dos meses, disminuyendo los volúmenes ventriculares, así como mejorando la función sistólica del ventrículo izquierdo.

Los primeros trabajos que evaluaron los cambios en la geometría ventricular acontecidos 2 semanas tras un infarto sometido a fibrinólisis, encontraron un

incremento significativo de los volúmenes telediastólicos (VTDVI) y volúmenes telesistólicos del ventrículo izquierdo (VTSVI) cuantificados a través de ventriculografía <sup>124</sup>. Se observó que existían cambios tanto en la zona infartada como en las regiones no infartadas, consistentes con una zona de expansión y adelgazamiento, e hipertrofia respectivamente. Se cuantificó un incremento del 20% en el VTDVI transcurridos 2 semanas desde el evento, estableciéndose este porcentaje como criterio de remodelado. A pesar de que el tamaño de la población estudiada en este trabajo era de tan solo 30 pacientes, de los cuales la mitad correspondían a infartos de localización anterior, ha servido de referencia para posteriores publicaciones de otros grupos que han sugerido el incremento del 20% del VTDVI para definir la presencia de remodelado adverso ventricular. En nuestra serie, al igual que en el resto, el aumento de los VTDVI fue estadísticamente significativo, así como el descenso de la función sistólica del ventrículo izquierdo (FEVI remodeladores vs no remodeladores 41% vs 54%,  $p=0,002$ ). Con respecto a los VTSVI, no obtuvimos diferencias, en contra de los que sugieren algunos trabajos, en los que una mejora o reducción de los VTSVI >10% a los 6 meses de seguimiento, establecía un mejor pronóstico <sup>125</sup>.

A lo largo de estos años, ha existido un interés creciente para establecer criterios que definan los cambios morfológicos del ventrículo izquierdo que se producen ante diversas injurias cardiacas. *Biere et al* realiza una revisión rigurosa recopilando los distintos estudios publicados entre 2010 y 2013 que cuantifican el remodelado ventricular en pacientes con miocardiopatía dilatada isquémica y en pacientes de etiología no isquémica sometidos a terapia de resincronización cardiaca. Este meta-análisis analizó 276 estudios de los cuales el 66% (175 estudios) valoraban el remodelado tras un IAM empleándose tanto resonancia

magnética (RMN) como ecocardiograma transtorácico para su cuantificación. Menos de la mitad de estos trabajos (42%) utilizaron un porcentaje predeterminado para definir remodelado adverso, de los cuales el punto de corte del 20% fue el más frecuentemente empleado <sup>126</sup>. Publicaciones más recientes confirman la ausencia de consenso en cuanto a elegir un umbral de remodelado, *Zaliaduonyte et al* <sup>119</sup> y *Li et al* <sup>118</sup> lo establecen por encima del 20%, mientras *Kumar et al* lo definen por encima del 15% <sup>120</sup>. Esto pone de manifiesto la falta de consenso que existe actualmente para establecer un punto de corte que pueda definir la presencia de remodelado ventricular y que acompañe a los cambios morfológicos de expansión de las zonas infartadas e hipertrofia de las no infartadas.

Nuestro trabajo rompe con este concepto “clásico” de catalogar como remodelado ventricular un determinado punto de corte como puede ser el 20%. Por encima de éste, está claramente recogido en la bibliografía expuesta anteriormente el peor pronóstico, desarrollo de insuficiencia cardiaca posterior y mortalidad cardiovascular en pacientes que lo superen y por tanto no creemos suponga discusión. Sin embargo, dado que tras un IAM se producen cambios morfológicos en la geometría ventricular, algunos pacientes verán incrementados los volúmenes ventriculares y cumplirán los criterios de remodelado, mientras que otros también dilatarán el ventrículo en un porcentaje inferior a este 20%, y su pronóstico y consecuencias no será similar a aquellos que mantengan o incluso reduzcan los volúmenes de referencia iniciales. Siguiendo esta premisa, *Rodriguez-Palomares et al* publica un interesante trabajo en el que estudia los aspectos y parámetros que influyen en el pronóstico de los pacientes que sufren un SCACEST sometidos a ACTP primaria <sup>127</sup>. Se incluyó a 374 pacientes de los cuales el 56%

fueron infartos de localización anterior, y se realizó un seguimiento amplio de 72,9±42,8 meses con el objetivo primario de identificar mortalidad cardiovascular, ingresos hospitalarios por insuficiencia cardiaca y presencia de arritmias ventriculares. Hasta un 13% de los pacientes se clasificaron en el grupo que presentaron eventos comparándose con el grupo de pacientes que no habían presentado eventos. Estos pacientes fueron sometidos a la semana del infarto a una CardioRMN y a los 6 meses se repitió en la mayoría de ellos. Lo relevante de este trabajo es que a pesar de incluir un número de pacientes elevados, no se obtuvo una correlación entre presencia de remodelado adverso ventricular (definido exclusivamente por incremento de VTDVI>15%) en el grupo de los pacientes con eventos (% cambio VTDVI en el grupo con eventos y sin eventos, 8,3 vs 3,4,  $p=0,224$ , respectivamente). Sin embargo la combinación del incremento del VTDVI y la disminución de la FEVI fue superior para predecir los eventos cardiovasculares según un modelo predictivo (estadístico C: 0,714; 95% IC: 0,661-0,766). En el mismo, se recoge 2 puntos de cortes que pudieran asociarse pronósticamente con los eventos y que serían un incremento del 12,5% del VTDVI y un descenso del 3% de la FEVI. La caída de la FEVI de los pacientes de nuestro estudio que remodelaron, sólo fue de un 1%, incrementándose significativamente en el grupo que no remodelaron. Consideramos que puede ser esta una teoría interesante de cara a confirmar que el pronóstico de los pacientes empeora con el tamaño del infarto, así como con la asociación de parámetros cuantificados por pruebas de imagen como son la FEVI y un incremento “*mild* o ligero” del VTDVI a los 6 meses. Sin embargo, no se debería confundir el término de remodelado y su papel pronóstico, con el descenso de la FEVI como parte de la definición de

remodelado ventricular como algunos autores destacan <sup>123</sup>, independientemente de que la suma de los dos parámetros pueda repercutir en el pronóstico.

En este sentido, consideramos que existe un grupo de pacientes que catalogaríamos como *mild range left ventricular remodeling* o remodelado leve del ventrículo izquierdo (MRLVR) y que englobarían a aquellos que después de 6 meses desde el evento sufren un incremento del VTDVI por debajo del 20% del valor previo realizado en el estudio basal tras el IAM. En nuestro trabajo el porcentaje de pacientes que presentó un incremento del VTDVI 10-20% fue de 26% (9 pacientes) y aunque no tuvo repercusión de cara a predecir eventos clínicos, sí que jugó un papel interesante de cara a la movilización de las poblaciones monocitarias. En este sentido, nuestra serie demostró una mayor concentración de monocitos no clásicos al mes de seguimiento en los pacientes que presentaban MRLVR, acercándose a las concentraciones de los pacientes con remodelado claramente establecido. El análisis de esta población de monocitos en las primeras 6 horas eran discretamente elevadas con respecto a los no remodeladores. No se encontró ninguna relación aparente entre los pacientes MRLVR y los monocitos clásicos e intermedios. Por tanto, pensamos que el término aislado de “MRLVR” puede tener más implicaciones moleculares que clínicas, aunque pudiera ser objeto de estudio en trabajos con mayor número de pacientes que permita comparar variables clínicas con respecto a los pacientes con un remodelado claramente hoy aceptados como son aquellos que incrementan >20% su VTDVI a los 6 meses desde el infarto.

El momento de elección para realizar la comparación de los volúmenes ventriculares y por tanto determinar la presencia de remodelado adverso es otro



punto controvertido. Si bien es cierto, una valoración precoz como a las 2 semanas<sup>124</sup>, puede excluir a algunos pacientes que aún no hayan remodelado. La serie de *Li et al*<sup>118</sup> evaluó al mes del evento la presencia de remodelado y posteriormente a los 6 meses, obteniéndose un porcentaje de remodelado precoz (al mes) del 18% y del 15% a los 6 meses. Otras series optan por un punto intermedio establecido en los 2 meses desde el infarto<sup>128</sup>, considerando que en ese momento se produce mayor remodelado, en vistas a una mejora tanto de la función ventricular como de los volúmenes ventriculares de 28 de los 30 pacientes que conformaban el estudio. En este trabajo, los tiempos de isquemia hasta la reperusión del vaso fueron muy cortos (67,5 minutos de media) lo que podría justificar la baja presencia de remodelado. En base a todos los estudios previos analizados creemos que la valoración a los 6 meses desde el infarto supone el momento idóneo para cuantificar la presencia de remodelado adverso ventricular. Esto nos ha permitido incluir a los pacientes que desarrollan un remodelado tardío.

La mejor técnica para estimar la presencia de remodelado es la resonancia magnética nuclear<sup>126</sup>, sin embargo el elevado coste, la poca accesibilidad y la falta de tolerabilidad por parte de muchos pacientes, hace complicado su empleo rutinario. En nuestro estudio, inicialmente realizamos ecocardiograma y CardioRMN a todos los pacientes reclutados, sin embargo, la buena correlación de los resultados iniciales por cardioRMN con los obtenidos por ecocardiograma (ver figura 11), nos llevó a valorar el remodelado a los seis meses utilizando este método. Sin embargo, la información adicional que aporta el estudio por CardioRMN con respecto al ecocardiograma no plantea discusión. Independientemente de la valoración del VTDVI para cuantificar la presencia de

remodelado adverso, el estudio por resonancia permite cuantificar afectación de la microcirculación tras un infarto siendo capaz de definir el porcentaje de obstrucción microvascular <sup>121</sup>. En nuestro estudio, no pudo valorarse de forma sistemática la presencia de obstrucción microvascular por lo que no podemos aportar datos concluyentes en este sentido. Con respecto a la presencia de edema miocárdico evidenciado en las secuencias STIR y el realce tardío de gadolinio (*tabla 3*) exponemos los resultados, aunque tampoco podemos extraer conclusiones relevantes dado que sólo se pudo analizar en el 43% de nuestro tamaño muestral.

En términos generales la técnica más utilizada para valorar el remodelado (no es la técnica más sensible ni específica) es el ecocardiograma transtorácico <sup>129</sup>. Las principales ventajas radican en la accesibilidad y facilidad para realizar la prueba al paciente, ya que es un método no invasivo. Por otra parte su principal inconveniente es la variabilidad inter-observador. Esta desventaja se ha intentado subsanar mediante la asignación de la interpretación de las imágenes a cardiólogos con amplia experiencia pertenecientes a la Unidad de Imagen Cardíaca del hospital, y mediante la utilización de contraste comercial en aquellos casos con peor ventana acústica. Así mismo, los criterios que mejor definen el remodelado ventricular adverso corresponden a valores obtenidos con ecocardiograma, y que posteriormente se han extrapolado a otros medios de imagen como la RMN, el ecocardiograma 3D <sup>118</sup> o la gammagrafía cardíaca <sup>128</sup>. El ecocardiograma 3D parece que pudiera ser una alternativa al ecocardiograma transtorácico 2D para estimar remodelado ventricular en vistas a la mejor resolución y mayor reproducibilidad, así como por el desarrollo de nuevos métodos y criterios que definen mejor el remodelado como el índice de esfericidad <sup>120</sup> o el índice cónico del ventrículo

izquierdo. El desarrollo del *strain* y análisis de imágenes a través de *speckle tracking* también podría aportar en un futuro mejoras en la identificación de remodelado ventricular adverso <sup>119</sup>. En un estudio reciente de 103 pacientes que valoró el remodelado a los 3 meses tras un SCACEST revascularizado percutáneamente, hubo correlación entre el 24% de los pacientes que incrementaron el VTDVli >20% (criterios ecocardiográficos 2D de remodelado), con el *strain global longitudinal 2D y 3D* <sup>130</sup>. Este parámetro, cuantifica la deformación miocárdica de los distintos segmentos, por lo que pacientes que desarrollen un remodelado ventricular presentaran cifras bajas de este indicador. En el análisis multivariante del estudio de *Xu et al*, se determina que el *strain longitudinal 2D y 3D* pueden ser predictores independientes del desarrollo de remodelado ventricular. Estos resultados son superponibles a lo recogido en un meta-análisis de más de 20 estudios en el que se concluye la fuerte asociación entre remodelado ventricular adverso y deformación miocárdica evaluada por *strain* longitudinal <sup>131</sup>. En el diseño inicial de nuestro estudio no incluimos la valoración de los parámetros de deformación miocárdica por *Speckle tracking*, por lo que creemos sería una buena hipótesis para futuros trabajos que estudien como en nuestro caso, infartos de localización anterior con gran probabilidad de desarrollar remodelado adverso.

Otros parámetros cuantificables por ecocardiograma que pueden analizar y/o predecir el desarrollo de remodelado ventricular adverso, es la función diastólica, concretamente el cociente entre el llenado mitral pasivo (onda E) y la velocidad diastólica precoz del anillo mitral medial y lateral (onda E') registrada con doppler tisular. *López Haldón et al* <sup>59</sup> valoró en 159 pacientes con IAM tratados con ACTP primaria el papel del cociente E/E' en la capacidad de predecir remodelado

adverso, y concluyen que este parámetro es uno de los mejores predictores ecocardiográficos. En nuestro estudio, no encontramos diferencias relevantes en este sentido, aunque si parecía existir una leve tendencia a cocientes E/E' más altos en aquellos pacientes que si desarrollaron un remodelado ventricular adverso importante.

La inflamación producida tras un evento isquémico como es el SCACEST, es una respuesta adaptativa encaminada a minimizar el daño producido en el tejido cardiaco tras la isquemia. Esta inflamación es una parte importante de la resolución del evento ya que, en el proceso curativo que ocurre tras un IAM, se produce infiltración de células inflamatorias seguida de proliferación y activación de fibroblastos, con depósito de gran cantidad de matriz extracelular principalmente colágeno. Este proceso complejo va encaminado a reparar mediante una cicatriz la zona necrótica <sup>132</sup>. La aparición de insuficiencia cardiaca tras la isquemia es el resultado del desarrollo de alteraciones estructurales y moleculares del miocardio, que conducen, entre otras, a una producción excesiva de colágeno como consecuencia del proceso inflamatorio que induce cambios en la matriz extracelular provocando fibrosis intersticial del tejido y por tanto remodelado ventricular adverso <sup>133</sup>.

En este estudio hemos analizado el papel de las células inflamatorias en el remodelado adverso producido en algunos pacientes con SCACEST a pesar de la rapidez en la revascularización de la arteria ocluida.

De entre las poblaciones inflamatorias que proliferan, y masivamente se extravasan a sangre para responder ante un evento agudo, se encuentran principalmente los monocitos y los neutrófilos <sup>103</sup>. Numerosos estudios clínicos han revelado una alta prevalencia de monocitosis en enfermedades cardiovasculares <sup>134</sup>; han sido utilizados en algunos estudios como marcadores de inflamación asociados a enfermedades cardiovasculares <sup>135</sup>, pero no es hasta la última década donde se ha puesto de manifiesto el posible papel de las subpoblaciones de monocitos en la cardiopatía isquémica <sup>136</sup>. Se han caracterizado hasta la fecha tres clases de monocitos: monocitos clásicos, no-clásicos e intermedios <sup>137</sup>. Existen varios estudios que analizan el nivel de estas subpoblaciones en diferentes cohortes de pacientes después de un evento isquémico. *Tusijikoa et al* <sup>138</sup> estudiaron como el nivel de monocitos en sangre podía contribuir a salvar el miocardio tras un infarto. Ellos observaron, al igual que nuestro estudio, que el nivel de las poblaciones de monocitos más inflamatorios fueron mayores en pacientes que habían sufrido un infarto. *Trapp et al* caracterizaron, a su vez, el nivel de monocitos en pacientes con SCACEST y controles durante un curso temporal de 1, 3, 5 y 7 días tras el evento isquémico. Estos investigadores observaron que el nivel que los monocitos CD14++ CD16 +, que engloban a los monocitos no clásicos e intermedios, era mayor que en pacientes controles, como en *Tusijikoa et al*. Estas poblaciones también han sido estudiadas en pacientes con cualquier tipo de infarto agudo de miocardio <sup>139,140</sup>, donde encontraron que eran los monocitos clásicos, menos inflamatorios, los que se elevaban en los pacientes que sufrían un IAM con elevación del ST. Estos estudios, cuyos resultados van en el mismo sentido, están realizados en pacientes con SCACEST no revascularizados.

En nuestro trabajo nos hemos centrado en los pacientes con SCACEST que han sido revascularizado de urgencia mediante ACTP primaria. Las arterias ocluidas de estos pacientes se revascularizan en pocas horas tras el evento isquémico. Aun así hemos observado que el nivel de monocitos intermedios y los no clásicos, los más inflamatorios, se incrementa en dichos pacientes, varias horas tras la apertura de la arteria ocluida.

Por otra parte el aumento de la zona infartada como consecuencia de una fibrosis excesiva se ha correlacionado con un mayor nivel de monocitos pro-inflamatorios <sup>141</sup>, aunque en este estudio observaron que eran los monocitos clásicos los que más se elevaban en pacientes con mayores zonas infartadas. Esto puede ser debido a que el análisis se realizó a los 5 días del evento, cuando quizás hubiese disminuido el nivel de los otros subtipos de monocitos más agudos, y más pro-inflamatorios, como los no clásicos y los intermedios. En nuestro estudio hemos observado que los monocitos más pro-inflamatorios se incrementan en pacientes con SCACEST, como los estudios anteriores, pero además este incremento se correlaciona con la aparición de remodelado adverso. La mayoría de los estudios analizaron los niveles de los monocitos durante horas y días (hasta 30) tras el evento isquémico. Sin embargo, nuestra serie se prolonga hasta los seis meses, lo que ha permitido establecer una correlación robusta del nivel de monocitos no clásicos e intermedios con la aparición del remodelado adverso del ventrículo en un porcentaje alto de los pacientes para poder valorar su poder predictivo.

Por otra parte existen pocos estudios que correlacionen las poblaciones inflamatorias con la insuficiencia cardiaca en pacientes <sup>142</sup>, aunque de manera

relevante, un estudio reciente <sup>143</sup> ha correlacionado el Síndrome de Takotsubo o miocardiopatía por estrés, con la inflamación y la infiltración de macrófagos en el miocardio. Este estudio pone de manifiesto como la inflamación juega un papel importante en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares.

Además de analizar el nivel de las distintas poblaciones inflamatorias, hemos cuantificado el nivel en el plasma de los pacientes de 27 citoquinas inflamatorias. De entre todas las citoquinas analizadas se consiguieron detectar un total de 18. Se analizó su nivel antes de la apertura de la arteria, de 6-12 horas después de la intervención y al mes del evento isquémico. Hemos observado que el nivel de 4 de ellas a las 6 horas de la revascularización es significativamente mayor en los pacientes que remodelaron. Estas citoquinas son la *IL-1 $\beta$* , el *IFN $\gamma$* , la *IL-17* y el *VEGF*. Las 3 primeras son citoquinas que clásicamente han sido relacionadas con la inflamación y han sido analizadas en otros estudios <sup>68</sup>, mientras que la *IL-1 $\beta$*  se ha relacionado con el desarrollo de remodelado adverso en pacientes tras un IAM <sup>144</sup>. Además anticuerpos monoclonales contra esta citoquina han demostrado limitar el desarrollo de insuficiencia cardiaca en un modelo animal <sup>145</sup>. De una manera importante existen varios ensayos clínicos en los que se han utilizado anticuerpos monoclonales contra esta citoquina para limitar el daño tras el infarto <sup>146</sup>. Por otra parte, tras un IAM, la *IL-17* contribuye a la activación de células endoteliales, que expresan moléculas de adhesión que ayudan al reclutamiento de células inflamatorias al miocardio como monocitos y neutrófilos tras el evento isquémico <sup>147</sup>. Un mayor nivel en los pacientes que remodelaron implicaría una mayor extravasación de células inflamatorias al tejido isquémico que eventualmente podría contribuir al peor pronóstico de estos pacientes. *VEGF* es un factor de

crecimiento endotelial clásicamente implicado en procesos de angiogénesis. De acuerdo con nuestros resultados, un estudio reciente, relaciona unos altos niveles de *VEGF* en plasma de pacientes que han sufrido un SCACEST con peor pronóstico y remodelado adverso del ventrículo leve. Finalmente no se han encontrado diferencias significativas en otras citoquinas inflamatorias como el *TNF $\alpha$*  entre los dos grupos de pacientes. Existe un estudio in-vitro reciente en el que se relaciona el papel de los monocitos inflamatorios con la secreción de esta citoquina, aunque su papel in-vivo aún está por determinar <sup>148</sup>.



## **7. CONCLUSIONES**

1. Durante el SCACEST sometido a ACTP primaria se produce una activación progresiva de las distintas poblaciones de monocitos. Destacando los monocitos más inflamatorios (intermedios) y alcanzando los niveles más altos en las primeras seis horas.
2. La elevación de los niveles de los monocitos inflamatorios (no clásicos e intermedios) en las primeras 6 horas se correlaciona con el desarrollo de remodelado adverso del ventrículo izquierdo en pacientes con SCACEST sometido a ACTP primaria.
3. No hay correlación entre el remodelado ventricular adverso y los monocitos clásicos, los neutrófilos ni los eosinófilos.
4. Se han identificado citoquinas como VEGF,  $IFN\gamma$ , interleuquina 1 $\beta$ , interleuquina 17, cuyo incremento se correlaciona con el remodelado ventricular adverso.
5. Resultados preliminares de pacientes con "*mild remodeling*" presentan un incremento en los niveles de monocitos inflamatorios no clásicos a partir del primer mes.
6. La presencia aislada de remodelado adverso del ventrículo izquierdo tras un IAM podría no influir en el pronóstico del paciente, aunque si se asocia a un descenso de la FEVI si podría tener valor pronóstico a largo plazo (72 meses).
7. Estudios futuros podrían confirmar que la triada: *mild range left ventricular remodeling* (10-20%) + Reducción FEVI >3% + incremento de niveles de monocitos no clásicos a partir del primer mes, podría tener valor pronóstico a largo plazo.

## **8. BIBLIOGRAFIA**

1. Myocardial infarction redefined—A consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *European Heart Journal* **21**, 1502-1513 (2000).
2. Thygesen, K., Alpert, J.S. & White, H.D. Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation* **116**, 2634-2653 (2007).
3. Thygesen, K. et al. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation* **126**, 2020-2035 (2012).
4. Thygesen, K. et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal*, ehy462-ehy462 (2018).
5. Lloyd-Jones, D. et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics—2010 Update. *A Report From the American Heart Association* **121**, 948-954 (2010).
6. Go, A.S. et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics—2013 Update. *A Report From the American Heart Association* **127**, 143-152 (2013).
7. Towfighi, A., Zheng, L. & Ovbiagele, B. SEx-specific trends in midlife coronary heart disease risk and prevalence. *Archives of Internal Medicine* **169**, 1762-1766 (2009).
8. Ministerio de Sanidad, S.S.e.I.E.d.S.d.I.N.d.E.I. La salud y el sistema sanitario en 100 tablas. Datos y Cifras España 2016. Disponible en:. (2016).
9. Lerner DJ, K.W. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* **111**, 383-90 (1986).
10. Gordon, T., Kannel, W.B., Hjortland, M.C. & Mc, N.P. Menopause and coronary heart disease: The framingham study. *Annals of Internal Medicine* **89**, 157-161 (1978).
11. Dégano IR, E.R., Marrugat J. Epidemiología del síndrome coronario agudo en España: estimación del número de casos y la tendencia de 2005 a 2049 *Rev Esp Cardiol* **66**, 472-81 (2013).

12. Guía ESC/EAS 2016 sobre el tratamiento de las dislipemias. *Revista Española de Cardiología* **70**, 115-115 (2017).
13. Guía de práctica clínica de la ESH/ESC 2013 para el manejo de la hipertensión arterial. *Revista Española de Cardiología* **66**, 880-880 (2013).
14. Group, T.S.R. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *New England Journal of Medicine* **373**, 2103-2116 (2015).
15. Rydén, L. et al. Guía de práctica clínica de la ESC sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular, en colaboración con la <i>European Society for the Study of Diabetes</i>. *Revista Española de Cardiología* **67**, 136-136 (2014).
16. Fernández Guerrero, M., Muñoz Calero, B., García Rubira, J.C. & López García-Aranda, V. Tabaco y corazón. Programas actuales del control del hábito. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis* **22**, 167-173 (2010).
17. López-Jiménez, F. & Cortés-Bergoderi, M. Obesidad y corazón. *Revista Española de Cardiología* **64**, 140-149 (2011).
18. Maroto Montero, J.M.A. & de Pablo Zarzosa, C. Sedentarismo y cardiopatía isquémica. Papel del entrenamiento físico en prevención primaria. *Fisioterapia* **21**, 114-122 (1999).
19. Angelino, A. Prevención de factores de riesgo: Impacto del ejercicio y los programas de rehabilitación cardiovascular en el riesgo cardiovascular de pacientes coronarios. *Revista Médica Clínica Las Condes* **23**, 766-771 (2012).
20. Estruch, R. et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *New England Journal of Medicine* **368**, 1279-1290 (2013).
21. D'Agostino, R.B. et al. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care. *The Framingham Heart Study* **117**, 743-753 (2008).

22. Sans, S., Fitzgerald, A.P., Royo, D., Conroy, R. & Graham, I. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. *Revista Española de Cardiología* **60**, 476-485 (2007).
23. Fuster, V., Badimon, L., Badimon, J.J. & Chesebro, J.H. The Pathogenesis of Coronary Artery Disease and the Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine* **326**, 242-250 (1992).
24. Ohtani T, U.Y., Mizote I, Oyabu J, Okada K, Hirayama A, Kodama K. Number of yellow plaques detected in a coronary artery is associated with future risk of acute coronary syndrome: detection of vulnerable patients by angioscopy. *J Am Coll Cardiol* **47**, 2194-200 (2006).
25. Regan, E.R. & Aird, W.C. Dynamical Systems Approach to Endothelial Heterogeneity. *Circulation Research* **111**, 110-130 (2012).
26. Libby, P., Ridker, P.M. & Hansson, G.K. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* **473**, 317-325 (2011).
27. Hulthe, J. & Fagerberg, B. Circulating Oxidized LDL Is Associated With Subclinical Atherosclerosis Development and Inflammatory Cytokines (AIR Study). *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* **22**, 1162-1167 (2002).
28. Ley, K., Miller, Y.I. & Hedrick, C.C. Monocyte and Macrophage Dynamics During Atherogenesis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* **31**, 1506-1516 (2011).
29. Galkina, E. & Ley, K. Vascular Adhesion Molecules in Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* **27**, 2292-2301 (2007).
30. Swirski, Filip K., Nahrendorf, M. & Libby, P. The Ins and Outs of Inflammatory Cells in Atheromata. *Cell Metabolism* **15**, 135-136.
31. Ramkhalawon, B. et al. Hypoxia Induces Netrin-1 and Unc5b in Atherosclerotic Plaques

126

- title-39" class="sub-article-title">Significance</span>. *Mechanism for Macrophage Retention and Survival* **33**, 1180-1188 (2013).
32. Bentzon, J.F., Sondergaard, C.S., Kassem, M. & Falk, E. Smooth Muscle Cells Healing Atherosclerotic Plaque Disruptions Are of Local, Not Blood, Origin in Apolipoprotein E Knockout Mice. *Circulation* **116**, 2053-2061 (2007).
  33. Schoenhagen, P., Ziada, K.M., Vince, D.G., Nissen, S.E. & Tuzcu, E.M. Arterial remodeling and coronary artery disease: the concept of “dilated” versus “obstructive” coronary atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology* **38**, 297-306 (2001).
  34. Yahagi, K., Davis, H.R., Arbustini, E. & Virmani, R. Sex differences in coronary artery disease: Pathological observations. *Atherosclerosis* **239**, 260-267.
  35. Libby, P. Molecular Bases of the Acute Coronary Syndromes. *Circulation* **91**, 2844-2850 (1995).
  36. Libby, P. & Theroux, P. Pathophysiology of Coronary Artery Disease. *Circulation* **111**, 3481-3488 (2005).
  37. Crea, F. & Liuzzo, G. Pathogenesis of Acute Coronary Syndromes. *Journal of the American College of Cardiology* **61**, 1-11 (2013).
  38. Falk, E., Nakano, M., Bentzon, J.F., Finn, A.V. & Virmani, R. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *European Heart Journal* **34**, 719-728 (2013).
  39. Stone, G.W. et al. A Prospective Natural-History Study of Coronary Atherosclerosis. *New England Journal of Medicine* **364**, 226-235 (2011).
  40. Libby, P. Mechanisms of Acute Coronary Syndromes and Their Implications for Therapy. *New England Journal of Medicine* **368**, 2004-2013 (2013).
  41. Yamashita, A. & Asada, Y. Pathology of Coronary Atherosclerotic Plaques and Mechanisms of Plaque Disruption. *Annals of Nuclear Cardiology* **3**, 66-72 (2017).

42. Jia, H. et al. In Vivo Diagnosis of Plaque Erosion and Calcified Nodule in Patients With Acute Coronary Syndrome by Intravascular Optical Coherence Tomography. *Journal of the American College of Cardiology* **62**, 1748-1758 (2013).
43. Otsuka, F., Yasuda, S., Noguchi, T. & Ishibashi-Ueda, H. Pathology of coronary atherosclerosis and thrombosis. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy* **6**, 396-408 (2016).
44. Shin, E.-S. et al. OCT–Defined Morphological Characteristics of Coronary Artery Spasm Sites in Vasospastic Angina. *JACC: Cardiovascular Imaging* **8**, 1059-1067 (2015).
45. López Farré, A. & Macaya, C. Plaqueta: fisiología de la activación y la inhibición. *Revista Española de Cardiología* **13**, 2-7 (2013).
46. Martínez-González, J., Llorente-Cortés, V. & Badimon, L. Biología celular y molecular de las lesiones ateroscleróticas. *Revista Española de Cardiología* **54**, 218-231 (2001).
47. Badimón, L., Vilahur, G. & Padró, T. Lipoproteins, Platelets and Atherothrombosis. *Revista Española de Cardiología (English Edition)* **62**, 1161-1178 (2009).
48. Jia, E.-Z. et al. Time Distribution of the Onset of Chest Pain in Subjects with Acute ST-Elevation Myocardial Infarction: An Eight-Year, Single-Center Study in China. *PLOS ONE* **7**, e32478 (2012).
49. Burgess, D.C. et al. Incidence and predictors of silent myocardial infarction in type 2 diabetes and the effect of fenofibrate: an analysis from the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *European Heart Journal* **31**, 92-99 (2010).
50. Wagner, G.S. et al. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram. *Part VI: Acute Ischemia/Infarction: A Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society:*



*Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology* **119**, e262-e270 (2009).

51. Scirica, B.M. et al. A strategy of using enoxaparin as adjunctive antithrombin therapy reduces death and recurrent myocardial infarction in patients who achieve early ST-segment resolution after fibrinolytic therapy: the ExTRACT-TIMI 25 ECG study. *European Heart Journal* **28**, 2070-2076 (2007).
52. Apple, F.S. & Collinson, P.O. Analytical Characteristics of High-Sensitivity Cardiac Troponin Assays. *Clinical Chemistry* **58**, 54-61 (2012).
53. Jaffe, A.S. The 10 commandments of troponin, with special reference to high sensitivity assays. *Heart* **97**, 940-946 (2011).
54. Jaffe, A.S. et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal* **40**, 237-269 (2018).
55. Keller, T. et al. Sensitive Troponin I Assay in Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine* **361**, 868-877 (2009).
56. Mather, A.N., Fairbairn, T.A., Artis, N.J., Greenwood, J.P. & Plein, S. Relationship of cardiac biomarkers and reversible and irreversible myocardial injury following acute myocardial infarction as determined by cardiovascular magnetic resonance. *International Journal of Cardiology* **166**, 458-464 (2013).
57. Hartman, M.H.T. et al. The contemporary value of peak creatine kinase-MB after ST-segment elevation myocardial infarction above other clinical and angiographic characteristics in predicting infarct size, left ventricular ejection fraction, and mortality. *Clinical Cardiology* **40**, 322-328 (2017).
58. Alvin, M.D., Jaffe, A.S., Ziegelstein, R.C. & Trost, J.C. Eliminating creatine kinase-myocardial band testing in suspected acute coronary syndrome: A value-based quality improvement. *JAMA Internal Medicine* **177**, 1508-1512 (2017).

59. López Haldón, J. et al. NT-proBNP y variables ecocardiográficas en el infarto con elevación del ST tratado con angioplastia primaria: relación entre ambos y utilidad como predictores de remodelado ventricular. *Revista Española de Cardiología* **63**, 1019-1027 (2010).
60. Stumpf, C. et al. C-reactive protein levels predict systolic heart failure and outcome in patients with first ST-elevation myocardial infarction treated with coronary angioplasty. *Archives of Medical Science : AMS* **13**, 1086-1093 (2017).
61. Established and novel biomarkers in ST-elevation myocardial infarction. *Future Cardiology* **7**, 523-546 (2011).
62. Morrow, D.A. Cardiovascular Risk Prediction in Patients With Stable and Unstable Coronary Heart Disease. *Circulation* **121**, 2681-2691 (2010).
63. Luepker, R.V., Raczynski, J.M., Osganian, S. & et al. Effect of a community intervention on patient delay and emergency medical service use in acute coronary heart disease: The rapid early action for coronary treatment (react) trial. *JAMA* **284**, 60-67 (2000).
64. Jollis, J.G. et al. Regional Systems of Care Demonstration ProjectClinical Perspective. *American Heart Association Mission: Lifeline STEMI Systems Accelerator* **134**, 365-374 (2016).
65. Ibanez, B. et al. Effect of Early Metoprolol on Infarct Size in ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary InterventionClinical Perspective. *The Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction (METOCARD-CNIC) Trial* **128**, 1495-1503 (2013).
66. Hofmann, R. et al. Oxygen Therapy in Suspected Acute Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine* **377**, 1240-1249 (2017).

67. Medamana, J., Clark, R.A. & Butler, J. Platelet-Derived Growth Factor in Heart Failure. *Handb Exp Pharmacol* **243**, 355-369 (2017).
68. Toldo, S. & Abbate, A. The NLRP3 inflammasome in acute myocardial infarction. *Nat Rev Cardiol* **15**, 203-214 (2018).
69. Sabatine , M.S. et al. Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation. *New England Journal of Medicine* **352**, 1179-1189 (2005).
70. Sabatine, M.S., Cannon, C.P., Gibson, C. & et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with st-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: The pci-clarity study. *JAMA* **294**, 1224-1232 (2005).
71. Wiviott , S.D. et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine* **357**, 2001-2015 (2007).
72. Wallentin , L. et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine* **361**, 1045-1057 (2009).
73. Parodi, G. et al. Ticagrelor crushed tablets administration in STEMI patients: the MOJITO study. *J Am Coll Cardiol* **65**, 511-2 (2015).
74. Schüpke, S. et al. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine* **381**, 1524-1534 (2019).
75. Bhatt, D.L. et al. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med* **368**, 1303-13 (2013).
76. Collet, J.-P. et al. A Direct Comparison of Intravenous *Enoxaparin* With Unfractionated *Heparin* in Primary Percutaneous Coronary Intervention (from the ATOLL Trial). *American Journal of Cardiology* **112**, 1367-1372.
77. Silvain, J. et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ* **344** (2012).

78. Valgimigli, M. et al. Bivalirudin or Unfractionated Heparin in Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine* **373**, 997-1009 (2015).
79. Sabaté, M. et al. Clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with everolimus-eluting stents versus bare-metal stents (EXAMINATION): 5-year results of a randomised trial. *The Lancet* **387**, 357-366.
80. Yeh, R. et al. 5-Year Safety and Efficacy of Resolute Zotarolimus-Eluting Stent. *JACC: Cardiovascular Interventions* **10** (2017).
81. Urban, P. et al. Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk. *New England Journal of Medicine* **373**, 2038-2047 (2015).
82. Mehran, R. et al. Ticagrelor with or without Aspirin in High-Risk Patients after PCI. *New England Journal of Medicine* **381**, 2032-2042 (2019).
83. Watanabe, H. et al. Effect of 1-Month Dual Antiplatelet Therapy Followed by Clopidogrel vs 12-Month Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular and Bleeding Events in Patients Receiving PCI: The STOPDAPT-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* **321**, 2414-2427 (2019).
84. Hahn, J.Y. et al. Effect of P2Y12 Inhibitor Monotherapy vs Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular Events in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: The SMART-CHOICE Randomized Clinical Trial. *Jama* **321**, 2428-2437 (2019).
85. Varenne, O. et al. Drug-eluting stents in elderly patients with coronary artery disease (SENIOR): a randomised single-blind trial. *Lancet* **391**, 41-50 (2018).
86. Yusuf, S. et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* **345**, 494-502 (2001).
87. Valgimigli, M. et al. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *The Lancet* **385**, 2465-2476.

88. Widimsky, P. et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *European Heart Journal* **31**, 943-957 (2010).
89. Hochman , J.S. et al. Coronary Intervention for Persistent Occlusion after Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine* **355**, 2395-2407 (2006).
90. Ibanez, B. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevationThe Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* **39**, 119-177 (2018).
91. Gerbaud, E., Montaudon, M. & Coste, P. Early detection of myocardial stunning using low-dose dobutamine magnetic resonance imaging. *Archives of Cardiovascular Diseases* **104**, 134-137 (2011).
92. Sharma, V., Bell, R.M. & Yellon, D.M. Targeting reperfusion injury in acute myocardial infarction: a review of reperfusion injury pharmacotherapy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* **13**, 1153-1175 (2012).
93. Opie, L.H. & Lecour, S. Delayed Postconditioning. *Cardioprotection at the Limit?* **124**, 1315-1318 (2011).
94. Bolognese, L. et al. Left Ventricular Remodeling After Primary Coronary Angioplasty. *Patterns of Left Ventricular Dilatation and Long-Term Prognostic Implications* **106**, 2351-2357 (2002).
95. Stone, G.W. et al. Relationship Between Infarct Size and Outcomes Following Primary PCI: Patient-Level Analysis From 10 Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol* **67**, 1674-83 (2016).
96. Eitel, I. et al. Comprehensive prognosis assessment by CMR imaging after ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* **64**, 1217-26 (2014).

97. Rossello, X. et al. Impact of mineralocorticoid receptor antagonists on the risk of sudden cardiac death in patients with heart failure and left-ventricular systolic dysfunction: an individual patient-level meta-analysis of three randomized-controlled trials. *Clin Res Cardiol* **108**, 477-486 (2019).
98. Fujisue, K. et al. Colchicine Improves Survival, Left Ventricular Remodeling, and Chronic Cardiac Function After Acute Myocardial Infarction. *Circulation Journal* **81**, 1174-1182 (2017).
99. Torrado, J. et al. Sacubitril/Valsartan Averts Adverse Post-Infarction Ventricular Remodeling and Preserves Systolic Function in Rabbits. *J Am Coll Cardiol* **72**, 2342-2356 (2018).
100. Tardif, J.-C. et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine* **381**, 2497-2505 (2019).
101. Urbano-Moral, J.A. et al. Prognostic value of different serum biomarkers for left ventricular remodelling after ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Heart* **98**, 1153-1159 (2012).
102. Mewton, N., Croisille, P., Bonnefoy-Cudraz, E. & Ovize, M. Why delay intervention in STEMI? (2011).
103. Libby, P., Nahrendorf, M. & Swirski, F.K. Leukocytes Link Local and Systemic Inflammation in Ischemic Cardiovascular Disease: An Expanded "Cardiovascular Continuum". *J Am Coll Cardiol* **67**, 1091-1103 (2016).
104. Selvaraj, S. et al. Pulse Pressure and Risk for Cardiovascular Events in Patients With Atherothrombosis: From the REACH Registry. *Journal of the American College of Cardiology* **67**, 392-403 (2016).
105. Tall, A.R. & Yvan-Charvet, L. Cholesterol, inflammation and innate immunity. *Nature Reviews Immunology* **15**, 104 (2015).

106. Cohn, J.N., Ferrari, R. & Sharpe, N. Cardiac remodeling—concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *Journal of the American College of Cardiology* **35**, 569-582 (2000).
107. Nahrendorf, M. et al. The healing myocardium sequentially mobilizes two monocyte subsets with divergent and complementary functions. *The Journal of Experimental Medicine* **204**, 3037-3047 (2007).
108. Panizzi, P. et al. Impaired Infarct Healing in Atherosclerotic Mice With Ly-6Chi Monocytosis. *Journal of the American College of Cardiology* **55**, 1629-1638 (2010).
109. Wen, T. & Rothenberg, M.E. The Regulatory Function of Eosinophils. *Myeloid Cells in Health and Disease*, 257-269 (2017).
110. Simon, H.U. et al. The Cellular Functions of Eosinophils: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020. *International Archives of Allergy and Immunology* **181**, 11-23 (2020).
111. Cavalera, M. & Frangogiannis, N.G. Targeting the chemokines in cardiac repair. *Curr Pharm Des* **20**, 1971-9 (2014).
112. Hull, J. et al. Unusual haplotypic structure of IL8, a susceptibility locus for a common respiratory virus. *Am J Hum Genet* **69**, 413-9 (2001).
113. Sherry, B. et al. Resolution of the two components of macrophage inflammatory protein 1, and cloning and characterization of one of those components, macrophage inflammatory protein 1 beta. *J Exp Med* **168**, 2251-9 (1988).
114. Jahandideh, B. et al. The pro-Inflammatory cytokines effects on mobilization, self-renewal and differentiation of hematopoietic stem cells. *Hum Immunol* **81**, 206-217 (2020).
115. Wang, Y. et al. Vascular endothelial growth factor A polymorphisms are associated with increased risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Oncotarget* **8**, 30539-30551 (2017).

116. Henning, R.J. Therapeutic angiogenesis: angiogenic growth factors for ischemic heart disease. *Future Cardiol* **12**, 585-99 (2016).
117. Lopez Kostka, S. et al. IL-17 promotes progression of cutaneous leishmaniasis in susceptible mice. *J Immunol* **182**, 3039-46 (2009).
118. Li, F. et al. Usefulness of Left Ventricular Conic Index Measured by Real-Time Three-Dimensional Echocardiography to Predict Left Ventricular Remodeling After Acute Myocardial Infarction. *American Journal of Cardiology* **102**, 1433-1437 (2008).
119. Zaliaduonyte-Peksiene, D. et al. Left ventricular remodelling after acute myocardial infarction: Impact of clinical, echocardiographic parameters and polymorphism of angiotensinogen gene. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System* **15**, 286-293 (2014).
120. Ola, R., Meena, C., Ramakrishnan, S., Agarwal, A. & Bhargava, S. Detection of Left Ventricular Remodeling in Acute ST Elevation Myocardial Infarction after Primary Percutaneous Coronary Intervention by Two Dimensional and Three Dimensional Echocardiography. *Journal of Cardiovascular Echography* **28**, 39-44 (2018).
121. Kitabata, H. et al. Prognostic value of microvascular resistance index immediately after primary percutaneous coronary intervention on left ventricular remodeling in patients with reperfused anterior acute ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv* **6**, 1046-54 (2013).
122. Neumann, F.-J. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*, ehy394-ehy394 (2018).
123. Uslu, H. et al. Left ventricular remodeling assessment in patients with anterior acute myocardial infarction treated with successful primary percutaneous coronary intervention: an observational study. *Anadolu Kardiyol Derg* **13**, 675-81 (2013).



124. McKay RG, P.M., Pasternak RC, Markis JE, Come PC, Nakao S, Alderman JD, Ferguson JJ, Safian RD, Grossman W. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: a corollary to infarct expansion. *Circulation* **74**, 693-702 (1986).
125. Spinelli, L., Morisco, C., Assante di Panzillo, E., Izzo, R. & Trimarco, B. Reverse left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: the prognostic impact of left ventricular global torsion. *The International Journal of Cardiovascular Imaging* **29**, 787-795 (2013).
126. Bière, L. et al. A new look at left ventricular remodeling definition by cardiac imaging. *International Journal of Cardiology* **209**, 17-19 (2016).
127. Rodriguez-Palomares, J.F. et al. Prognostic Value of Initial Left Ventricular Remodeling in Patients With Reperfused STEMI. *JACC Cardiovasc Imaging* **12**, 2445-2456 (2019).
128. Uslu, H. et al. Left ventricular remodeling assessment in patients with anterior acute myocardial infarction treated with successful primary percutaneous coronary intervention: an observational study. *Anatol J Cardiol* **13**, 675-681 (2013).
129. Li, J. et al. Intravenous miR-144 reduces left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Basic Res Cardiol* **113**, 36 (2018).
130. Xu, L. et al. Value of three-dimensional strain parameters for predicting left ventricular remodeling after ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiovasc Imaging* **33**, 663-673 (2017).
131. Huttin, O. et al. Prediction of Left Ventricular Remodeling after a Myocardial Infarction: Role of Myocardial Deformation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* **11**, e0168349 (2016).
132. Prabhu, S.D. & Frangogiannis, N.G. The Biological Basis for Cardiac Repair After Myocardial Infarction: From Inflammation to Fibrosis. *Circ Res* **119**, 91-112 (2016).
133. Piek, A., de Boer, R.A. & Silljé, H.H. The fibrosis-cell death axis in heart failure. *Heart Fail Rev* **21**, 199-211 (2016).

134. Liebetrau, C. et al. Release kinetics of inflammatory biomarkers in a clinical model of acute myocardial infarction. *Circ Res* **116**, 867-75 (2015).
135. Yang, J., Zhang, L., Yu, C., Yang, X.F. & Wang, H. Monocyte and macrophage differentiation: circulation inflammatory monocyte as biomarker for inflammatory diseases. *Biomark Res* **2**, 1 (2014).
136. Arfvidsson, J. et al. Monocyte subsets in myocardial infarction: A review. *Int J Cardiol* **231**, 47-53 (2017).
137. Ziegler-Heitbrock, L. & Hofer, T.P. Toward a refined definition of monocyte subsets. *Front Immunol* **4**, 23 (2013).
138. Tsujioka, H. et al. Impact of heterogeneity of human peripheral blood monocyte subsets on myocardial salvage in patients with primary acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* **54**, 130-8 (2009).
139. Tapp, L.D., Shantsila, E., Wrigley, B.J., Pamukcu, B. & Lip, G.Y. The CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup> monocyte subset and monocyte-platelet interactions in patients with ST-elevation myocardial infarction. *J Thromb Haemost* **10**, 1231-41 (2012).
140. Arslan, U. et al. Monocyte heterogeneity in myocardial infarction with and without ST elevation and its association with angiographic findings. *Coron Artery Dis* **24**, 404-11 (2013).
141. van der Laan, A.M. et al. A proinflammatory monocyte response is associated with myocardial injury and impaired functional outcome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: monocytes and myocardial infarction. *Am Heart J* **163**, 57-65.e2 (2012).
142. Elchinova, E. et al. Circulating monocyte subsets and heart failure prognosis. *PloS one* **13**, e0204074-e0204074 (2018).
143. Scally, C. et al. Myocardial and Systemic Inflammation in Acute Stress-Induced (Takotsubo) Cardiomyopathy. *Circulation* **139**, 1581-1592 (2019).

144. Buckley, L.F. & Abbate, A. Interleukin-1 blockade in cardiovascular diseases: a clinical update. *Eur Heart J* **39**, 2063-2069 (2018).
145. Harouki, N. et al. in JACC. Basic to translational science 418-430 (2017).
146. Van Tassell, B.W. et al. IL-1 Blockade in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation. Heart failure* **11**, e005036-e005036 (2018).
147. Mora-Ruíz, M.D., Blanco-Favela, F., Chávez Rueda, A.K., Legorreta-Haquet, M.V. & Chávez-Sánchez, L. Role of interleukin-17 in acute myocardial infarction. *Mol Immunol* **107**, 71-78 (2019).
148. Chimen, M. et al. Monocyte Subsets Coregulate Inflammatory Responses by Integrated Signaling through TNF and IL-6 at the Endothelial Cell Interface. *The Journal of Immunology* **198**, 2834 (2017).

