

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN
MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

TESIS DOCTORAL

EL PACIENTE “PROGRESADOR” COMO NUEVA ENTIDAD CLÍNICA EN
PACIENTES CON ATHEROSCLEROSIS CORONARIA. ESTUDIO
EXPLORATORIO SOBRE POSIBLES SUSTRATOS MOLECULARES.

PhD THESIS

THE “RAPID PROGRESSOR” PATIENT AS A NEW CLINICAL ENTITY IN
PATIENTS WITH CORONARY ATHEROSCLEROSIS. EXPLORATORY STUDY
ON POSSIBLE MOLECULAR SUBSTRATES.

AUTOR

TAMARA GARCÍA CAMARERO

DIRECTOR

JOSE MARÍA DE LA TORRE HERNÁNDEZ

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

Escuela de **Doctorado** de la Universidad de Cantabria

Santander **2023**



UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

Programa de Doctorado en

Medicina y Ciencias de la Salud

Tesis doctoral

EL PACIENTE “PROGRESADOR” COMO NUEVA ENTIDAD CLÍNICA EN PACIENTES CON ATHEROSCLEROSIS CORONARIA. ESTUDIO EXPLORATORIO SOBRE POSIBLES SUSTRATOS MOLECULARES.

Doctoral thesis

THE “RAPID PROGRESSOR” PATIENT AS A NEW CLINICAL ENTITY IN PATIENTS WITH CORONARY ATHEROSCLEROSIS. EXPLORATORY STUDY ON POSSIBLE MOLECULAR SUBSTRATES.

Director:

José María de la Torre Hernández

Tutor:

Miguel Ángel González-Gay Mantecón

Tesis doctoral presentada por Tamara García Camarero para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Cantabria

Santander, noviembre 2023



Facultad de Medicina
Departamento de Medicina y Psiquiatría

D. José María de la Torre Hernández, Profesor asociado del departamento de Medicina y Psiquiatría de la Universidad de Cantabria.

D. Miguel Ángel González-Gay Mantecón, Catedrático del departamento de Medicina y Psiquiatría de la Universidad de Cantabria.

EXPONEN:

Que el presente trabajo de investigación titulado **“El paciente progresador como nueva entidad clínica en pacientes con aterosclerosis coronaria. Estudio exploratorio sobre posibles sustratos moleculares”** presentado por **Dña. Tamara García Camarero**, licenciada en Medicina, ha sido realizado bajo nuestra dirección y tutela y reúne las características de rigor científico y originalidad para ser presentado como tesis doctoral en esta Universidad, con el objeto de optar al grado de Doctor por la Universidad de Cantabria.

Y para que conste y surta los efectos oportunos, expedimos la presente certificación en Santander, a 12 de noviembre de dos mil veintitrés.

José M. de la Torre Hernández

M. Ángel González-Gay Mantecón

Esta tesis doctoral ha sido financiada con ayudas a la investigación procedentes de:

- Proyecto NEXT-VAL 17/09 del Instituto de Investigación Sanitaria Marqués de Valdecilla.
- Proyecto ISS 20187234 (FAPROMS) financiado por ANGEM.

“Investigar es ver lo que todo el mundo ha visto, y pensar lo que nadie más ha pensado”

Albert Szent-Györgyi

AGRADECIMIENTOS

Qué complicado resulta escribir los agradecimientos para alguien a quien le cuesta tanto verbalizar sentimientos y además carece de habilidades literarias. Pero sin agradecimientos no hay tesis, así que allá vamos.

Debería empezar por agradecer a las personas que me ayudaron a crecer como persona y despertaron en mí tantos intereses; me acompañaron y acompañan en todos mis proyectos. Siempre están ahí. Gracias papá, gracias mamá. El camino sin vosotros hubiese sido más complejo.

Hace unos años Gabriela me dio un empujón para retomar el proyecto de la tesis que había dejado abandonado, y ha sido mi “compañera de tesis” todo este tiempo. Gracias.

La idea de esta tesis es “robada”. Así que, gracias Chema por “prestarme” tu idea. Eres mi referente a nivel científico y profesional.

Para el desarrollo de esta tesis he tenido la suerte de poder crear un gran equipo que ha sido una pieza clave para realizar todo el trabajo de investigación. Quina me ayudó en el reclutamiento de pacientes, las citaciones, las encuestas, la introducción de los datos; todo el equipo de enfermería y auxiliares de Hemodinámica colaboró con la extracción de muestras de sangre y su envío al IDIVAL; el Grupo de Investigación en epidemiología genética y arteriosclerosis de las enfermedades sistémicas y en enfermedades metabólicas óseas del aparato locomotor (Miguel Angel, Sara, Raquel, Fernanda, Verónica) participó en el procesamiento de las muestras, su análisis y su interpretación. Gracias a todos.

Lógicamente sin pacientes no hubiese habido tesis, así que gracias a todos ellos.

Para terminar, además de haber tenido la suerte de crecer en una familia extraordinaria (gracias de nuevo mamá, papá, gracias Andrea), he encontrado a una persona que me entiende, me completa y no me corta las alas, sino que me ayuda y apoya en mi desarrollo profesional. Gracias a él y al tiempo robado a nuestros tres maravillosos hijos (Valeria, Alexia, Matías) ha sido posible esta tesis. Gracias Juan Carlos por entender mi pasión por mi trabajo.

A mis padres.

ÍNDICE

INDICE

ABREVIATURAS	23
ÍNDICE DE FIGURAS	27
ÍNDICE DE TABLAS	33
RESUMEN	39
ABSTRACT	43
1. INTRODUCCION	47
1.1 La aterosclerosis coronaria.....	47
1.1.1 Definiciones	47
1.1.2 Epidemiología	48
1.1.3 Recuerdo histórico.....	51
1.1.4 Histología	53
1.1.5 Patogénesis.....	57
1.2 Evolución de la placa de ateroma.....	76
1.3 Inestabilidad y rotura de placa, placa vulnerable	77
1.4 Progresión rápida de la aterosclerosis coronaria	79
2. JUSTIFICACIÓN.....	87
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	91
3.1 Objetivo principal	91
3.2 Objetivos secundarios	91
4. MATERIALES Y MÉTODOS	95
4.1 Diseño del estudio	95
4.2 Selección de pacientes	95
4.2.1 Ámbito de estudio	95
4.2.2 Criterios de inclusión	95
4.2.3 Criterios de exclusión	96
4.3 Procedimientos del estudio.....	98
4.3.1 Datos antropométricos.....	99
4.3.2 Datos clínicos	99
4.3.3 Análisis de laboratorio.....	100
4.3.4 Cuestionario sociocultural	102
4.4 Tamaño muestral.....	103

4.5 Análisis estadístico.....	103
4.6 Consideraciones éticas y legales	104
5. RESULTADOS	109
5.1 Análisis de características demográficas, clínicas y anatómicas	110
5.1.1 Episodio índice.....	110
5.1.2 Situación en el momento del estudio.....	112
5.2 Análisis molecular	114
5.2.1 IL-6	121
5.2.2 PCR.....	124
5.2.3 TNF- α	129
5.2.4 LDLR	133
5.2.5 ApoB	137
5.2.6 SREBP2	140
5.2.7 PCSK9	144
5.3 Análisis perfil sociocultural.....	151
6. DISCUSIÓN	167
6.1 Discusión.....	167
6.2 Limitaciones del estudio	173
7. CONCLUSIONES	179
7.1 Comparación de características demográficas, clínicas y anatómicas.....	179
7.2 Comparación de niveles séricos	179
7.3 Comparación de niveles de expresión génica	179
7.4 Comparación de genotipados.....	180
7.5 Comparación de perfiles sociodemográficos y culturales.....	180
7.6 Conclusión final	180
8. BIBLIOGRAFÍA.....	183
9. ANEXOS.....	199
9.1 Anexo I	199
9.2 Anexo II	201
9.3 Anexo III	207
9.4 Anexo IV.....	211
9.5 Anexo V.....	213

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

ADN: ácido desoxirribonucleico

ANCOVA: análisis de la covarianza

ANP: péptido natriurético auricular

ApoB: apolipoproteína B100

ARNm: ácido ribonucleico mensajero

BNP: péptido natriurético cerebral

CI: cardiopatía isquémica

CrCl: aclaramiento de creatinina

EAC: enfermedad arterial coronaria

ECM: enfermedad clínica mantenida

EDRF: factor de relajación derivado del endotelio

ELISA: enzyme-Linked ImmunoSOrbent Assay

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

FR: factores de riesgo

GOF: ganancia de función (gain of function)

GWAS: estudio de asociación de genoma completo/ genome-wide association study

HDLc: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad

IAM: infarto agudo de miocardio

IDIVAL: instituto de investigación Valdecilla

IC: intervalo de confianza

ICAM: moléculas de adhesión intercelulares

ICP: intervención coronaria percutánea

IECAs: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

IL-1: interleucina-1

IL-6: interleucina-6

IMC: índice de masa corporal

LDL: lipoproteínas de baja densidad

LDLc: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad

LDLR: receptor de lipoproteínas de baja densidad

LOF: pérdida de función (loss of function)

Lp (a): lipoproteína a

MCP-1: proteína quimiotáctica de monocitos 1

MCSF: factor estimulante de colonias de macrófagos

ND: no disponible

NF- κ B: factor nuclear κ B

NO: óxido nítrico

OR: odds ratio

PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno 1

PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9

PCR: proteína C reactiva

PGI-2: prostaciclina

RPC: rápida progresión clínica

SCAEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST

SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

SNPs: polimorfismos de nucleótido único

SCA: síndrome coronario agudo

SREBP2: proteína 2 de unión a elementos reguladores de esteroides

TG: triglicéridos

TNF- α : factor de necrosis tumoral α

TXA2: tromboxano A2

VCAM: molécula de adhesión de células vasculares

VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad

ÍNDICE DE FIGURAS

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Proceso evolutivo de la aterosclerosis.	49
Figura 2. Tendencia de la mortalidad por enfermedad coronaria en España.	50
Figura 3. Algunos nombres propios en la historia de la aterosclerosis.	51
Figura 4. Propuesta de clasificación de lesiones ateroscleróticas	56
Figura 5. Esquema de las moléculas implicadas en la función endotelial.	57
Figura 6. Disfunción endotelial en la aterosclerosis.....	58
Figura 7. Cambios que induce la disfunción endotelial.	59
Figura 8. El papel central de la IL-6 y su efecto en el desarrollo de la enfermedad arterial coronaria.....	61
Figura 9. Promotor del gen de la IL-6.....	62
Figura 10. Distribución de los niveles séricos de IL-6 entre tres genotipos y dos alelos del SNP rs1800795.....	62
Figura 11. Curvas de Kaplan-Meier para la progresión de la EAC entre tres genotipos de Interleucina -6.....	63
Figura 12. Diagrama para el modelo de polimorfismos TNF- 238 G/A asociados con enfermedad coronaria.....	64
Figura 13. Riesgo de cardiopatía isquémica en función de diferentes combinaciones de genotipos de PCR.....	66
Figura 14. Meta-análisis de asociaciones de SNPs rs1130864 y rs1205 de PCR con cardiopatía cardiopatía isquémica.	67
Figura 15. Asociación entre niveles aumentados de colesterol y riesgo de cardiopatía isquémica.....	70
Figura 16. Papel del LDL en la aterosclerosis.	71
Figura 17. Distribución de los niveles de colesterol en plasma (Panel A) e incidencia de enfermedad coronaria (Panel B) según la presencia o ausencia de un alelo PCSK9 142X o PCSK9 679X.....	73

Figura 18. Distribución de los niveles de LDLc en plasma (Panel A) e incidencia de eventos coronarios (Panel B) entre sujetos según la presencia o ausencia de un alelo PCSK9 46L.	74
Figura 19. Análisis de regresión logística múltiple para pacientes con EAC y sujetos de control.	75
Figura 20. Características de la placa estable e inestable.	79
Figura 21. Frecuencias acumuladas de concentraciones séricas de Lp (a) en pacientes con y sin progresión angiográfica rápida de EAC.	80
Figura 22. Relación entre los valores de PCR y la rápida progresión de lesiones no culpables blandas (A) y complejas (B).	81
Figura 23. Cambio en el diámetro de estenosis (%) en lesiones blandas y complejas. .	82
Figura 24. Ejemplo de paciente con rápida progresión clínica.	88
Figura 25. Figura que resume los criterios de inclusión utilizados para seleccionar a los pacientes de cada grupo.	96
Figura 26. Explicación visual de la selección de pacientes para el grupo de RPC y ECM dentro del total de pacientes con aterosclerosis.	97
Figura 27. Esquema que resume las diferentes esferas valoradas en todos los pacientes del estudio.	98
Figura 28. Diagrama de flujo.	109
Figura 29. Distribucion Lp (a) en el grupo de RPC frente al grupo de ECM.	115
Figura 30. Evolución de los niveles de colesterol total en el grupo de RPC frente al grupo de ECM desde el episodio índice.	117
Figura 31. Evolución de los niveles de HDLc en el grupo de RPC frente al grupo de ECM desde el episodio índice.	118
Figura 32. Evolución de los niveles de LDLc en el grupo de RPC frente al grupo de ECM desde el episodio índice.	119
Figura 33. Niveles séricos de Il-6 en el grupo de casos (fast progressor) frente al grupo control (Long-standing stable).	121
Figura 34. Expresión de IL-6 en el grupo de casos (fast progressor) frente al grupo control (Long-standing stable).	122
Figura 35. Niveles séricos de PCR en el grupo de casos (fast progressor) frente al grupo control (Long-standing stable).	125

Figura 36. Correlación de niveles séricos de IL-6 y PCR en la cohorte global	126
Figura 37. Correlación de niveles séricos de IL-6 y PCR en el grupo de RPC.....	126
Figura 38. Correlación de niveles séricos de IL-6 y PCR en el grupo de ECM	127
Figura 39. Expresión de TNF- α en el grupo de casos (fast progressor) frente al grupo control (Long-standing stable).	130
Figura 40. Niveles séricos de LDLR en el grupo de casos (fast progressor) frente al grupo control (Long-standing stable).	134
Figura 41. Expresión de LDLR en el grupo de casos (fast progressor) frente al grupo control (Long-standing stable).....	135
Figura 42. niveles séricos de ApoB en el grupo de casos (fast progressor) frente al grupo control (Long-standing stable).....	138
Figura 43. Niveles séricos de SREBP2 en el grupo de casos (fast progressor) frente al grupo control (Long-standing stable)	141
Figura 44. Expresión de SREBP2 en el grupo de casos (fast progressor) frente al grupo control (Long-standing stable).....	142
Figura 45. Niveles séricos de PCSK9 en el grupo de casos (fast progressor) frente al grupo control (Long-standing stable).....	145
Figura 46. Distribución de los alelos IL-6 <i>rs180075 C</i> , TNF <i>rs3093664 non-G</i> and PCSK9 <i>rs2483205 T</i> en el grupo de casos frente al grupo control.	149
Figura 47. Resumen visual de los hallazgos más relevantes del estudio molecular comparando el grupo de RPC y el de ECM.	150
Figura 48. Curva ROC para estimar punto de corte óptimo en esfera de hábitos de vida.	157
Figura 49. Curva ROC para estimar punto de corte óptimo en esfera de autocuidado y gestión de la enfermedad.....	158
Figura 50. Curva ROC para estimar punto de corte óptimo en esfera de perfil social.	160
Figura 51. Curva ROC para estimar punto de corte óptimo en esfera de perfil tecnológico o mundo 2.0.....	161
Figura 52. Curva ROC para estimar punto de corte óptimo para la totalidad de items valorados.	163

ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación histológica de las lesiones ateroscleróticas.....	54
Tabla 2. Clasificación de los factores de riesgo cardiovascular.	68
Tabla 3. Listado de polimorfismos de nucleótido único genotipados en este estudio.	101
Tabla 4. Características demográficas y FR cardiovascular en el primer evento.....	110
Tabla 5. Presentación clínica y extensión de la enfermedad en el primer evento.....	111
Tabla 6. Características demográficas y FR cardiovascular en el momento de estudio.	112
Tabla 7. Uso de fármacos en ambos grupos en el momento de estudio.	113
Tabla 8. Número de procedimientos de ICP en cada grupo desde el debut	113
Tabla 9. Perfil lipídico completo durante una fase estable de la enfermedad.....	114
Tabla 10. Valores séricos de las moléculas de estudio en el grupo de RPC y en el de ECM.	116
Tabla 11. Hallazgos de las moléculas analizadas a los tres niveles comparando grupos de casos y controles.	120
Tabla 12. Frecuencias de Genotipo y alelos de <i>IL6</i> en todos los pacientes incluidos en este estudio.	123
Tabla 13. Diferencias de haplotipos de <i>IL6</i> entre los pacientes progresadores y los estables.....	124
Tabla 14. Correlación de niveles séricos de IL-6 y PCR en el grupo de RPC.....	126
Tabla 15. Correlación de niveles séricos de IL-6 y PCR en el grupo de ECM.....	127
Tabla 16. Frecuencias de Genotipo y alelos de <i>PCR</i> en todos los pacientes incluidos en este estudio.	128
Tabla 17. Diferencias de haplotipos de <i>PCR</i> entre los pacientes progresadores y los estables.....	129
Tabla 18. Frecuencias de Genotipos, alelos y “carriers” de los SNPs rs3093664 y rs1800629 de <i>TNF-α</i> en todos los pacientes incluidos en este estudio.	131

Tabla 19. Frecuencias de Genotipos, alelos y “carriers” de los SNPs rs3093661 y rs1800610 de <i>TNF-α</i> en todos los pacientes incluidos en este estudio.	132
Tabla 20. Diferencias de haplotipos de <i>TNF-α</i> entre los pacientes progresadores y los estables.....	133
Tabla 21. Frecuencias de Genotipo y alelos de <i>LDLR</i> en todos los pacientes incluidos en este estudio	136
Tabla 22. Diferencias de haplotipos de <i>LDLR</i> entre los pacientes progresadores y los estables.....	137
Tabla 23. Frecuencias de Genotipo y alelos de <i>ApoB</i> en todos los pacientes incluidos en este estudio	139
Tabla 24. Diferencias de haplotipos de <i>ApoB</i> entre los pacientes progresadores y los estables.....	140
Tabla 25. Frecuencias de Genotipo,alelos y “carriers” de <i>SREBP2</i> en todos los pacientes incluidos en este estudio.....	143
Tabla 26. Diferencias de haplotipos de <i>SREBP2</i> entre los pacientes progresadores y los estables.....	144
Tabla 27. Frecuencias de genotipo y alelos de los SNPs rs2483205, rs2495477 y rs562556_GOP de <i>PCSK9</i> de todos los pacientes incluidos en el estudio.....	146
Tabla 28. Frecuencias de Genotipo y alelos de los SNPs rs11206510, rs2479409 y rs11583680_LOF de <i>PCSK9</i> en todos los pacientes incluidos en este estudio.....	147
Tabla 29. Diferencias de haplotipos de <i>PCSK9</i> entre los pacientes progresadores y los estables.....	148
Tabla 30. Hábitos de vida de los pacientes del grupo de RPC frente al grupo con ECM.	151
Tabla 31. Autocuidado y gestion de la enfermedad por parte de los pacientes.	152
Tabla 32. Perfil sociocultural de los pacientes del grupo de RPC frente al grupo con ECM.	153
Tabla 33. Perfil tecnológico de los pacientes del grupo de RPC frente al grupo con ECM.	154
Tabla 34. Puntuación usada para estimar variables únicas por esfera.....	155
Tabla 35. Análisis para elegir punto de corte en esfera de hábitos de vida.	156

Tabla 36. Estimación de punto de corte óptimo en la esfera de hábitos de vida.	157
Tabla 37. Análisis para elegir punto de corte en esfera de autocuidado y gestión de la enfermedad.	158
Tabla 38. Estimación de punto de corte óptimo en la esfera de autocuidado y gestión de la enfermedad.	159
Tabla 39. Análisis para elegir punto de corte en esfera de perfil social.	159
Tabla 40. Estimación de punto de corte óptimo en la esfera de perfil social.....	159
Tabla 41. Análisis para elegir punto de corte en esfera de perfil tecnológico o mundo 2.0.	160
Tabla 42. Estimación de punto de corte óptimo en la esfera de perfil tecnológico o mundo 2.0.....	161
Tabla 43. Análisis para elegir punto de corte en la totalidad de ítems incluidos.	162
Tabla 44. Estimación de punto de corte óptimo en la totalidad de ítems valorados..	162
Tabla 45. Comparación de perfiles de riesgo alto en las diferentes esferas entre el grupo de RPC y el de ECM.....	164

RESUMEN

RESUMEN

Introducción y objetivos: La progresión de la aterosclerosis coronaria, una vez se hace clínicamente evidente, tiene una gran variabilidad interindividual. Planteamos determinar marcadores séricos y genéticos en pacientes con rápida progresión clínica (RPC) de aterosclerosis coronaria frente a pacientes con estabilidad clínica mantenida (ECM).

Métodos: Estudio retrospectivo de casos (RPC) y controles (ECM) (1:2). Se consideraron RPC aquellos pacientes que precisaron ≥ 2 revascularizaciones por progresión aterosclerótica en los 10 años posteriores a una primera angioplastia y ECM aquellos sin eventos durante el mismo periodo tras primera angioplastia. Una vez seleccionados, se les realizó determinación de valores séricos, expresión de ácido ribonucleico mensajero y polimorfismos genéticos de Interleucina-6 (IL-6), proteína C reactiva (PCR) y factor de necrosis tumoral α (TNF- α) como marcadores de inflamación y proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDLR), proteína 2 de unión a elementos reguladores de esteroides (SREBP2) y apolipoproteína B (ApoB) del aspecto aterogénico.

Resultados: Se incluyeron 180 pacientes (58 RPC y 122 ECM). Las características demográficas, perfil de riesgo clásico y extensión de enfermedad coronaria basal fueron comparables. El grupo RPC presentó niveles séricos más elevados de IL-6 y PCSK9 y mayor expresión de ARNm de TNF- α . Los alelos *IL-6* rs180075 C, *TNF- α* rs3093664 non G y *PCSK9* rs2483205 T confieren riesgo de RPC ($p < 0,05$ en todos los casos). Un 51,7%

de pacientes del grupo RPC presentaron los tres alelos de riesgo frente al 18% de los pacientes del grupo ECM ($p < 0,001$).

Conclusiones: Sugerimos la existencia de marcadores genotípicos y fenotípicos que se asocian a la RPC de aterosclerosis coronaria y que podrían ayudar a individualizar la intensidad y tipo de las terapias.

ABSTRACT

ABSTRACT

Introduction and objectives: Once coronary artery disease is clinically evident, every patient presents a different rate of progression, which impacts on prognosis. We aim to characterize serum and genetic markers in rapid clinical progression (RCP) vs long standing stable (LSS) patients with coronary artery disease.

Methods: Retrospective study of cases (RCP) and controls (LSS) (1:2). Patients who required ≥ 2 revascularizations due to atherosclerotic progression in the 10 years after a first angioplasty were considered to be RCP and those without events during the same period after the first angioplasty were considered to be LSS. Once selected, serum values, messenger ribonucleic acid expression and genetic polymorphisms of interleukin-6 (IL-6), C reactive protein and Tumor necrosis factor α (TNF- α) as inflammatory markers and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9), low-density lipoprotein receptor, sterol regulatory element binding transcription factor 2 and apolipoprotein B for the atherogenic perspective, were analyzed.

Results: Finally, 180 patients were included (58 RCP and 122 LSS). Demographic characteristics, classic risk factors and coronary disease extent were similar in both groups. RCP patients showed higher serum levels of IL-6 and PCSK9 and a higher TNF- α mRNA expression. *IL-6* rs180075 C, *TNF- α* rs3093664 non G and *PCSK9* rs2483205 T alleles confer risk to RCP ($P < .05$ in all the cases). A 51.7% of RCP patients presented all three risk alleles vs 18% of LSS patients ($P < .001$).

Conclusions: We suggest the existence of specific phenotypic and genotypic markers associated with RCP of coronary artery disease that could help to individualize intensity and type of therapies.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCION

1.1 La aterosclerosis coronaria

1.1.1 Definiciones

Arteriosclerosis: nombre genérico que engloba los cambios que ocurren de forma natural a lo largo de la vida en el sistema arterial principal y que se caracteriza por incremento en el espesor del área de la íntima, pérdida de elasticidad, aumento del contenido en calcio y modificaciones en su diámetro ⁽¹⁾.

Aterosclerosis: en contraste con el proceso natural de la arteriosclerosis, en este caso estamos ante un fenómeno patológico focal que afecta a las grandes arterias, principalmente la aorta y las coronarias, carótidas, ilíacas y femorales. La lesión arteriosclerosa es una alteración inmunoinflamatoria crónica que se inicia como consecuencia de la disfunción endotelial, secundaria a la acción de los factores de riesgo cardiovascular. Ocurre principalmente en la capa íntima de las arterias de grande y mediano calibre de cualquier parte del cuerpo ⁽¹⁾.

Enfermedad aterotrombótica: La aterosclerosis generalmente se complica mediante la fisura, la erosión o la rotura de la placa y la formación de un trombo en su superficie, lo que facilita su crecimiento y la aparición de isquemia o necrosis. Este hecho causa parte de sus manifestaciones clínicas. De ahí que se utilice este término, en un intento de incluir ambos procesos en una misma entidad ⁽²⁾.

Aterosclerosis coronaria: La aterosclerosis es una enfermedad sistémica que afecta a arterias de diferentes localizaciones simultáneamente, pero con diferente grado de progresión. Tiende a asentarse en las arterias que irrigan el corazón (coronarias), el cerebro (carótidas, vertebrales y cerebrales) y las extremidades inferiores (iliacas y femorales). Sus manifestaciones clínicas dependen del lecho vascular afectado. Recibe este nombre cuando la aterosclerosis afecta a las arterias

coronarias y se puede manifestar por la aparición de síndrome coronario agudo (SCA), infarto agudo de miocardio (IAM) o muerte súbita.

En cuanto a la forma de presentación puede ser crónica, por estenosis de la luz arterial, como en la angina estable o la claudicación intermitente, o aguda, por la súbita rotura de la placa y la formación de un trombo, como ocurre en los síndromes coronarios agudos o en los ictus isquémicos ⁽²⁾.

Cardiopatía isquémica (CI): se puede definir como la enfermedad cardíaca producida como consecuencia de las alteraciones fisiopatológicas secundarias a la aparición de un desequilibrio entre la demanda y el aporte de oxígeno del músculo cardíaco. La causa más frecuente de CI es la enfermedad aterosclerótica de las arterias coronarias epicárdicas, tanto en su forma de presentación crónica (placas estables en la pared del vaso que disminuyen el diámetro de su luz) como en la forma aguda de SCA (fisura y trombosis de una placa inestable) ⁽³⁾. De ahí que en muchas ocasiones se hable de CI como equivalente a aterosclerosis coronaria.

1.1.2 Epidemiología

La **aterosclerosis** es un proceso lento y progresivo que se inicia ya de forma precoz en la infancia con la aparición de estrías grasas y evoluciona lentamente con el paso de los años desarrollando placas de ateroma cada vez más complejas. Es una enfermedad evolutiva en el tiempo (años) en la que suelen coexistir distintos estadios de la enfermedad ^(1,4-7).

Figura 1. Proceso evolutivo de la aterosclerosis.

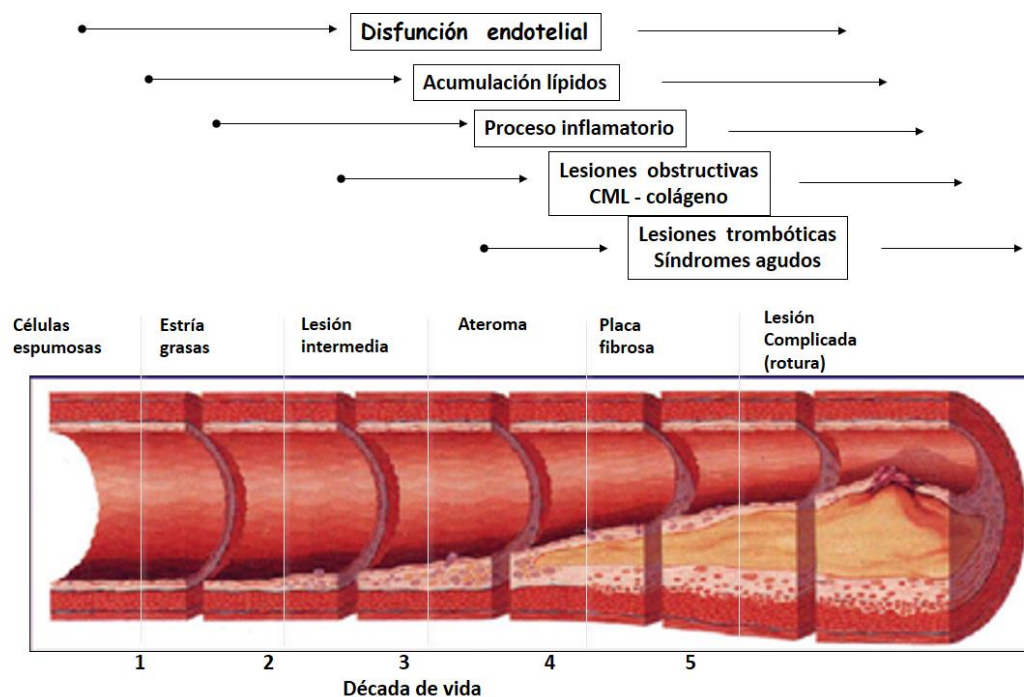


Figura tomada de García-Camarero T, Royuela N, Berrazueta JR. (2017). Aterosclerosis. En José Ramón de Berrazueta (Ed.), *Libro de cardiología Valdecilla* (pp. 357-370) ⁽¹⁾.

La **cardiopatía isquémica** causa más muertes y discapacidad e implica más costos para el sistema sanitario de los países desarrollados que cualquier otra enfermedad. Lleva siendo la principal causa individual de muerte en la población española más de 30 años, especialmente a través de su manifestación más grave, el síndrome coronario agudo. Si bien la tasa anual de mortalidad general por CI ha disminuido de manera continuada durante los últimos 40 años en España, el número total de fallecimientos debidos a CI asciende, probablemente debido al progresivo envejecimiento de la población que incrementa la prevalencia de la enfermedad en la población española, siendo la que causa un mayor número de muertes cardiovasculares (30,7%) ⁽⁸⁾.

Figura 2. Tendencia de la mortalidad por enfermedad coronaria en España.

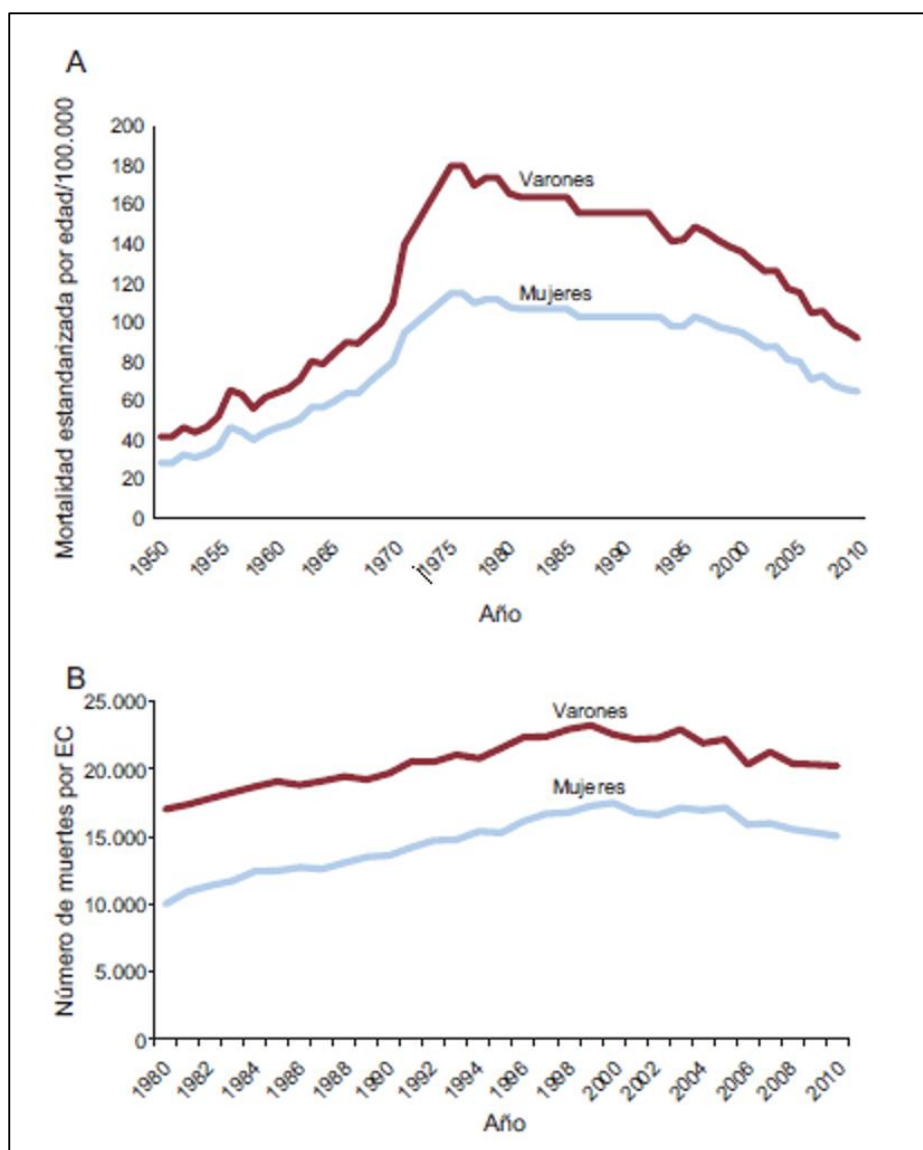


Figura tomada de Dégano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiología del síndrome coronario agudo en España: estimación del número de casos y la tendencia de 2005 a 2049. *Rev Esp Cardiol.*2013; 66(6):472-481⁽⁹⁾.

España ha sido situada tradicionalmente entre los países industrializados con baja incidencia de enfermedad coronaria debido a factores genéticos y otros relacionados con la dieta típica mediterránea. Dentro del grupo de pacientes con CI en España, la reducción en la mortalidad en la fase aguda del SCA que se ha evidenciado en

los últimos años ha conllevado un importante aumento poblacional de pacientes con CI estable ⁽³⁾.

1.1.3 Recuerdo histórico

En el estudio de la aterosclerosis hay varios nombres propios que deben conocerse por la contribución que han tenido al conocimiento que tenemos en la actualidad sobre este proceso ^(1,10).

Figura 3. Algunos nombres propios en la historia de la aterosclerosis.



Figura modificada a partir de García-Camarero T, Royuela N, Berrazueta JR. (2017). Aterosclerosis. En José Ramón de Berrazueta (Ed.), *Libro de cardiología Valdecilla* (pp. 357-370) ⁽¹⁾.

Karl Von Rokitansky 1841. Teoría trombogénica: Este investigador sugirió que las placas ateromatosas se originaban a partir de los depósitos de fibrina en la íntima arterial. Se basaba en la presencia de fibrina en la placa aterosclerosa, por lo que propuso que la fibrosis inicial de la íntima era el resultado de la organización de un trombo blanco o plaquetario, el cual una vez incorporado a la pared vascular, provocaría espesamiento con transformación patológica consecutiva de la íntima. Estos trombos se depositarían en zonas previamente lesionadas del endotelio vascular, provocadas por diversas causas. Esta teoría no ha sido plenamente aceptada por los investigadores, porque los estudios anatomopatológicos sobre la historia natural de las placas aterosclerosas en humanos no han logrado encontrar un número suficiente de microtrombos en los sitios esperados y en el momento indicado, para que inicie la lesión primaria y la progresión del proceso ateroscleroso. Estudios experimentales, además, han mostrado que incluso lesiones endoteliales extensas producidas por un catéter provisto de balón y otras manipulaciones experimentales que destruyen la íntima, no desarrollan la formación de un trombo mural progresivo ni la formación de la placa aterosclerótica clásica.

Rudolf Virchow. 1856 Teoría inflamatoria: postulaba que el ateroma es producto de un proceso inflamatorio por dentro de la íntima de la arteria. El engrosamiento fibroso no es más que la consecuencia de la reacción fibrosa proliferativa inducida por las células del tejido conectivo en el interior de la íntima. Mantuvo que las fuerzas mecánicas inician el estímulo irritativo y que la endarteritis es parte del mecanismo de reparación. Su teoría tiene elementos que son la base de la hipótesis de respuesta a la lesión de Russel Ross 100 años después.

Ludwig Aschoff. 1924. Reconoció dos componentes de la enfermedad, uno lipídico en jóvenes (aterosis o ateromatosis) y otro escleroso, fibrolipídico en la edad adulta, llamado aterosclerosis. De hecho, el autor habla de tres estados de desarrollo: aterosis en niños, aterosis en adolescentes y aterosclerosis en adultos, que constituyen las lesiones fibrolipídicas (placas fibrosas).

Enos WF. Realiza una serie de trabajos en los años cincuenta en los que da un sustrato anatómico a la hipótesis de que la aterosclerosis comienza en la infancia y se desarrolla en las décadas siguientes, objetivando en jóvenes soldados fallecidos en la

guerra de Corea la existencia de lesiones arterioscleróticas avanzadas (en el 77% de los corazones existía alguna evidencia de arteriosclerosis coronaria, con lesiones que iban desde el mero engrosamiento fibroso hasta la oclusión total).

Russell Ross. 1986. Respuesta a la lesión: Científico que dedicó la mayor parte de su carrera al estudio de la aterosclerosis en la década de los 70 con importantes contribuciones al mejor entendimiento de la misma: centró la atención en la pared de los vasos frente al contenido de la sangre y desarrolló la hipótesis de “respuesta a la lesión” según la cual la fase más inicial de la aterosclerosis es la agresión al endotelio desencadenada por diversos factores de forma única o en combinación.

En la década de los 80 aparecen los primeros estudios que hablan de la **disfunción endotelial**. Dos científicos muy ligados a esta entidad son **Robert Furchgott** (premio Nobel en 1998) que identificó una sustancia que denominó EDRF (endothelium Deirved Relaxing Factor o Factor de Relajación Derivado del Endotelio) y **Salvador Moncada** que identificó esta sustancia como el Óxido Nítrico (NO) y analizó su importancia en el correcto funcionamiento del endotelio y en la homeostasis de la pared vascular.

Peter Libby: Científico cuyo campo de investigación se centra en la biología vascular tratando de entender los mecanismos implicados en los síndromes coronarios agudos y las características de las placas ateroscleróticas en las diferentes presentaciones de la enfermedad arterial coronaria (EAC).

1.1.4 Histología

Las lesiones aterosclerosas resultan de una variedad de procesos patogénicos que incluyen la formación de macrófagos espumosos, con muerte celular y acumulación de lípido extracelular, desplazamiento y reducción de la matriz intercelular estructural y las células musculares lisas, la generación de depósitos minerales, la inflamación crónica, neovascularización, rotura de la superficie de la lesión y formación o transformación de hematoma o trombo en tejido fibromuscular.

A lo largo de los años se han creado diferentes clasificaciones para intentar explicar esta evolución.

Inicialmente se utilizó la clasificación propuesta por el proyecto internacional de Arteriosclerosis (IAP) que distingue entre: a) estría grasa o lesiones lipídicas, que consiste en depósitos lipídicos que se tiñen con Sudán IV, todas áreas intimaes ligeramente elevadas; b) placa fibrosa o lesiones sobreelevadas (raised lesions) que incluyen áreas de lesión intimal elevadas, duras a la palpación en la inspección macroscópica y que corresponden a placas fibrosas o fibroateromatosas con contenido lipídico o sin él, y c) la lesión calcificada o complicada con hemorragia, ulceración o trombosis

En 1992 Fuster propuso una clasificación basada en la patofisiología, con tres tipos de lesiones. El tipo I supone cambios funcionales en el endotelio con acumulación de monocitos y lípidos en la íntima; el tipo II incluye pérdida de células endoteliales, agregación plaquetaria y proliferación moderada de células musculares lisas, y el tipo III, rotura de lesiones con formación de trombos, importante proliferación de células musculares e incorporación del trombo al interior del vaso causando permanente e importante engrosamiento.

Tabla 1: Clasificación histológica de las lesiones ateroscleróticas.

Lesión tipo I	Lesión mínima (lesiones tempranas)
Lesión tipo IIa	Estría grasa con tendencia a la progresión
Lesión tipo IIb	Estría grasa estable
Lesión tipo III	Preateroma (lesión intermedia)
Lesión tipo IV	Ateroma (lesiones complicadas)
Lesión tipo V	Fibroateroma
Lesión tipo VI	Lesión complicada (hematoma/trombosis)
Lesión tipo VII	Placa calcificada
Lesión tipo VIII	Placa fibrosa

Tabla adaptada de Bertomeu A, Zambón D. La placa aterogénica: fisiopatología y consecuencias clínicas. *Med Integral* 2002;40(9):394-405 ⁽¹⁰⁾.

A partir de ese año y a través de varias publicaciones, Stary propone una nueva clasificación de la lesión aterosclerótica en seis tipos, ampliada posteriormente a ocho, basándose en la microscopia y en datos obtenidos de arterias coronarias y aortas procedentes de 1.286 autopsias (tabla 1) ⁽¹¹⁾.

Por último, Virmany lanza una nueva propuesta de clasificación. Establece que el esquema de clasificación numérica romana modificada por códigos de letras es una lista muy larga y de difícil recuerdo y que dicha clasificación implica un orden de modelo lineal de progresión de la lesión. Considera que es un sistema ambiguo, porque no deja claro si hay una sola sucesión de eventos durante la progresión de todas las lesiones. Propone un esquema de clasificación más simple y más fácil de utilizar que define siete lesiones ^(1,12):

- **Xantoma intimal:** término genérico que describe la acumulación focal de macrófagos cargados de grasa. Muchos de estos xantomas pueden regresar.

- **Engrosamiento intimal:** se considera la fase más precoz de la aterosclerosis. Desde el punto de vista histológico está formado principalmente por células musculares lisas y una matriz rica en proteoglicanos y colágeno con muy pocas células inflamatorias.

- **Engrosamiento intimal patológico:** se caracteriza por depósitos de lípidos extracelulares que contienen proteoglicanos en ausencia de necrosis. Estos depósitos tienden a desarrollarse en áreas de engrosamiento intimal adaptativo y se localizan generalmente en las capas más profundas de la íntima, cerca de la capa media. Pueden estar presentes infiltrados de macrófagos y linfocitos T que se localizan cerca de la superficie luminal.

- **Fibroateroma de capa gruesa:** se caracteriza por un núcleo necrótico rico en lípidos encapsulado por tejido fibroso. En una primera fase se observa necrosis con infiltración de macrófagos en los depósitos de lípidos, además de una pérdida local de colágeno y proteoglicanos. En esta fase el acúmulo de colesterol libre no es aparente. En los fibroateromas “más maduros” se ven colecciones de desechos celulares, aumento del colesterol libre y una práctica desaparición de matriz extracelular.

- **Fibroateroma de capa fina (placa vulnerable):** se caracteriza por un gran núcleo necrótico (un 25% de toda el área de la placa) separado de la luz del vaso por una capa

fibrosa muy fina (de menos de 65µm de grosor). La capa fibrosa está altamente infiltrada por macrófagos y linfocitos T, aunque estos últimos en una menor proporción. Típicamente la capa fibrosa apenas presenta células musculares lisas.

- **Nódulo calcificado:** se caracteriza por presentar una capa fibrosa erosionada y trombo asociado junto a nódulos calcificados.

- **Placa fibrocalcificada:** se caracterizan por presentar una capa fibrosa gruesa que envuelve extensos acúmulos de calcio en la íntima cerca de la media. Apenas presentan núcleo necrótico.

Figura 4. Propuesta de clasificación de lesiones ateroscleróticas

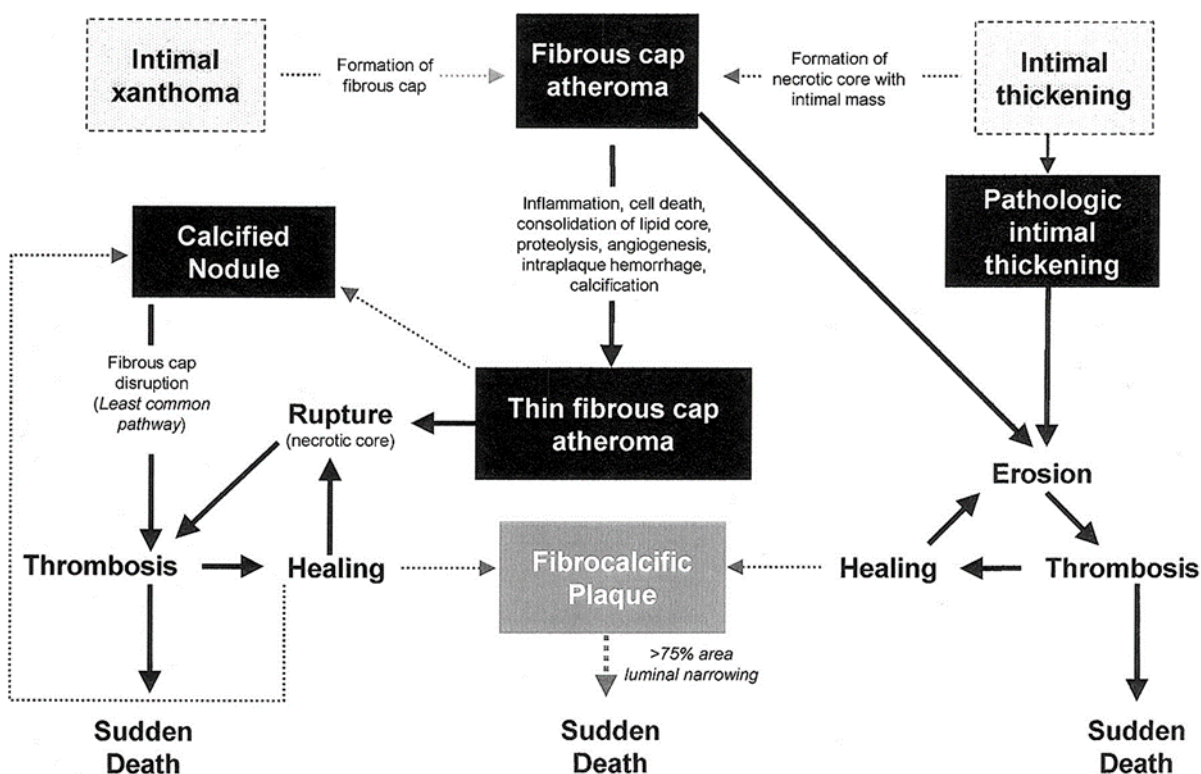


Figura tomada de Virmani R, Frank D, Kolodgie FD, et al. Lessons from sudden coronary death a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1262-75 ⁽¹²⁾.

1.1.5 Patogénesis

Múltiples factores están involucrados en el desarrollo de la aterosclerosis, incluyendo la disfunción endotelial, factores inflamatorios e inmunológicos, rotura de placa y los tradicionales factores de riesgo cardiovascular ⁽¹⁾.

1.1.5.1 Disfunción endotelial: el endotelio forma una capa biológica, activa y tromborresistente que separa la sangre de tejidos subendoteliales potencialmente trombogénicos. Además, también modula el tono, crecimiento, hemostasia e inflamación a lo largo del sistema circulatorio. De todas estas funciones se encargan una serie de moléculas reguladoras. Algunas de ellas participan en mecanismos vasodilatadores (PGI-2, Dopamina, ANP, BNP, ADM, óxido nítrico) y otras en mecanismos vasoconstrictores (TXA2, vasopresina, norepinefrina, angiotensina II, endotelina) encontrándose en equilibrio en un endotelio sano.

Figura 5. Esquema de las moléculas implicadas en la función endotelial.

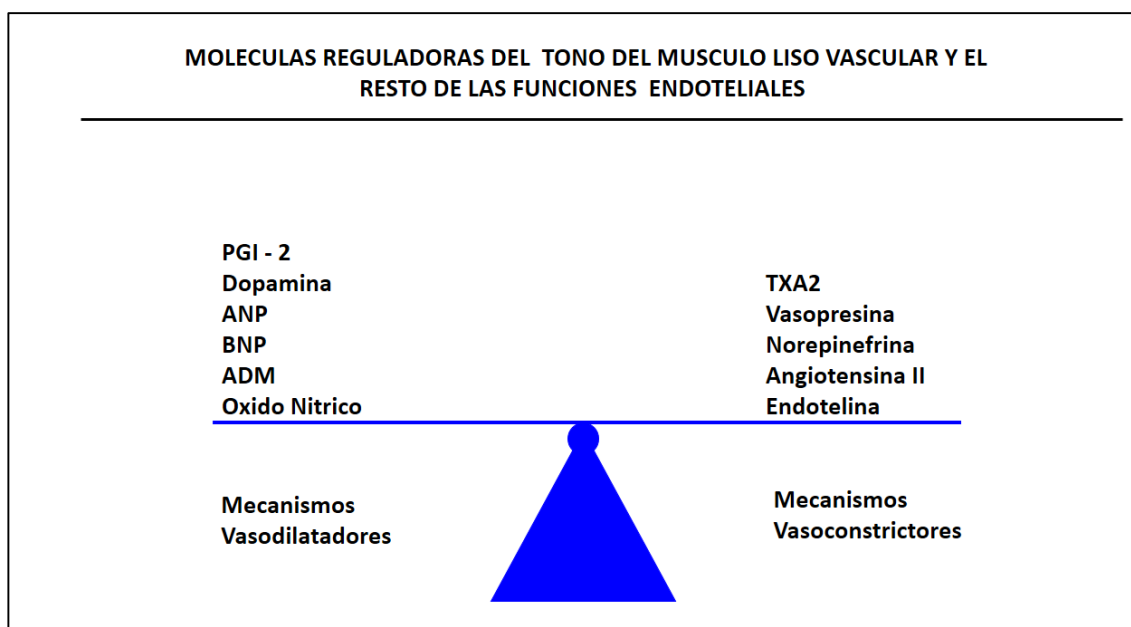


Figura tomada de García-Camarero T, Royuela N, Berrazueta JR. (2017). Aterosclerosis. En José Ramón de Berrazueta (Ed.), *Libro de cardiología Valdecilla* (pp. 357-370) ⁽¹⁾.

Inicialmente se definió la disfunción endotelial como la situación en la que, en presencia de un endotelio morfológicamente normal, éste no responde con una dilatación normal o completa ante el estímulo de sustancias como acetilcolina o la bradicinina, que ejercen su efecto vasodilatador a través de la liberación del óxido nítrico. Sin embargo, la arteria tiene una respuesta relajadora completa al estímulo con nitroglicerina, nitroprusiato sódico, o cualquier otro nitrovasodilatador que se transforman en donadores exógenos de NO y producen la relajación directa del músculo liso, o relajación endotelio independiente.

Actualmente se define la disfunción endotelial como la alteración en cualquiera de las funciones del endotelio (tono, agregación plaquetaria, inflamación) en presencia de un endotelio morfológicamente normal.

Figura 6. Disfunción endotelial en la aterosclerosis.

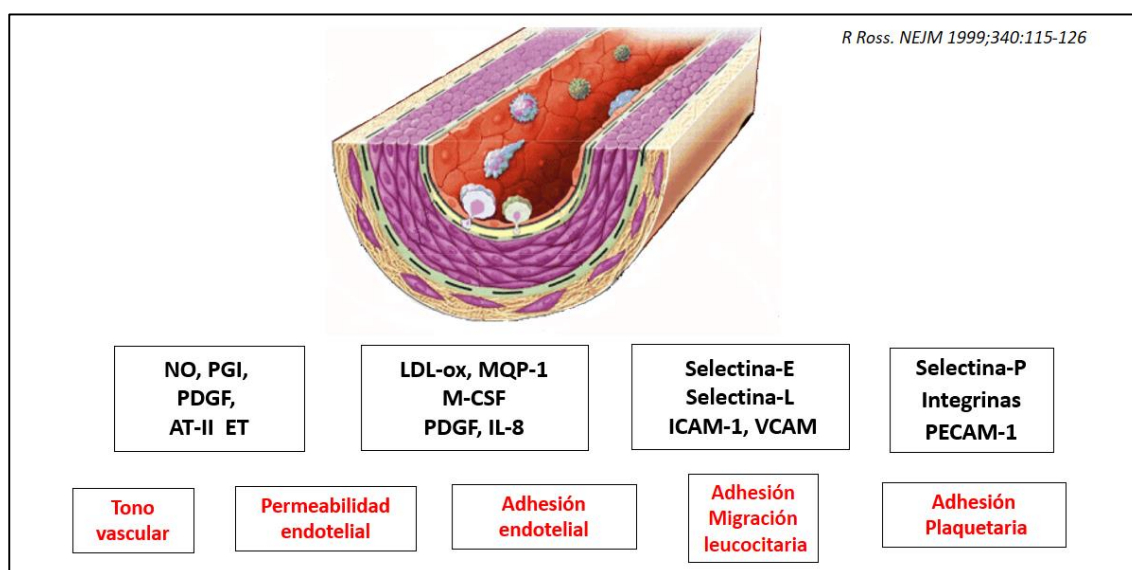


Figura modificada a partir de García-Camarero T, Royuela N, Berrazueta JR. (2017). Aterosclerosis. En José Ramón de Berrazueta (Ed.), *Libro de cardiología Valdecilla* (pp. 357-370) ⁽¹⁾.

La disfunción de la vasodilatación endotelial es un paso inicial en la aterosclerosis, que se postula es debido a la pérdida de la producción o liberación del óxido-nítrico derivado del endotelio. Esta disfunción endotelial está asociada a la

mayoría de los factores de riesgo tradicionales y se induce por las lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas. En esta injuria endotelial participan diversas estirpes celulares:

- Células del endotelio: Se produce una disrupción de la barrera de permeabilidad y se estimula la producción de moléculas de adhesión leucocitaria (VCAM, ICAM, selectina) y de citoquinas inflamatorias (IL-1, TNF- α). Además, disminuyen las moléculas vasodilatadoras y antitrombóticas (NO y prostaciclina).
- Células musculares lisas: aumentan la producción de citoquinas inflamatorias (IL-1, TNF- α) y estimulan la síntesis de matriz extracelular. Además, comienzan a migrar y a proliferar en la capa subíntima.
- Leucocitos: las sustancias que segregan el endotelio y las células musculares lisas van a producir un reclutamiento fundamentalmente de monocitos que van a acudir al foco y adherirse al endotelio comenzando la reacción inflamatoria.

Figura 7. Cambios que induce la disfunción endotelial.

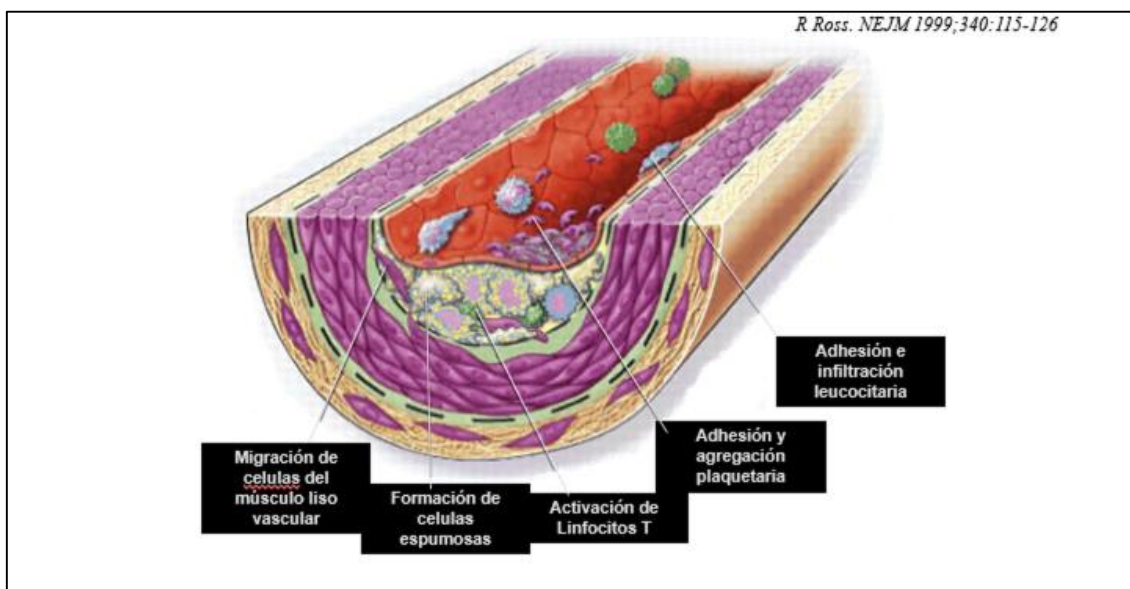


Figura modificada a partir de García-Camarero T, Royuela N, Berrazueta JR. (2017). Aterosclerosis. En José Ramón de Berrazueta (Ed.), *Libro de cardiología Valdecilla* (pp. 357-370)

(1).

1.1.5.2 Inflamación: Múltiples estudios han demostrado que la inflamación es un acontecimiento clave en el curso de la enfermedad arterial coronaria ⁽¹³⁻¹⁵⁾.

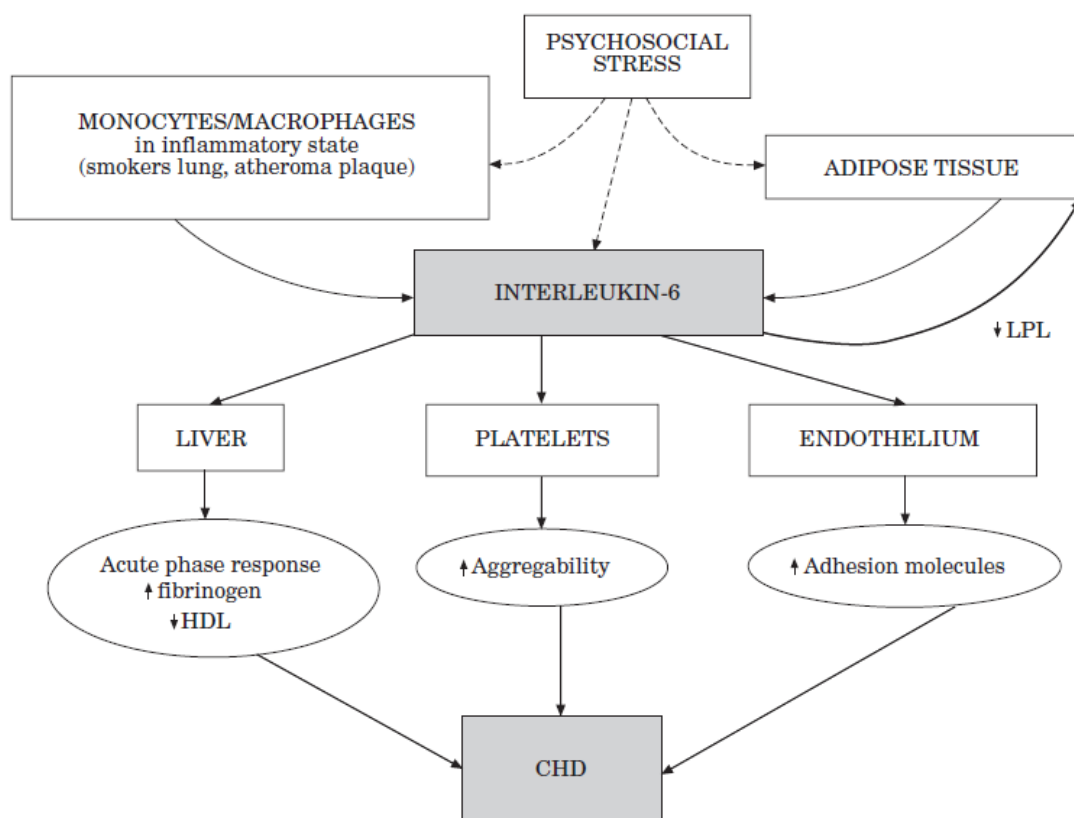
Las células inflamatorias y las lipoproteínas interactúan con sustratos bioquímicos en la pared vascular y conducen a la formación de la placa de ateroma. Los cambios posteriores en la composición de la placa aterosclerótica y en el estado inflamatorio definen la evolución a eventos estables o inestables.

Los macrófagos presentes en la pared arterial poseen receptores con gran afinidad para captar partículas de LDL modificadas por peroxidación lipídica, dando origen a las células espumosas (macrófagos cargados de lípidos). Este proceso puede acelerarse en presencia de grandes concentraciones plasmáticas de colesterol unido a LDL (LDLc) produciéndose una sobrecarga de células espumosas muertas que forman un cúmulo de lípido extracelular.

Los macrófagos que han sido modificados por las LDL oxidadas liberan una serie de sustancias inflamatorias, citocinas y factores de crecimiento. Se han identificado diversas moléculas implicadas, entre ellas: MCP-1, ICAM-1, MCSF, CD40 ligando soluble, IL-1, IL-3, IL-6, IL-8 y IL-18, TNF- α ⁽¹⁾.

Interleucina 6: es una citocina producida por células inmunitarias y no inmunitarias, con función tanto de mediador inflamatorio como de regulador de la función endocrina y metabólica. Varios estudios han encontrado que la IL-6 podría estar involucrada en el desarrollo de EAC ⁽¹⁶⁾ Su relación con la progresión de la aterosclerosis se podría explicar a través de los siguientes mecanismos reflejados en la figura 8 ^(17,18).

Figura 8. El papel central de la IL-6 y su efecto en el desarrollo de la enfermedad arterial coronaria.

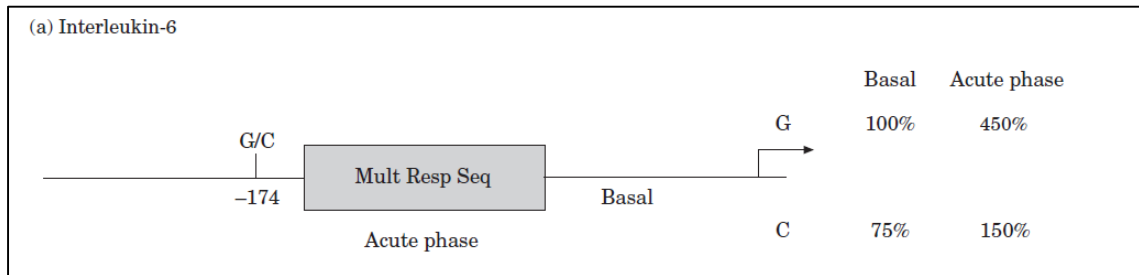


Tomada de Woods A, et al. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6. Eur Heart J. 2000 ⁽¹⁷⁾.

La IL 6 se encuentra más elevada en los pacientes con angina respecto a los controles sanos ⁽¹⁹⁾. Además, niveles elevados de esta citoquina en sangre tras un síndrome coronario agudo se han relacionado con una peor evolución.

Se han identificado varios polimorfismos de nucleótido único (SNPs) del promotor del gen de la IL 6 que podrían estar relacionados con el avance de la aterosclerosis coronaria (IL-6-174 G>C, IL-6 -572 C>G, IL-6 -598...). Uno de los más ampliamente investigados es el IL6-174 G>C (rs1800795) ⁽¹⁶⁾. Como se muestra en la Figura 9 este polimorfismo implica un cambio de una sola base, de guanina a citosina, en la posición 174 en la 5 región flanqueante del gen de la IL-6 ⁽¹⁷⁾.

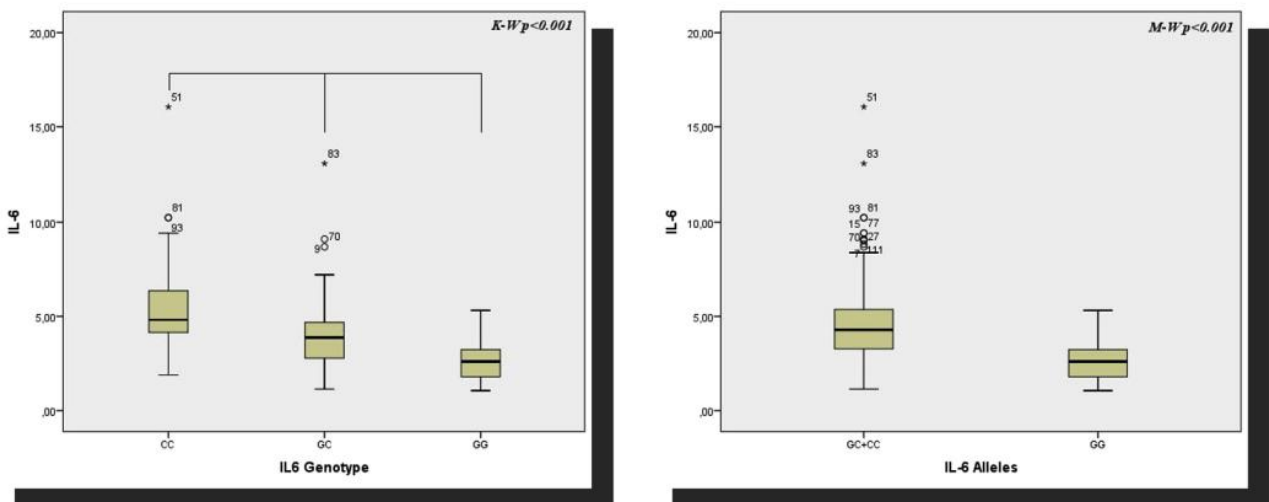
Figura 9. Promotor del gen de la IL-6.



Tomada de Woods A, et al. *Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6*. Eur Heart J. 2000 ⁽¹⁷⁾.

Este polimorfismo del gen IL-6 se asocia con diferentes niveles de proteína secretada ⁽¹⁵⁾. El alelo C está asociado con mayor producción que el alelo G ⁽¹⁹⁾ como se puede ver en la siguiente figura.

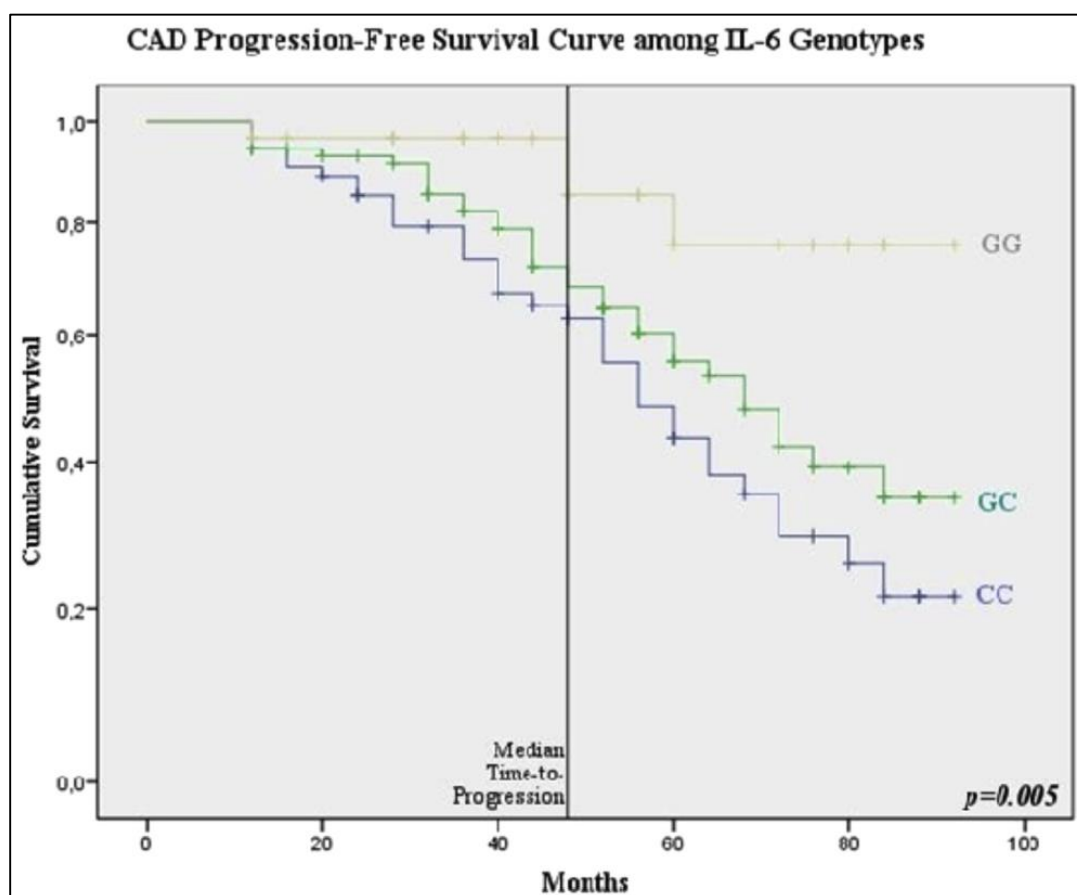
Figura 10. Distribución de los niveles séricos de IL-6 entre tres genotipos y dos alelos del SNP rs1800795.



Tomada de Toutouzas K, et al. The -174 G>C Interleukin-6 Gene Polymorphism is Associated with Angiographic Progression of Coronary Artery Disease over a 4-Year Period. *Hellenic J Cardiol*. 2017 ⁽²⁰⁾.

Toutouzas et al ⁽²⁰⁾ analizaron la evolución de la aterosclerosis mediante angiografía en pacientes con cardiopatía isquémica conocida en base a este polimorfismo 174 G>C IL-6. Según sus resultados, la presencia del alelo C se asociaría con 52.8% de progresión respecto al 13,3% del alelo G (figura 11). Según un metaanálisis ⁽²¹⁾, el genotipo GG tiende a reducir el riesgo de EAC en un 20% (odds ratio de 0,8); mientras que los genotipos GC y CC aumentarían el riesgo (odds ratio de 1.16 y 1.48 respectivamente).

Figura 11. Curvas de Kaplan-Meier para la progresión de la EAC entre tres genotipos de Interleucina -6.

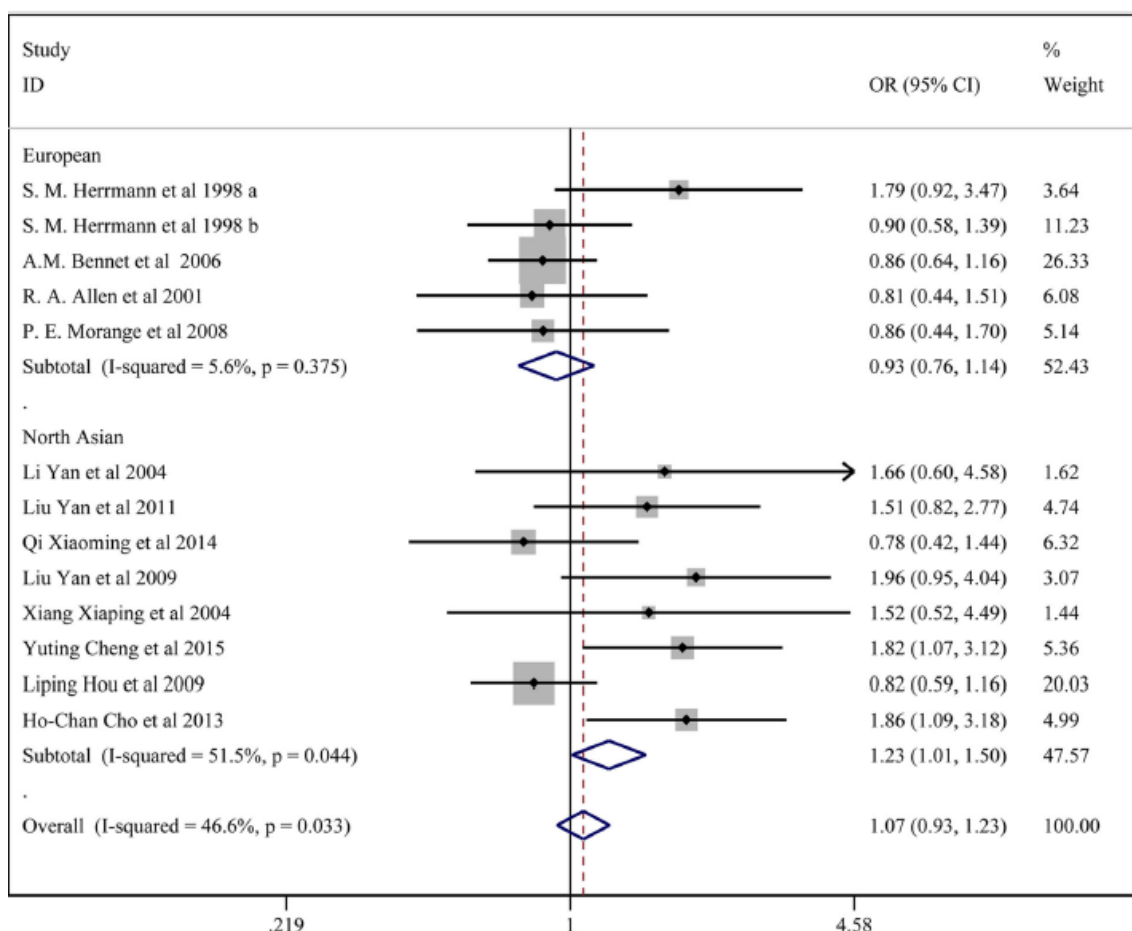


Tomada de Toutouzas K, et al. The -174 G>C Interleukin-6 Gene Polymorphism is Associated with Angiographic Progression of Coronary Artery Disease over a 4-Year Period. *Hellenic J Cardiol.* 2017 ⁽²⁰⁾.

Factor de necrosis tumoral alfa: es una citocina circulante derivada del endotelio, células musculares lisas y macrófagos asociados con las placas de ateroma coronario. Está implicado en múltiples procesos cardiovasculares. Por ejemplo, los niveles de TNF- α están marcadamente elevados en pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada, edema agudo de pulmón y miocardiopatías. Las concentraciones plasmáticas de TNF- α persisten elevadas en los pacientes que han sufrido un infarto de miocardio y esto les confiere mayor riesgo de eventos coronarios recurrentes ^(22,23).

Se han identificado varios SNPs en el promotor de TNF- α . De estos, la conversión de guanina (G) a adenina (A) en la posición 238 (rs361525) tiene una asociación significativa con la susceptibilidad a la aterosclerosis en europeos y asiáticos (Figura 12) ⁽²⁴⁾.

Figura 12. Diagrama para el modelo de polimorfismos TNF- 238 G/A asociados con enfermedad coronaria.



Tomada de Huang et al. BMC Medical Genetics, 2020 ⁽²⁴⁾.

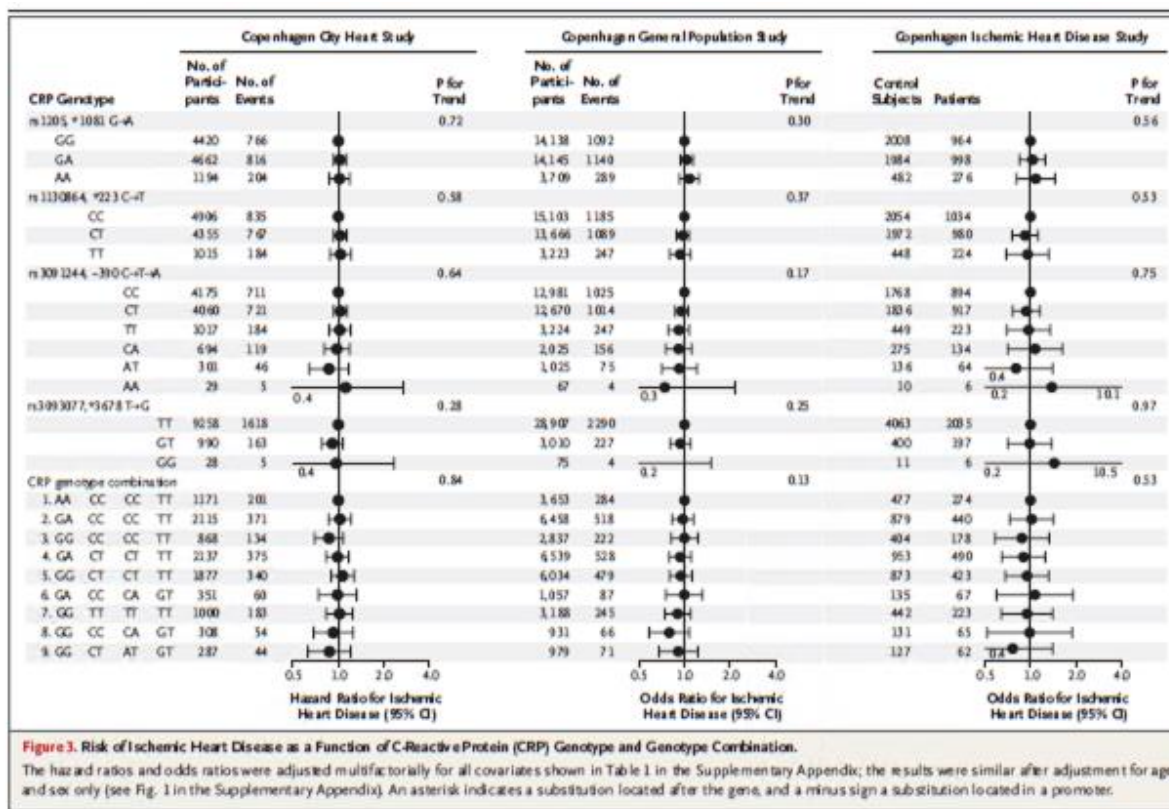
Proteína C reactiva: es un reactante de fase aguda que se produce predominantemente por los hepatocitos bajo la influencia de la IL-6 y el TNF- α . Más de 30 estudios epidemiológicos han demostrado una fuerte asociación entre la presencia de niveles elevados de PCR en sangre y la prevalencia de aterosclerosis subyacente, el riesgo de eventos cardiovasculares agudos entre pacientes estables y la incidencia del primer evento cardiovascular en pacientes en riesgo ^(1,25-28).

Hay un gran debate abierto sobre si la PCR sérica es un marcador inespecífico que se encuentra elevado como parte de la fase aguda de respuesta a un estímulo inflamatorio, o por el contrario es un participante directo en la progresión de la aterosclerosis y sus consecuencias clínicas con estudios que apoyan ambas posturas ⁽²⁹⁻⁴⁰⁾.

A nivel de polimorfismos hay dos amplios estudios realizados con randomización mendeliana que sugieren que la PCR no tiene un papel patogénico directo sobre la aterosclerosis.

Zacho et al ⁽⁴¹⁾ estudiaron a más de 50.000 individuos con y sin enfermedad isquémica cardiovascular con niveles conocidos de PCR ultrasensible y en los que se sabía el genotipo de cuatro polimorfismos de la misma. Vieron que el riesgo de cardiopatía isquémica estaba incrementado en las personas con niveles de PCR por encima de 3mg/L en comparación con las que tenían niveles menores a 1mg/dL (HR 1.6, 95% IC: 1.2-2.1). Las combinaciones de genotipos de los cuatro polimorfismos explicaban una diferencia de hasta el 64% en los niveles plasmáticos de PCR y un incremento en el riesgo predicho teórico de CI y enfermedad cerebrovascular de hasta un 32% y 25% respectivamente. Pese a estas consideraciones teóricas, ninguno de las combinaciones genotípicas se asoció con un incremento en el riesgo de CI.

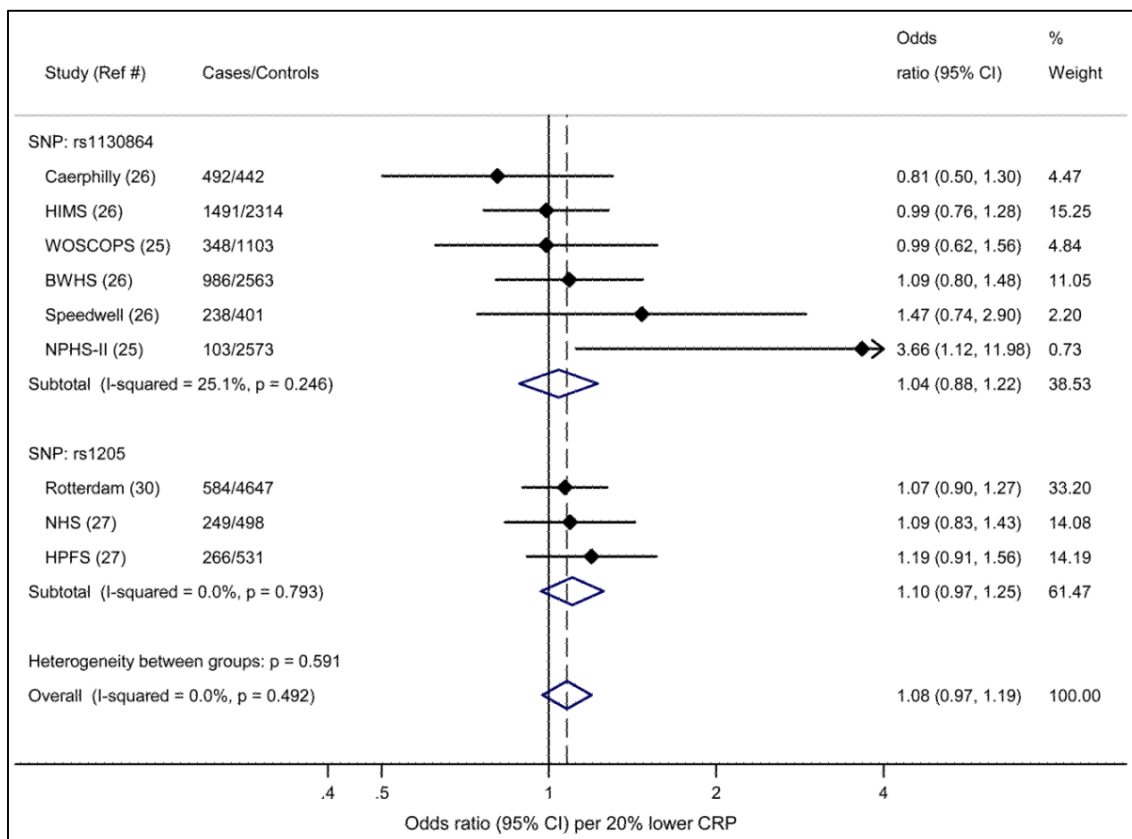
Figura 13. Riesgo de cardiopatía isquémica en función de diferentes combinaciones de genotipos de PCR.



Tomada de Zacho et al. Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease. *N Engl J Med* 2008 ⁽⁴¹⁾.

Resultados muy similares encontraron Elliot et al ⁽⁴⁰⁾. En este estudio se utilizaron tanto técnicas de randomización mendeliana como de asociación del genoma completo. Se identificaron cinco polimorfismos en cinco loci genéticos fuertemente asociados con niveles de PCR. Sin embargo, las variantes de estos loci no se asociaron con la incidencia de CI en un análisis de más de 28.000 casos y 100.000 controles.

Figura 14. Meta-análisis de asociaciones de SNPs rs1130864 y rs1205 de PCR con cardiopatía cardiopatía isquémica.



Tomada de Elliott P, Chambers JC, Zhang W, et al. Genetic Loci associated with C-reactive protein levels and risk of coronary heart disease. *JAMA* 2009 ⁽⁴⁰⁾.

1.1.5.3 Rotura de placa: La aterosclerosis sin trombosis es en general una patología benigna. El mecanismo responsable de la súbita conversión de una enfermedad estable en una condición de riesgo vital es normalmente la rotura de una placa asociada a trombosis. El riesgo de rotura de una placa depende más de la composición de la placa y su vulnerabilidad que del grado de estenosis.

Unos de los determinantes mayores de vulnerabilidad de placa son: el tamaño y la consistencia del cuerpo ateromatoso de la placa, el grosor de la capa fibrosa que recubre el núcleo y la presencia de inflamación activa dentro de la placa.

La rotura de placa tiende a ocurrir en puntos donde la superficie de la placa es más débil y más vulnerable, que coincide con puntos donde se concentra tanto stress de origen biomecánico como hemodinámico (shear stress o estrés de rozamiento), normalmente en el hombro de la placa, que es el punto de mayor profundidad de la

curva cóncava que produce la superficie de la pared del vaso cuando la pared normal comienza a protruir produciendo la placa arteriosclerosa.

1.1.5.4 Factores de riesgo cardiovascular: Están constituidos por cualquier hábito o característica biológica que sirva para predecir la probabilidad de un individuo de desarrollar una enfermedad cardiovascular ⁽²⁾. El conocimiento y detección de los factores de riesgo (FR) desempeña un importante papel para la valoración del riesgo cardiovascular, pieza clave para las estrategias de intervención sobre dichas enfermedades. La presencia de varios FR en un mismo individuo multiplica su riesgo de forma importante. Si bien todos los FR favorecen el desarrollo de la enfermedad aterotrombótica en los diferentes lechos vasculares, el poder predictivo de los FR es diferente para los distintos territorios. Así, el colesterol tiene mayor poder predictivo para el territorio coronario, el tabaco para el vascular periférico y la hipertensión arterial para el cerebrovascular.

Los FR se pueden dividir en 3 grupos: causales, condicionales y predisponentes.

Tabla 2. Clasificación de los factores de riesgo cardiovascular.

Factores de riesgo causales
Tabaco
Hipertensión arterial
Aumento de colesterol total (o LDLc)
HDLc bajo
Diabetes
Edad avanzada
Factores de riesgo condicionales
Hipertrigliceridemia
Partículas de LDL pequeñas y densas
Homocisteína sérica elevada
Lipoproteína (a) sérica elevada
Factores protrombóticos (fibrinógeno, PAI-1)
Marcadores inflamatorios (PCR)

Factores de riesgo predisponentes
Obesidad (IMC > 30)
Inactividad física
Insulinorresistencia
Obesidad abdominal (diámetro cintura >102 cm en varones y > 88 cm en mujeres)
Historia familiar de cardiopatía isquémica prematura
Características étnicas
Factores psicosociales
Factores socioeconómicos

Adaptada a partir de Lahoz C et al. La aterosclerosis como enfermedad sistémica. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60(2):184-95 ⁽²⁾.

Se denominan causales aquellos que promueven el desarrollo de la arteriosclerosis y predisponen a la enfermedad coronaria; se dispone de abundantes datos que apoyan su papel causal, aunque los mecanismos precisos no estén claramente explicados. Estos factores de riesgo actúan con independencia unos de otros y sus efectos son sumatorios.

Son FR condicionales aquellos que se asocian con un aumento del riesgo de CI, pero su relación causal no está documentada, debido a que su potencial aterogénico es menor y/o a que su frecuencia en la población no es lo suficientemente grande.

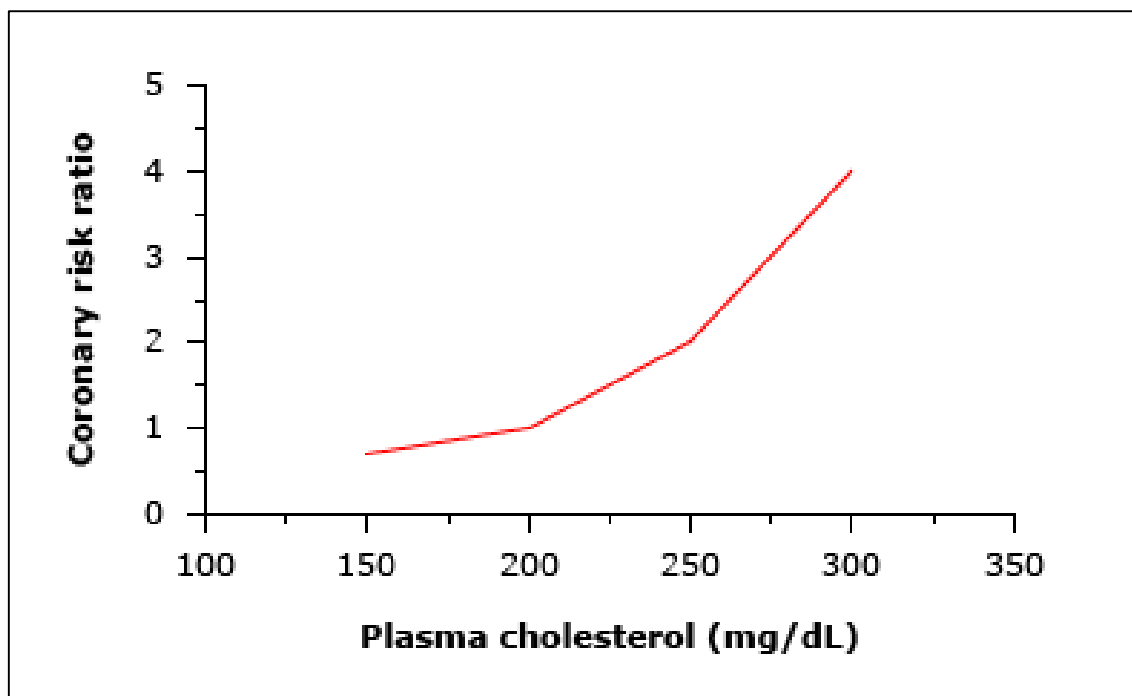
En cuanto a los FR predisponentes, son aquellos que empeoran los factores de riesgo causales. Su asociación con la enfermedad coronaria es compleja ya que, de una u otra forma, todos contribuyen a los factores de riesgo causales. Algunos de los factores predisponentes también afectan a los factores condicionales al elevar el riesgo de esta forma, aunque también podrían actuar a través de mecanismos causales no identificados.

Dislipidemia: Las alteraciones lipídicas juegan un papel crítico en el desarrollo de aterosclerosis ⁽⁴²⁻⁴⁸⁾.

Estudios epidemiológicos desarrollados a nivel mundial han mostrado un aumento en la incidencia de aterosclerosis con niveles de colesterol por encima de 150

mg/dL. La relación entre el colesterol y la CI es continua, gradual y muy intensa como se puede ver en la figura 15.

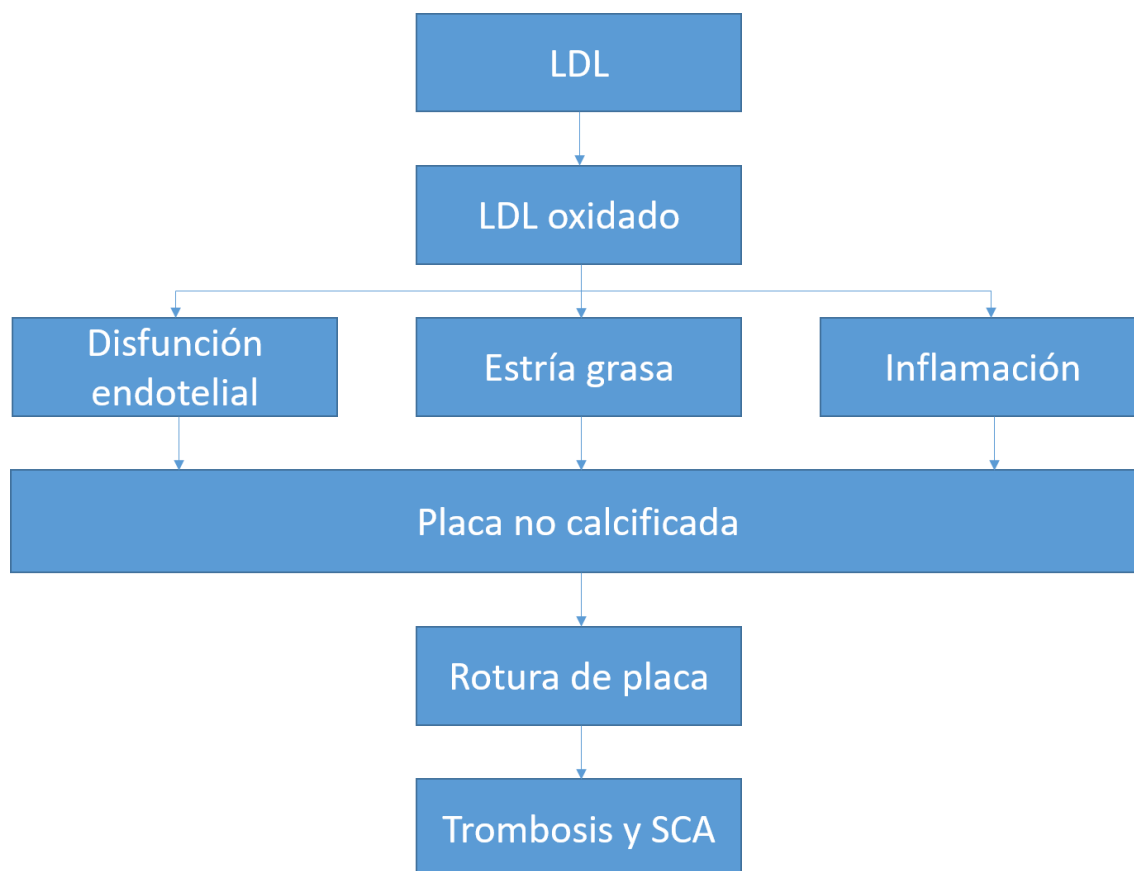
Figura 15. Asociación entre niveles aumentados de colesterol y riesgo de cardiopatía isquémica.



Relación entre las concentraciones plasmáticas de colesterol y el riesgo de CI a 6 años en 361.662 hombres (edad 35 a 57 años) valorados durante el estudio MRFIT. Hay una correlación continua, positiva y gradual entre las concentraciones plasmáticas de colesterol y el riesgo de CI. Tomado de Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256:2823 (49).

El riesgo atribuido a la hipercolesterolemia es debido al LDLc. La figura 16 esquematiza el papel de la LDLc en la aterosclerosis.

Figura 16. Papel del LDL en la aterosclerosis.



Traducido y adaptado de Kaski LC (2023). Pathogenesis of atherosclerosis. En Libby P (Ed.), Up to date ⁽⁵⁰⁾.

Numerosos estudios de intervención han demostrado que el descenso del LDLc mediante fármacos hipolipemiantes se acompaña de reducciones significativas en la morbimortalidad cardiovascular, tanto en prevención primaria como secundaria ⁽⁵¹⁾.

Hay una correlación inversa e independiente entre las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad y el riesgo de presentar CI.

El receptor de LDL es una proteína de la superficie celular involucrada en la endocitosis de LDLc. Una vez en la célula, los lisosomas liberan el colesterol que queda disponible para reprimir la enzima HMG CoA reductasa, un paso limitante en la síntesis de colesterol. Este receptor reconoce la apolipoproteína B100 que se encuentra en la capa fosfolipídica de, entre otras, las partículas LDL. El reciclaje del LDLR de las

superficies de los hepatocitos desempeña un papel clave en el mantenimiento del equilibrio del colesterol corporal y celular, regulando los niveles plasmáticos de LDLc.

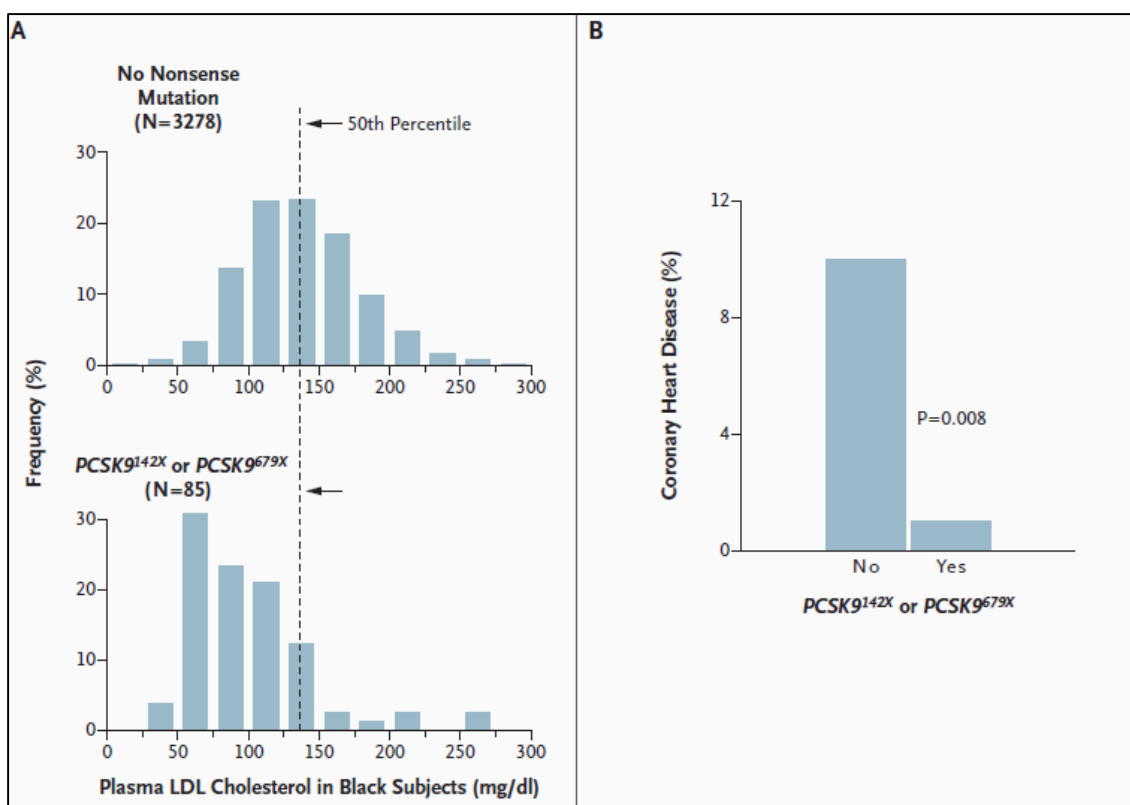
Alteraciones en esta proteína pueden provocar niveles más altos de LDLc al igual que aumentar el riesgo de enfermedades relacionadas ⁽⁵²⁾.

La apolipoproteína B-100, también conocida como apolipoproteína B o Apo B, es una proteína implicada en el metabolismo de los lípidos, siendo el principal constituyente proteico de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de baja densidad (LDL, o colesterol "malo"). Es además ligando para el LDLR. Las apolipoproteínas se combinan con los lípidos para transportarlos por todo el torrente circulatorio, y proporcionan integridad estructural a las lipoproteínas ^(53,54). Las concentraciones de Apo B tienden a ser un espejo de las del LDLc. Muchos expertos piensan que la concentración de Apo B puede ser un mejor indicador del riesgo de enfermedad cardiovascular que el LDLc. Otros no están de acuerdo y opinan que la Apo B proporcionaría muy poca información adicional, y por ello no recomiendan su uso. La utilidad clínica de la Apo B está sin establecer ^(55,56).

Recientemente se ha demostrado que la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 tiene un papel clave en la regulación y reciclaje del LDLR. La PCSK9 es una glicoproteína que pertenece a la familia de las serin-proteasas y se expresa principalmente en el hígado, el riñón y el intestino. Una vez secretada, provoca la regulación a la baja del LDLR mediante un mecanismo que implica la unión directa a este receptor. Cuando está aumentada, se reduce el número de receptores de LDL en la membrana del hepatocito, por lo que aumenta la concentración plasmática de LDL. Cuando la expresión de la proteína está disminuida, los LDLR no se destruyen, sino que se reciclan después de transportar una molécula de LDL y vuelven a la superficie del hepatocito para capturar otra. En esta situación, disminuye la concentración plasmática de LDLc ⁽⁵⁷⁾. Anticuerpos monoclonales que inhiben a la proteína PCSK9 han surgido como una nueva clase de fármacos que disminuyen de forma efectiva los niveles de colesterol ⁽⁵⁸⁾, tienen un efecto beneficioso en el control de la progresión de aterosclerosis ⁽⁵⁹⁾, y tienen un impacto positivo en la disminución de las tasas de eventos cardiovasculares ⁽⁶⁰⁻⁶²⁾. De hecho, la expresión de PCSK9 aumenta la producción de mediadores de la inflamación como TNF- α , NF-kB e IL-1 entre otros ⁽⁶³⁾.

El gen PCSK9 humano se localiza en el cromosoma 1p32.3. Se han identificado mutaciones de ganancia de función (GOF) en el gen PCSK9, que se asocian a niveles elevados de LDL-C, así como mutaciones de pérdida de función (LOF), asociadas a niveles bajos de colesterol ⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾. Se han descrito polimorfismos nonsense (426C>G, codifica 142; y 2037C>A, codifica 679) en PCSK9 que se asocian con una reducción del 28 % del LDL; así como, una reducción del 88 % en el riesgo de eventos isquémicos (Figura 17) ⁽⁶⁷⁾.

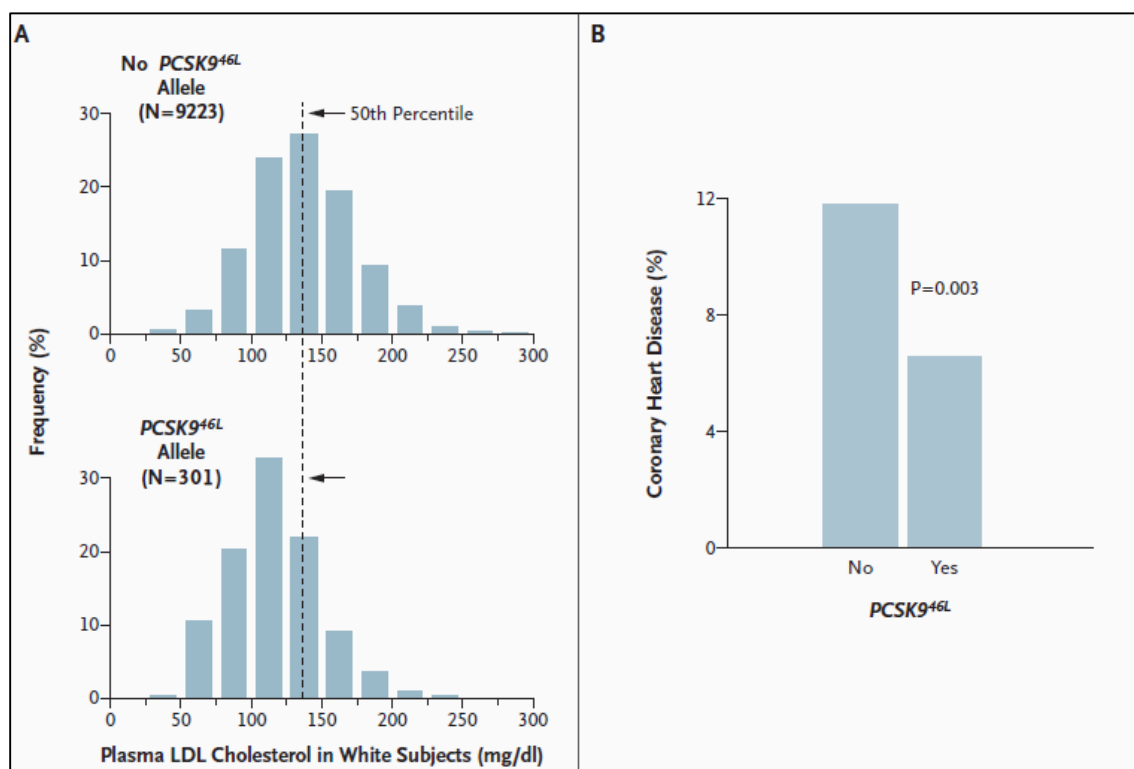
Figura 17. Distribución de los niveles de colesterol en plasma (Panel A) e incidencia de enfermedad coronaria (Panel B) según la presencia o ausencia de un alelo PCSK9 142X o PCSK9 679X.



En el Panel A, la distribución de los niveles de LDLc en plasma al inicio entre sujetos que no tenían un alelo PCSK9142X o PCSK9679X (arriba) se compara con la distribución de niveles entre los sujetos que tenían uno de estos dos alelos (abajo). El panel B muestra el porcentaje de participantes de estos dos grupos que no tenían evidencia de enfermedad coronaria al inicio y en quienes se desarrolló durante el período de seguimiento de 15 años. Tomada de Cohen JC, *N Engl J Med.* 2006 ⁽⁶⁷⁾.

Los polimorfismos sequence variation (137G>T, codifica R46L) en PCSK9 se relacionaron con una reducción del 15 % en el LDLc y una reducción del 47 % en el riesgo de cardiopatía coronaria (Figura 18).

Figura 18. Distribución de los niveles de LDLc en plasma (Panel A) e incidencia de eventos coronarios (Panel B) entre sujetos según la presencia o ausencia de un alelo PCSK9 46L.



En el Panel A, la distribución de los niveles de LDLc en plasma al inicio entre los sujetos que no tenían un alelo PCSK9^{46L} (arriba) se compara con la distribución de niveles entre los sujetos que eran heterocigotos u homocigoto para este alelo (abajo). El panel B muestra el porcentaje de participantes de estos dos grupos que no tenían evidencia de enfermedad coronaria al inicio del estudio y en quienes se desarrolló durante el período de seguimiento de 15 años. Tomada de Cohen JC. *N Engl J Med*. 2006 ⁽⁶⁷⁾.

La rs2483205 es una variante intrónica en PCSK9, que se solapa con 5 transcritos y regula la región flanqueante del promotor. El genotipo TT del rs2483205 se asocia con la EAC [odds ratio (OR) 0,65, intervalo de confianza (IC) 0.45–0.95, p = 0.024 (Figura 19) ⁽⁶⁸⁾.

Figura 19. Análisis de regresión logística múltiple para pacientes con EAC y sujetos de control.

Risk factors	OR	95%CI	Wals	p
rs2483205(TT vs. CC+CT)	0.65	(0.45–0.95)	5.10	0.024*
Smoking	1.79	(1.46–2.19)	31.38	<0.001*
Diabetes, n (%)	2.38	(1.55–3.64)	15.77	<0.001*
TG, mmol/L	1.22	(1.13–1.32)	23.70	<0.001*
HDL-C, mmol/L	0.22	(0.16–29)	102.88	<0.001*
LDL, mmol/L	1.11	(0.96–1.29)	2.02	0.155

Ajuste: tabaquismo, diabetes, TG, HDL-C y LDL-C. TG: triglicéridos, LDL-C: colesterol de lipoproteínas de baja densidad, HDL-C: colesterol de lipoproteínas de alta densidad. *Valores $p < 0,05$. Gai, M.-T. et al, *Scientific Reports*, 2021⁽⁶⁸⁾.

SREBP2 desempeña un papel clave en la homeostasis del colesterol regulando tanto la expresión como la síntesis de LDLR y PCSK9⁽⁶⁹⁻⁷³⁾.

También se ha implicado en el proceso de aterogénesis. De hecho, se ha propuesto que SREBP2 podría ser una diana terapéutica para prevenir el desarrollo de la aterosclerosis. En este sentido, se ha descrito que una elevada expresión de SREBP2 aumenta la expresión de quimiocinas y moléculas de adhesión, como MCP-1, VCAM-1 y E-selectina en células endoteliales de la vena del cordón umbilical, promoviendo una respuesta endotelial proinflamatoria y contribuyendo, por tanto, al desarrollo de aterosclerosis.

-Asociaciones genéticas: Las influencias genéticas en la formación, progresión y desarrollo de eventos vasculares de la aterosclerosis ha suscitado mucha atención. Hay dos grandes tipos de estudios genéticos que se han utilizado para conseguir una mejor comprensión de los mecanismos moleculares de la aterosclerosis. El primero de ellos es la aproximación al gen candidato, según la cual, determinados genes que participan en vías de la aterosclerosis son testados in vitro, in vivo y en estudios de asociación⁽⁷⁴⁻⁷⁶⁾.

La segunda aproximación consiste en realizar estudios de asociación del genoma completo (GWAS) para encontrar loci de rasgos cuantitativos que regulan la aterogénesis. Este método tiene el potencial de poder encontrar nuevos genes implicados en la aterogénesis. La disponibilidad de secuencias completas del genoma humano y en ratones, especialmente la abundante información sobre SNPs y haplotipos,

ha hecho posible realizar estudios de asociación de todo el genoma para identificar genes de forma relativamente rápida comparados con los métodos genéticos clásicos (77).

La complejidad del proceso fisiopatológico que tiene lugar en la aterosclerosis probablemente no provenga de uno solo o un grupo pequeño de genes. Por otro lado, los factores ambientales y su interacción con los genes participan de forma importante. En la población general, los polimorfismos genéticos ocurren en varios genes de las vías del metabolismo lipídico, la inflamación y la trombogénesis.

1.2 Evolución de la placa de ateroma

Durante la evolución de la placa aterosclerótica se establece un complejo equilibrio entre la entrada y la salida de lipoproteínas y leucocitos, la proliferación y muerte de las células, la producción y remodelación de la matriz extracelular, mientras que la calcificación y neovascularización propician la lesión. Estos episodios celulares se inician por múltiples señales, a menudo contradictorias. Cada vez es más evidente la asociación entre los factores de riesgo aterogénicos y el comportamiento alterado de las células intrínsecas de la pared vascular y los leucocitos infiltrantes que subyacen a la patogenia tan compleja de estas lesiones.

La remodelación arterial durante la formación del ateroma constituye un aspecto clínicamente importante en la evolución de la placa. En las fases iniciales de desarrollo del ateroma, la placa suele crecer alejándose de la luz (crecimiento abluminal). Los vasos afectados por la aterogénesis tienden a aumentar de diámetro, una especie de remodelación vascular denominada remodelado positivo o expansivo. Hasta que la placa no cubre casi el 40% de la circunferencia de la lámina elástica interna, no comienza a estrecharse la luz arterial. Por ello, durante gran parte de su evolución el ateroma no produce estenosis capaz de limitar el riego de los tejidos. Existe también el fenómeno contrario, el remodelado negativo o constrictivo, que se ha observado más frecuentemente en placas estables de pacientes diabéticos. Las placas ateroscleróticas aparecen preferentemente en sitios de mayor turbulencia del flujo coronario, como en las ramificaciones de las arterias epicárdicas.

Muchas de estas placas se manifiestan a través de síndromes estables como la angina de pecho inducida por el esfuerzo. En la circulación coronaria la oclusión producida por un ateroma no siempre provoca infarto. El estímulo hipóxico de las crisis repetidas de isquemia induce de manera característica la formación de vasos colaterales en el miocardio que mitigan las consecuencias de la obstrucción aguda de una arteria coronaria epicárdica. Por otro lado, muchas lesiones causantes de síndromes ateroscleróticos agudos o inestables en el lecho coronario se deben a placas de ateroma que no producen una estenosis limitadora del flujo debido al remodelado expansivo (más frecuente en las placas inestables). Estas lesiones, aunque corresponden a placas de gran tamaño, sólo ocasionan mínimas irregularidades de la luz en las angiografías tradicionales (por el mencionado remodelado) y no cumplen los criterios tradicionales de “significación” angiográfica. La inestabilidad de estas estenosis no oclusivas explicaría por qué el infarto de miocardio constituye la primera manifestación de enfermedad coronaria en cerca de la tercera parte de todos los casos y por qué estos enfermos no refieren antecedentes de angina de pecho. La localización de la obstrucción influye en la cantidad de miocardio que sufre isquemia y determina así la gravedad de las manifestaciones clínicas ⁽⁸⁾.

1.3 Inestabilidad y rotura de placa, placa vulnerable

Los estudios de necropsia han aportado importantes conocimientos sobre el sustrato microanatómico en que se basa la “inestabilidad” de las placas ⁽⁷⁸⁾.

En general, una erosión superficial del endotelio o una rotura manifiesta o fisura de la placa genera un trombo.

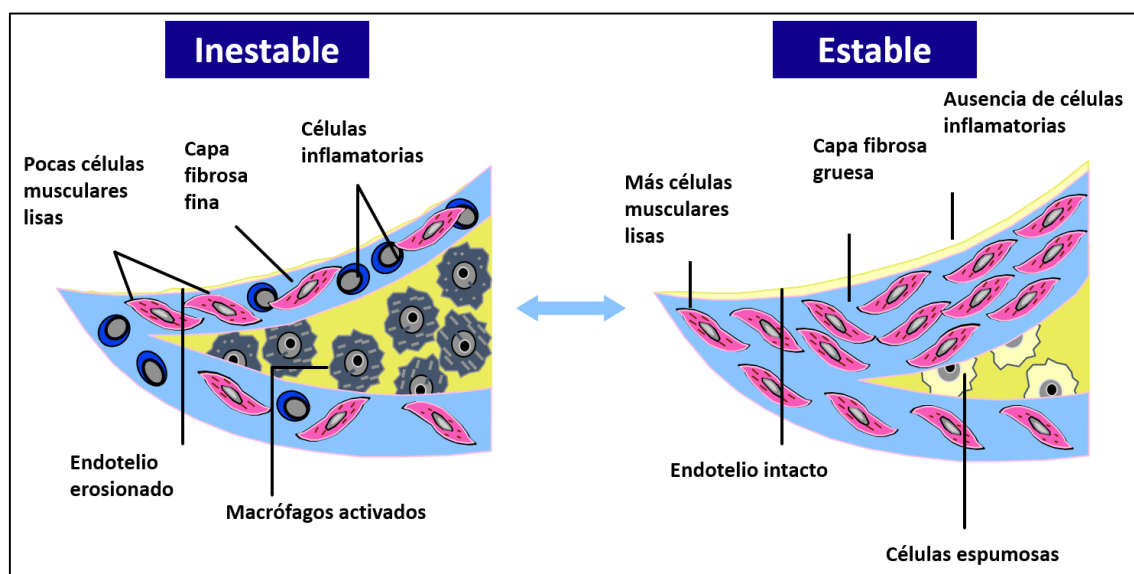
La rotura de la cubierta fibrosa de la placa permite que los factores de coagulación de la sangre entren en contacto con un factor tisular trombógeno. De esta forma, los sitios donde se rompe la placa forman el nido de los trombos. La pared arterial normal posee una serie de mecanismos fibrinolíticos o antitrombóticos (trombomodulina, activadores del plasminógeno tisular, proteoglicanos, prostaciclina y óxido nítrico) que tienden a resistir a la trombosis y lisar los coágulos que empiezan a formarse. Si el trombo así formado no genera oclusión o sólo produce una obstrucción transitoria, el episodio de rotura de la placa puede no causar ningún síntoma o tan sólo

síntomas de isquemia como angina de reposo. Cuando el coágulo supera a los mecanismos fibrinolíticos endógenos, se propaga originando un trombo oclusivo permanente, que suele provocar un infarto agudo de miocardio, sobre todo en ausencia de una circulación colateral bien desarrollada que irrigue el territorio dañado. Los episodios repetidos de rotura y cicatrización de la placa son uno de los mecanismos más probables por los que la estría grasa se transforma en una lesión fibrosa más compleja. El proceso de cicatrización arterial se basa en el depósito de nueva matriz extracelular y fibrosis.

El mecanismo más frecuente que conduce al infarto letal es, según los hallazgos patológicos, la rotura de la placa denominada fibroateroma de cápsula fina, que se caracteriza por tener una cubierta fibrosa fina, un núcleo lipídico bastante grande, alta actividad inflamatoria con gran contenido de macrófagos y remodelado expansivo. La placa responsable y el mecanismo de complicación de la misma puede variar según el perfil del paciente, así las mujeres de edad media presentarían más erosión de placa fibrótica que rotura de fibroateroma de cápsula fina y en los pacientes más ancianos no es raro el sustrato del nódulo calcificado.

La enfermedad arteriosclerótica es una enfermedad inflamatoria con un rol esencial de los macrófagos (los proinflamatorios M1, los reparadores M2 y los ligados a hemoglobina M-Hb) y linfocitos T. Los estudios morfométricos de las lesiones indican que en las zonas de rotura predominan los macrófagos y los linfocitos T y contienen relativamente pocas células de músculo liso. Las células que se concentran en las zonas de rotura de la placa poseen marcadores de activación inflamatoria. Los mediadores de la inflamación pueden alterar la síntesis de colágeno necesaria para mantener y reparar la cubierta fibrosa e inducir la degradación de las macromoléculas de la matriz extracelular, procesos que debilitan la cubierta y favorecen su rotura. Por el contrario, las placas con una matriz extracelular densa y una cubierta fibrosa realmente gruesa, sin un núcleo lipídico considerable, parecen bastante resistentes a la rotura y no suelen provocar trombosis ⁽⁸⁾.

Figura 20. Características de la placa estable e inestable.



Traducida y adaptada a partir de Libby P. Circulation. 1995;91:2844-2850 ⁽⁷⁹⁾.

1.4 Progresión rápida de la aterosclerosis coronaria

Las lesiones de aterosclerosis son el resultado de una variedad de complejos procesos patogénicos, en los que intervienen diferentes factores: formación de células espumosas, acumulación de lípidos extracelulares, desplazamiento, reducción de la matriz intercelular, presencia de células de músculo liso, depósito de calcio, inflamación crónica, neovascularización y, por último, rotura de las lesiones y formación y transformación del hematoma y la trombosis en tejido fibromuscular. Estos procesos son evolutivos, pueden predominar unos sobre otros y dar manifestaciones clínicas ⁽¹⁰⁾.

Una vez que la aterosclerosis coronaria es clínicamente evidente, presenta una tasa de progresión muy variable en cada paciente concreto, siendo esta progresión uno de los factores que más influyen en el pronóstico ⁽⁸⁰⁻⁸¹⁾.

La progresión rápida o acelerada de aterosclerosis se ha definido en los estudios como progresión en el grado de estenosis angiográfica de las lesiones ⁽⁵⁷⁾.

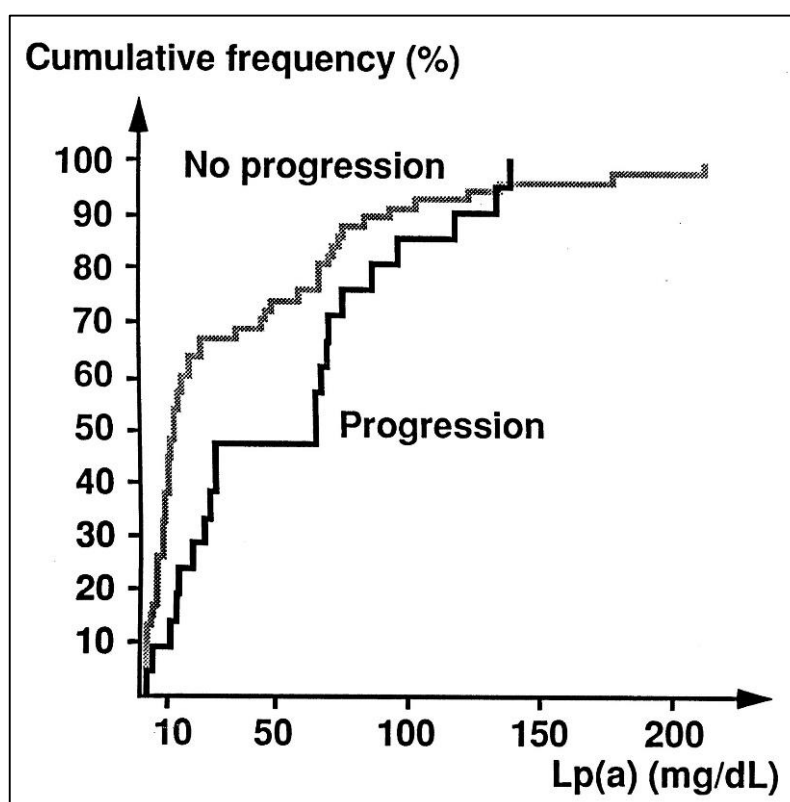
El criterio ha sido mostrar al menos un 10% de reducción en el diámetro de al menos una lesión preexistente de $\geq 50\%$, o $\geq 30\%$ de reducción en el diámetro de una

lesión preexistente <50%, o progresión de una lesión a oclusión total en un corto periodo de tiempo ^(25,82-85).

En este evento de progresión rápida se han implicado tanto fenómenos anatómico-fisiológicos (papel de la lesión compleja) como marcadores inflamatorios ^(25,82-83,86-89).

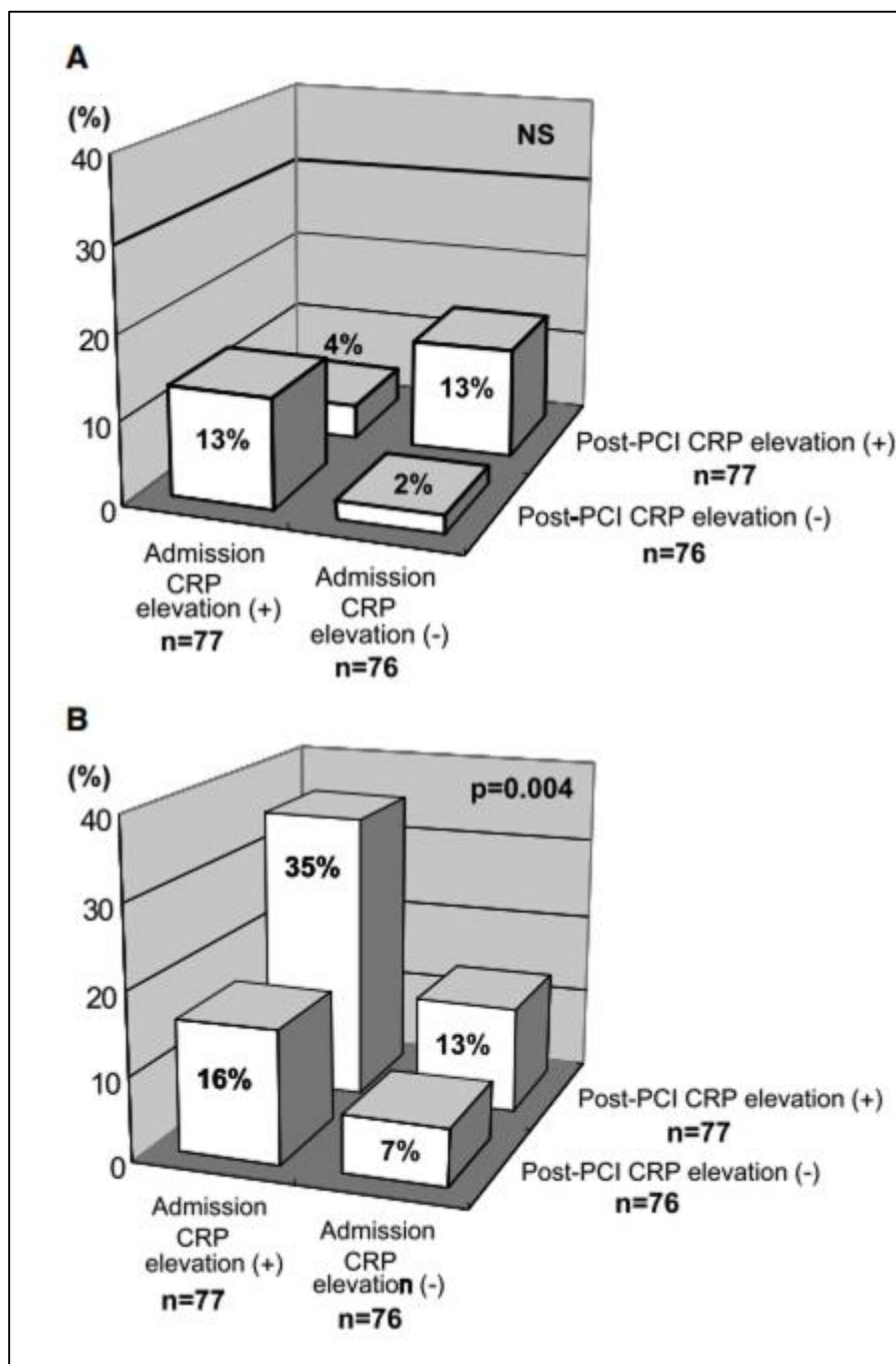
En un estudio de Terres et al. analizaron el papel de la lipoproteína a (Lp (a)) encontrando que podía ser un factor de riesgo de progresión angiográfica rápida. Como argumento fisiopatológico postulan la posible interferencia de Lp (a) en la trombolisis debido a su parcial homología con el plasminógeno ⁽⁸³⁾.

Figura 21. Frecuencias acumuladas de concentraciones séricas de Lp (a) en pacientes con y sin progresión angiográfica rápida de EAC.



Tomada de Terres W, et al. Rapid angiographic progression of coronary artery disease in patients with elevated lipoprotein(a). *Circulation*. 1995;91:948–950 ⁽⁸³⁾.

Figura 22. Relación entre los valores de PCR y la rápida progresión de lesiones no culpables blandas (A) y complejas (B).

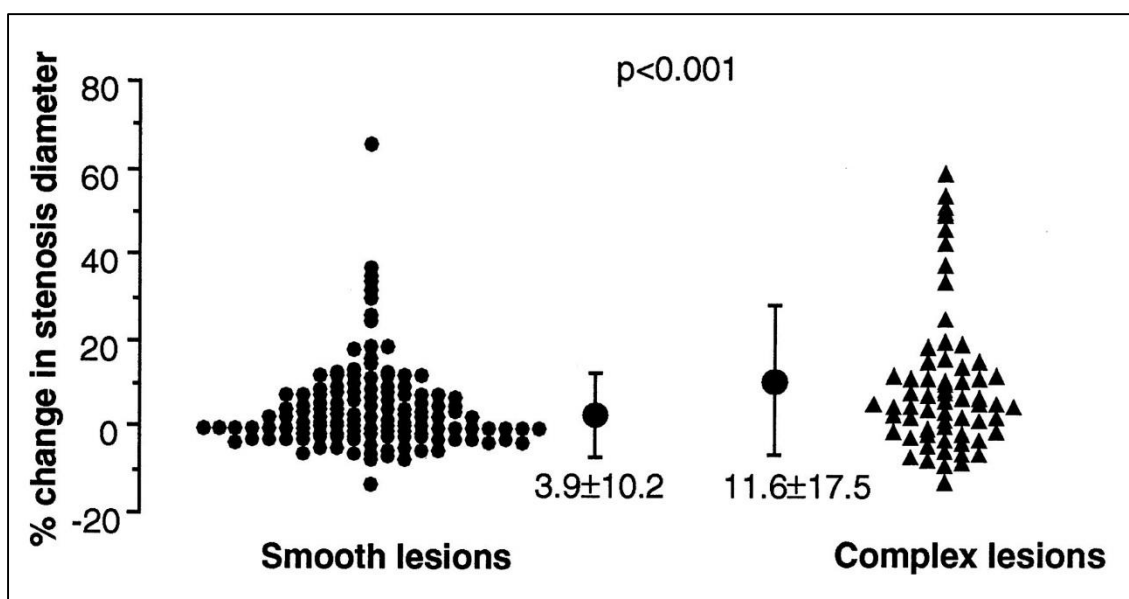


PCR elevada en admisión equivale a niveles de PCR ultrasensible ≥ 0.166 mg/dL (mediana); PCR elevada tras ICP equivale a niveles de PCR ultrasensible 48 horas tras ICP ≥ 1.586 mg/dL (mediana). Tomado de Nakachi T, Kosuge M, Hibi K, et al. C-reactive protein elevation and rapid angiographic progression of nonculprit lesion in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Circ J.* 2008;72:1953–1959 ⁽⁸⁴⁾.

El posible papel de la PCR en la rápida progresión angiográfica se analizó en un estudio que encontró una respuesta inflamatoria basal más elevada, así como un aumento de la misma tras la intervención coronaria percutánea (ICP) en el subgrupo de pacientes con rápida progresión angiográfica (Figura 22) ⁽⁸⁴⁾.

En referencia a la lesión compleja, en un estudio publicado por Kaski et al ⁽⁸⁸⁾ se observó que las lesiones complejas variaban más de tamaño (aumento de estenosis) en el seguimiento angiográfico que las lesiones blandas (figura 23). En este estudio se definió lesión compleja aquella que presentaba las siguientes características: excéntrica, bordes sobresalientes, irregulares y con presencia de úlcera o trombo. Las lesiones blandas se consideraron aquellas lesiones concéntricas o excéntricas, de bordes suaves que no presentaran ningún rasgo de lesión compleja.

Figura 23. Cambio en el diámetro de estenosis (%) en lesiones blandas y complejas.



Los diagramas muestran que las estenosis de lesiones complejas progresaron más que las de las lesiones blandas. Tomado de Kaski JC, Chester MR, Chen L, Katritsis D. Rapid angiographic progression of coronary artery disease in patients with angina pectoris. The role of complex stenosis morphology. *Circulation*. 1995;92:2058–2065 ⁽⁸⁸⁾.

Diversos estudios han demostrado que la inflamación está implicada en la génesis, progresión e inestabilidad de las placas de aterosclerosis siendo parte clave de los síndromes clínicos ⁽¹³⁻¹⁵⁾.

También se ha observado una progresión acelerada de la aterosclerosis en pacientes con enfermedades inflamatorias sistémicas como la artritis reumatoide ⁽⁹⁰⁾.

JUSTIFICACIÓN

2. JUSTIFICACIÓN

La aterosclerosis coronaria es una enfermedad crónica con una prevalencia creciente debido al envejecimiento progresivo de la población.

Su manifestación clínica, la cardiopatía isquémica, es una de las principales causas de mortalidad en los países occidentales y va en aumento en los países en desarrollo.

Una vez que la aterosclerosis coronaria se manifiesta clínicamente, muestra un grado de progresión muy variable en cada paciente, y éste es el factor que determina el pronóstico. Sin embargo, la capacidad de predecir el riesgo de progresión en los pacientes es muy limitada.

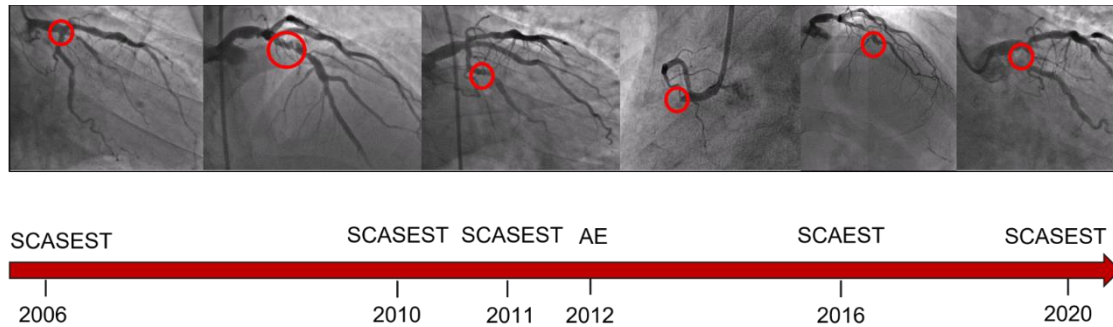
Según nuestros conocimientos, el concepto de progresión rápida de la aterosclerosis coronaria se ha basado siempre en los criterios angiográficos descritos previamente, pero no hemos encontrado en la literatura ninguna referencia a la progresión clínica rápida.

Esto tiene importantes limitaciones y no muestra el impacto clínico real de la progresión de la enfermedad. Una definición basada en la recurrencia de los eventos clínicos actualmente tratados sería mucho más válida.

En la práctica diaria de la sala de hemodinámica, vemos pacientes que se someten a revascularización coronaria una sola vez y permanecen estables durante largos periodos de tiempo, mientras que otros necesitan someterse a varias revascularizaciones a lo largo de los años debido a la progresión de la aterosclerosis y la aparición de nuevas lesiones.

Dado que estos dos perfiles de pacientes son tratados con el mismo arsenal terapéutico (revascularización percutánea y tratamiento farmacológico estándar), postulamos que debe existir un sustrato molecular que justifique una expresión clínica tan marcadamente diferente.

Figura 24. Ejemplo de paciente con rápida progresión clínica.



AE: angina estable; SCAEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

Ejemplo de paciente con progresión agresiva de la aterosclerosis. En un periodo de 14 años este paciente ha sido sometido a 6 procedimientos de revascularización que han debutado clínicamente de diferentes formas y en todas ellas presentaba lesiones “de novo” en diferentes vasos.

Sería muy importante poder estimar este riesgo de progresión para individualizar así el tipo y la intensidad de las intervenciones de prevención secundaria y de tratamiento.

La estimación del riesgo sería el resultado de la integración de múltiples factores (sociodemográficos-culturales, clínicos, anatómicos, fisiológicos, biológicos), incluyendo biomarcadores inflamatorios. Sin embargo, sería la combinación de todos ellos la que permitiría elaborar índices o escalas de riesgo de progresión.

Por lo tanto, este estudio exploratorio pretende definir al paciente "progresador clínico rápido" y analizarlo desde una perspectiva global centrándose en sustratos moleculares, principalmente marcadores inflamatorios y moléculas de la esfera lipídica.

Este primer estudio servirá como modelo exploratorio para generar hipótesis que podrían dar lugar a estudios posteriores a partir de los cuales poder crear un modelo predictivo o una puntuación de riesgo (aplicable a la población con cardiopatía isquémica) que serviría para señalar subgrupos de pacientes con riesgo de progresión rápida sobre los que poder actuar de forma más agresiva y precoz.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Los pacientes con rápida progresión clínica (RPC) de aterosclerosis coronaria presentan características diferenciales de aquellos pacientes con aterosclerosis coronaria con estabilidad clínica mantenida (ECM).

3.1 Objetivo principal

Caracterizar la entidad del paciente con rápida progresión clínica de aterosclerosis coronaria analizando agentes implicados en la inflamación (IL-6, PCR, TNF- α) y el metabolismo de las lipoproteínas (PCSK9, LDLR, ApoB, SREBP2) en comparación con los pacientes con estabilidad clínica mantenida (ECM).

3.2 Objetivos secundarios

1. Estudiar las diferencias en las características demográficas, clínicas y anatómicas de los pacientes con RPC de aterosclerosis coronaria frente a pacientes con ECM.
2. Comparar los niveles séricos de IL-6, PCR, TNF- α , PCSK9, LDLR, ApoB, SREBP2 en pacientes con RPC de aterosclerosis coronaria frente a pacientes con ECM.
3. Comparar los niveles de expresión génica de *IL-6*, *PCR*, *TNF- α* , *PCSK9*, *LDLR*, *ApoB*, *SREBP2* en pacientes con RPC de aterosclerosis coronaria frente a pacientes con ECM.
4. Analizar las diferencias en los genotipados de los SNPs de *IL-6*, *PCR*, *TNF- α* , *PCSK9*, *LDLR*, *ApoB*, *SREBP2* en pacientes con RPC de aterosclerosis coronaria frente a pacientes con ECM.
5. Estudiar los perfiles sociodemográfico-culturales de los pacientes con RPC y ECM.

MATERIALES Y MÉTODOS

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 Diseño del estudio

El estudio **RAPROMS** (the **RA**pid **PRO**gressor patient as an emerging clinical entity in patients with coronary atherosclerosis. Exploratory study on possible **M**olecular **S**ubstrates) es un estudio retrospectivo de casos y controles de un solo centro hospitalario diseñado para evaluar y comparar el patrón molecular de diferentes agentes implicados en la vía de la inflamación y/o en el metabolismo de las lipoproteínas en dos grupos de pacientes: aquellos con "rápida progresión clínica " de aterosclerosis coronaria como grupo de casos y pacientes con "estabilidad clínica mantenida" como grupo control.

4.2 Selección de pacientes

4.2.1 Ámbito de estudio

4.2.1.1 Población de referencia/objetivo Pacientes diagnosticados de cardiopatía isquémica con al menos una revascularización coronaria percutánea.

4.2.1.2 Población elegible Todos los pacientes con diagnóstico de cardiopatía isquémica sometidos a una primera revascularización coronaria percutánea en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla entre enero de 2007 y diciembre 2009.

4.2.1.3 Población de estudio Pacientes de la población elegible que cumplan los criterios de inclusión y acepten participar en el estudio y firmen el consentimiento informado.

4.2.2 Criterios de inclusión

Para los casos (grupo " **rápida progresión clínica - RPC** "): sujetos que cumplan los siguientes criterios:

1) pacientes vivos con al menos una lesión arterial coronaria tratada en una primera intervención coronaria percutánea (ICP índice)

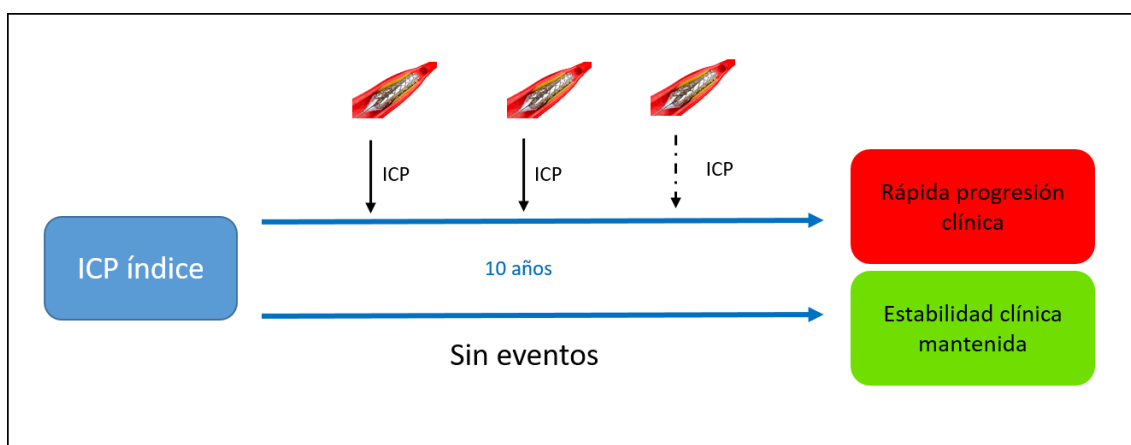
2) con al menos dos revascularizaciones coronarias percutáneas posteriores en los 10 años siguientes a la ICP índice, debido a la progresión de lesiones previamente no significativas o lesiones significativas "de novo".

Para el grupo de control (grupo de "**estabilidad clínica mantenida**"): sujetos que cumplan los siguientes criterios:

1) pacientes vivos con al menos una lesión arterial coronaria tratada en una intervención coronaria percutánea (ICP índice),

2) sin eventos cardiacos en un periodo de 10 años tras la ICP índice y clínicamente asintomáticos para angina durante todo el periodo de tiempo.

Figura 25. Figura que resume los criterios de inclusión utilizados para seleccionar a los pacientes de cada grupo.



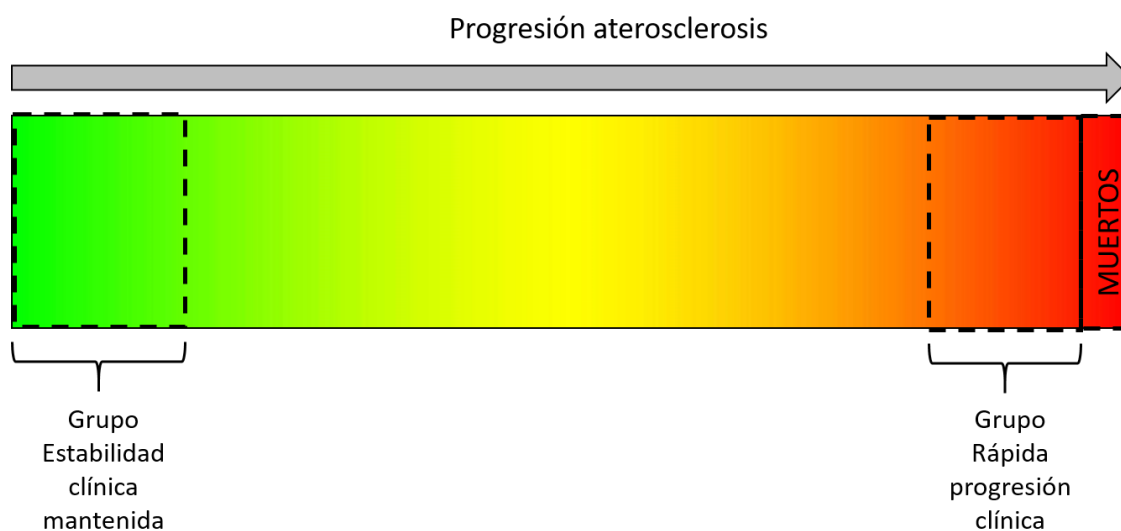
4.2.3 Criterios de exclusión

- 1) Los pacientes sometidos a revascularización coronaria quirúrgica durante este periodo de 10 años serán excluidos del estudio para evitar sesgos en la evolución prospectiva
- 2) pacientes sin residencia permanente en Cantabria
- 3) pacientes con insuficiencia renal moderada ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$)
- 4) pacientes con hipercolesterolemia familiar
- 5) pacientes con nueva ICP debido a restenosis de lesión previamente tratada

Para la selección de pacientes se realizó una búsqueda retrospectiva a partir de toda la base de datos de angiografías coronarias de nuestro centro. A partir de 2007, se revisaron de forma consecutiva y retrospectiva todas las ICP, recopilando información sobre nuevos procedimientos de revascularización o eventos clínicos relevantes para esos pacientes en los 10 años siguientes. Nuestro hospital es el único hospital terciario de referencia para ICP dentro del sistema sanitario público de la región y este procedimiento no es proporcionado por el sistema sanitario privado, por lo que confiábamos en no perder muchos pacientes y no tener un sesgo de selección significativo.

Con el fin de aumentar la potencia del estudio, y asumiendo que el grupo de RPC sería más pequeño, elegimos un diseño 1:2 (caso: control). Los pacientes con ECM se emparejaron con los casos por sexo y edad.

Figura 26. Explicación visual de la selección de pacientes para el grupo de RPC y ECM dentro del total de pacientes con aterosclerosis.



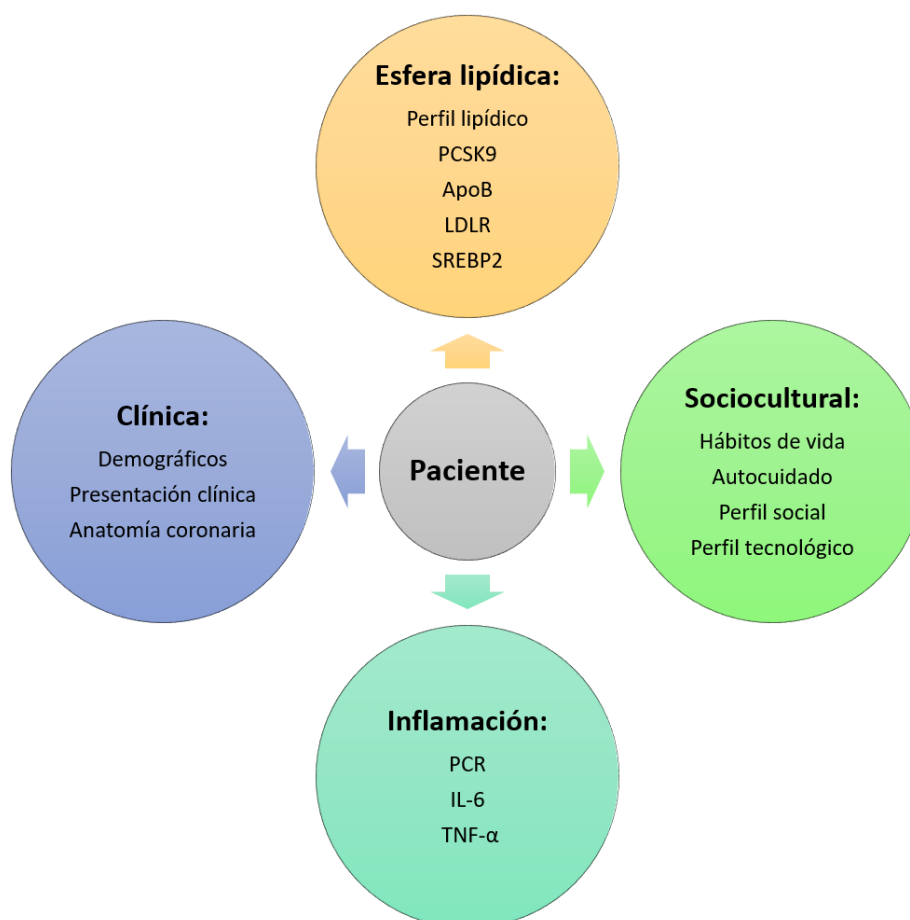
4.3 Procedimientos del estudio

A todos los pacientes potenciales candidatos a ser incluidos en el estudio se les contactó telefónicamente para informarles de la naturaleza del estudio (Anexo I). Todos aquellos que mostraron interés en participar se les programó una cita presencial.

En esa cita se les explicó de nuevo en qué consistía el estudio solicitándoles firmar el consentimiento informado (Anexo II). Aquellos que decidieron participar se llevaron una copia firmada del consentimiento del estudio sabiendo que podrían revocar la inclusión en el mismo si así lo deseaban en cualquier momento.

Los pacientes incluidos en el estudio, tras firmar el consentimiento informado, respondieron a un cuestionario sociodemográfico (Anexo III) y se les tomó una muestra de sangre. No se requirió ninguna otra acción por parte de los participantes.

Figura 27. Esquema que resume las diferentes esferas valoradas en todos los pacientes del estudio.



4.3.1 Datos antropométricos

Todos los pacientes fueron tallados y medidos en la única visita al estudio. Se registró igualmente sexo y fecha de nacimiento.

4.3.2 Datos clínicos

Se diseñó un formulario electrónico de notificación de casos para recoger de forma retrospectiva, tras revisión de la historia clínica, la evolución clínica del paciente desde el primer evento de revascularización (ICP índice) a lo largo de los 10 años siguientes.

4.3.2.1 Episodio índice

Se recoge la fecha del debut de CI y forma de presentación, presencia de FR cardiovascular en ese momento, tratamiento antiagregante, tratamiento anticoagulante, uso de estatinas, uso de IECAs, uso de betabloqueantes y otros fármacos. Se registra glucosa, función renal, hemoglobina, plaquetas y perfil lipídico.

4.3.2.2 Situación al momento del estudio

Se recoge presencia de FR cardiovascular en el momento del estudio, tratamiento antiagregante, tratamiento anticoagulante, uso de estatinas, uso de IECAs, uso de betabloqueantes y otros fármacos.

4.3.2.3 *Intervenciones coronarias percutáneas (ICP)*

Para cada ICP se recoge la fecha de realización, información relativa a la presentación clínica de cada evento que dio lugar a una dicha revascularización, la severidad de afectación de la anatomía coronaria calculada mediante puntuación SYNTAX, el número y tipo de vasos enfermos, el número de lesiones severas presentes, el número de stents usados, el tipo de stents usados, el periodo de doble antiagregación pautado y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

4.3.3 Análisis de laboratorio

A cada uno de los pacientes que se incluyeron en el estudio se les extrajeron, en situación de ayunas de al menos 10 horas, a partir de una vena antecubital, 4 tubos EDTA y 4 tubos para suero que se mandaron al laboratorio del Grupo de Investigación en epidemiología genética y arteriosclerosis de las enfermedades sistémicas y en enfermedades metabólicas óseas del aparato locomotor perteneciente al Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL) donde se encargaron del procesamiento, almacenaje y análisis de todas las muestras del estudio.

Todas las muestras de sangre se obtuvieron en una fase estable de la enfermedad cardiovascular.

Se realizó una analítica básica donde se analizó la glucosa, función renal, la hemoglobina y las plaquetas.

Se realizó igualmente un perfil lipídico completo donde se midieron los siguientes valores: colesterol total (mg/dL), triglicéridos(mg/dL), HDLc (mg/dL), LDLc (mg/dL), Apo A1 (mg/dL), Apo B (mg/dL), homocisteína (umol/L), PCR (mg/dL), Lp (a) (mg/dL), fosfolípidos (mg/dL).

Tres moléculas del área de la inflamación (IL-6, PCR, TNF- α) y cuatro implicadas en el metabolismo de las lipoproteínas (PCSK9, LDLR, ApoB, SREBP2) fueron analizadas a nivel sérico, de expresión génica y a nivel genético.

La siguiente tabla enumera los SNPs elegidos en cada molécula para su estudio. La elección de los SNPs se realizó en base a una búsqueda bibliográfica y la disponibilidad de los mismos.

Tabla 3. Listado de polimorfismos de nucleótido único genotipados en este estudio.

Gen	Polimorfismo
<i>LDLR</i>	rs1122608 rs6511720
<i>PCSK9</i>	rs11206510 rs2479409 rs11583680 rs2483205 rs2495477 rs562556
<i>SREBP2</i>	rs7288536 rs2228314
<i>ApoB</i>	rs1042031 rs693
<i>IL6</i>	rs2069827 rs1800795 rs2069840
<i>PCR</i>	rs1205 rs1800947 rs1417938
<i>TNF-α</i>	rs1800629 rs3093661 rs1800610 rs3093664

Los niveles de biomarcadores séricos se midieron mediante la técnica ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) mediante la adquisición de kits comerciales

para las moléculas de estudio que permite la cuantificación simultánea de diferentes moléculas en la misma muestra. ⁽⁹¹⁻⁹⁴⁾.

La técnica utilizada para los estudios de expresión génica fue la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real ⁽⁹⁵⁾, mediante el sistema de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real QuantStudio™ 7 Flex (Applied Biosystems, Foster City, CA, EE.UU.). Con esta técnica, se midieron los niveles relativos de los genes de estudio con respecto a la expresión de GAPDH, utilizado como gen housekeeping. Este cambio se evaluó en los niveles de ARN mensajero, transcrito inversamente a ADN complementario para su uso en la técnica anterior. Los datos se analizaron mediante el método delta Ct (ciclo umbral), como se ha descrito previamente ⁽⁹⁶⁻⁹⁷⁾.

Para los estudios genéticos, se extrajo ADN genómico de sangre periférica mediante el kit REALPURE "SSS" (RBME04, REAL, Durviz S.L., Valencia, España). Todos los pacientes fueron genotipados para los polimorfismos de nucleótido único de *IL6*, *PCR*, *TNF-α*, *PCSK9*, *LDLR*, *SREBP2* y *ApoB*) mediante ensayos TaqMan. La lista de SNPs seleccionados en este estudio se detalla en la Tabla 3. Se incluyeron controles negativos y muestras duplicadas para comprobar la precisión del genotipado. El genotipado se realizó en un sistema de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real QuantStudio™ 7 Flex (Applied Biosystems, Foster City, CA, EE.UU.).

Además de la analítica extraída en la visita de estudio, se recogió retrospectivamente información sobre todas las analíticas que se habían realizado los pacientes con perfil lipídico desde el episodio índice hasta el momento de la inclusión en el estudio.

4.3.4 Cuestionario sociocultural

El cuestionario (Anexo III) se administró al participante con el objetivo de analizar aspectos socioculturales y sanitarios que pudieran afectar a la evolución de la enfermedad. En la encuesta se desarrollaron preguntas que tenían como finalidad evaluar cuatro esferas diferentes: los hábitos de vida, el autocuidado y gestión de la enfermedad, el perfil social y el perfil tecnológico o mundo 2.0.

4.4 Tamaño muestral

En cuanto al tamaño de la muestra, en este estudio no se ha puesto a prueba ninguna hipótesis formal. Dado que nuestro grupo de casos (RPC) es una afección prácticamente no descrita en la literatura, existen pocas pruebas de las tasas de exposición a los distintos factores que pensábamos analizar, lo que dificultó una estimación adecuada del tamaño de la muestra. Además, al tratarse de un estudio exploratorio con diferentes moléculas, la estimación del tamaño del estudio habría sido en cierto modo "irreal".

Sin embargo, basándonos en la naturaleza del estudio (comparación de valores de laboratorio), en consideraciones presupuestarias para el análisis de laboratorio y en estudios publicados que valoran la progresión angiográfica en relación a diferentes marcadores biológicos, decidimos incluir al menos 50 pacientes válidos de RPC. Por lo tanto, y asumiendo algunos rechazos y problemas de procesamiento de laboratorio, fijamos el tamaño mínimo de nuestra muestra en 70 pacientes RPC.

4.5 Análisis estadístico

En el caso de las variables continuas, los datos se expresaron como media $\pm$ desviación estándar; además, se han obtenido la mediana y el rango para todas las variables analizadas que no siguen una distribución normal. La distribución paramétrica o no paramétrica de las variables testadas se analizó con el test de Kolmogorov-Smirnov. En el caso de variables discretas, se expresaron como porcentajes.

En cuanto a los análisis realizados para las determinaciones específicas de laboratorio:

- 1) nivel protéico y de expresión: en variables ordinales o continuas agrupadas en intervalos se utilizó la prueba de chi cuadrado de Mantel-Haenszel modificada, o la prueba exacta de Fisher, según el caso, y la prueba de chi cuadrado de tendencia. Las diferencias en la expresión del ARNm y los niveles séricos de cada

gen/molécula entre los pacientes con RPC y los pacientes con ECM se calcularon mediante la prueba t de Student y se ajustaron además por sexo, edad, diabetes mellitus, tabaquismo e hipertensión en el momento del estudio mediante ANCOVA.

- 2) nivel genético: se comprobó si todos los datos de genotipo se desviaban del equilibrio de Hardy-Weinberg. En primer lugar, se realizaron comparaciones considerando cada polimorfismo estudiado de forma independiente. Se calcularon las frecuencias tanto genotípicas como alélicas (y de portadores, en su caso) y se compararon entre pacientes con RPC y ECM mediante pruebas de chi-cuadrado o de Fisher cuando fue necesario (valores esperados inferiores a 5). La fuerza de la asociación se estimó mediante odds ratios (OR) e intervalos de confianza (IC) del 95%. Posteriormente, se realizaron combinaciones alélicas (haplotipos) de cada gen. Las frecuencias de los haplotipos se calcularon con el programa informático Haploview v4.2 (<https://www.broadinstitute.org/haploview/haploview>) y luego se compararon mediante las pruebas de chi-cuadrado o de Fisher entre los pacientes con RPC y ECM. La fuerza de las asociaciones se estimó mediante OR e IC del 95%. Un OR > 1 se identifica como SNP que aumenta el riesgo y OR <1 como SNP que reduce el riesgo. A continuación, los resultados se ajustaron por sexo, edad, diabetes mellitus, tabaquismo e hipertensión en el estudio mediante regresión lineal.

Se ha asumido una significación estadística para un nivel de $p < 0,05$. Todos los análisis estadísticos se han realizado con el programa SPSS 24.0. (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, IL, EE.UU.) y el programa estadístico STATA 12/SE (Stata Corp., College Station, TX, EE.UU.).

4.6 Consideraciones éticas y legales

Este estudio se diseñó, llevó a cabo y notificó de acuerdo con los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC) de Cantabria como se muestra en los Anexos IV y V.

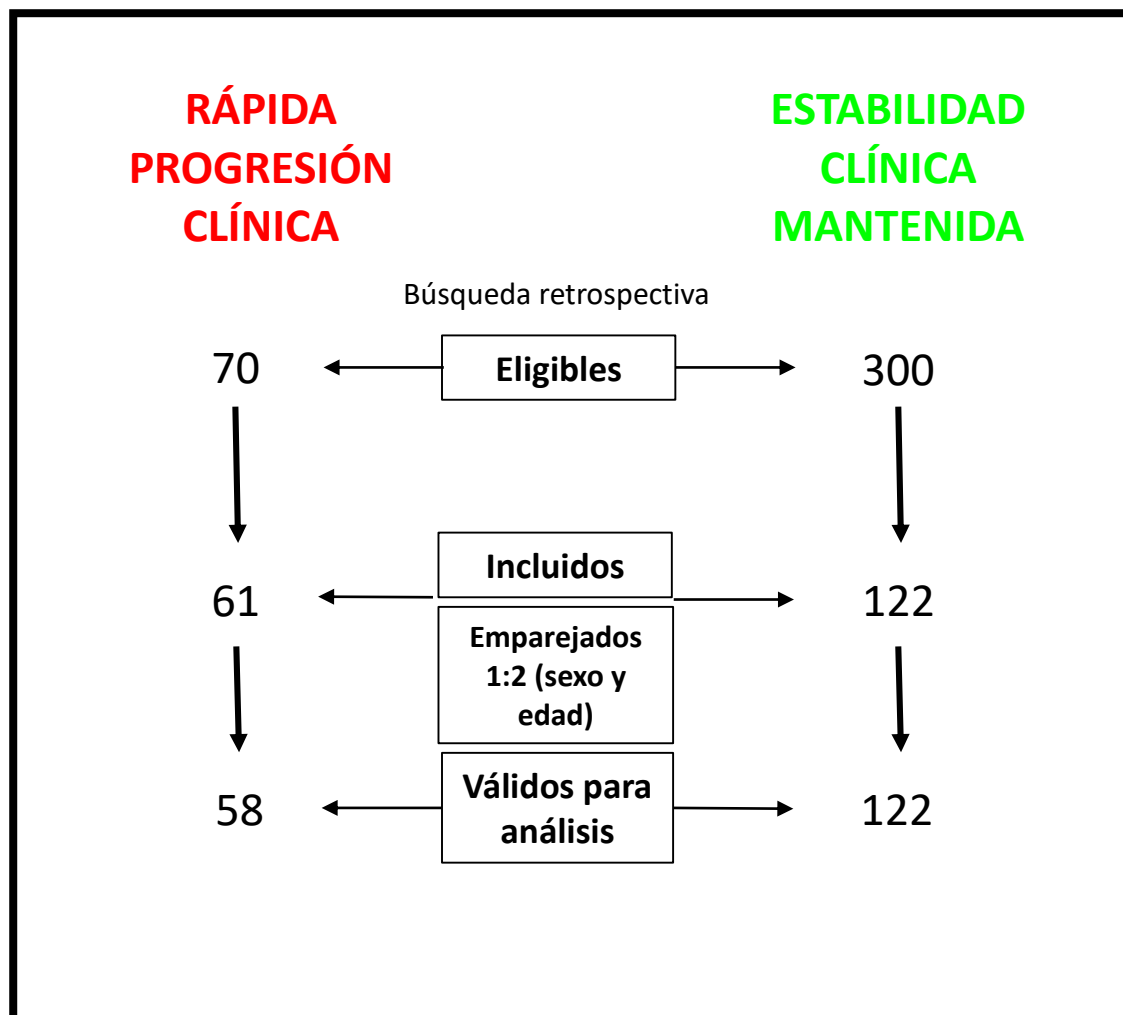
En todos los casos en la visita inicial se explicó verbalmente en qué consistía el estudio y tras ello todos los pacientes incluidos en el mismo firmaron el consentimiento informado que se muestra en el Anexo II.

RESULTADOS

5. RESULTADOS

De toda la base de datos de angiografías coronarias de nuestro centro, identificamos a los primeros 70 pacientes que cumplían los criterios para ser considerados pacientes con rápida progresión clínica (RPC), 61 de los cuales aceptaron participar y firmaron el consentimiento informado. Los emparejamos con 122 pacientes con estabilidad clínica mantenida (ECM). Finalmente, pudimos procesar 58 muestras del grupo RPC y todas las del grupo ECM como puede verse en la Figura 28).

Figura 28. Diagrama de flujo.



5.1 Análisis de características demográficas, clínicas y anatómicas

5.1.1 Episodio índice

Las características demográficas fueron similares en ambos grupos, con la misma edad de presentación de la enfermedad, habiendo un porcentaje ligeramente mayor, aunque no significativo, de hombres en el grupo de ECM.

En cuanto al perfil de factores de riesgo cardiovascular en el momento de debut de la CI, la hipertensión, la diabetes, la dislipemia y los antecedentes familiares de CI estaban presentes en porcentajes ligeramente mayores en el grupo de RCP, mientras que la prevalencia de tabaquismo activo era algo mayor en el grupo de ACM.

Tabla 4. Características demográficas y FR cardiovascular en el primer evento.

	RPC (n = 58)	ECM (n=122)	p
Sexo (hombre, %)	53 (82.8)	101 (91.4)	0.125
Edad al debut , años	53.46±10.33	54.59±9.29	0.462
Edad al estudio , años	65.58±10.56	66.92±9.49	0.397
Hipertensión (%)	32 (55.2)	55 (45.5)	0.223
Diabetes (%)	10 (17.2)	15 (12.4)	0.382
Dislipemia (%)	34 (58.6)	56 (45.9)	0.111
Fumador (%)	29 (50)	68 (56.2)	0.436
Ant. familiares de CI (%)	13 (22.8)	18 (15)	0.202

Los valores están expresados como media ± desviación estandar or n (%).

El grupo de ECM debutó en más de la mitad de los casos como SCAEST frente a un tercio de los pacientes del grupo RPC. La presentación inicial como SCASEST fue similar en ambos grupos, siendo la presentación como angor estable más habitual en el grupo de RPC.

No hubo diferencias en la FEVI entre grupos.

La extensión de la enfermedad coronaria medida mediante el Syntax score fue similar en los dos grupos, al igual que el número de lesiones y vasos enfermos.

Tabla 5. Presentación clínica y extensión de la enfermedad en el primer evento.

	RPC (n = 58)	ECM (n=122)	p
Presentación clínica inicial			
Estable (%)	22(37.9)	28 (23)	0.06
SCASEST (%)	15(25.9)	30 (24.6)	
SCAEST (%)	21(36.2)	64 (52.5)	
FEVI al inicio (%)	53.7±9.3	53.32±9.19	0.802
Syntax score	10.11±7.03	11.23±6.61	0.3
Número de vasos enfermos	1.71±0.79	1.61±0.71	0.43
Número de lesiones	2.4±1.68	2.3±1.5	0.699
Número de stents	1.78±1.22	2.02±1.12	0.195

Los valores están expresados como media ± desviación estandar or n (%).

ECM: estabilidad clínica mantenida; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; RPC: rápida progresión clínica; SCAEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

5.1.2 Situación en el momento del estudio

Tras 10 años de evolución se observa que la prevalencia de todos los factores de riesgo en ambos grupos ha ido aumentando, cosa por otra parte lógica, ya que la edad aumenta de por sí la prevalencia de FR en la población general. La tendencia observada en el momento del episodio índice de una mayor presencia de hipertensión, diabetes y dislipemia en el grupo de RCP se mantiene a los 10 años y, en algunos casos, esta diferencia se hace significativa. Aunque el porcentaje de tabaquismo activo es claramente inferior que en el evento índice en los dos grupos, sigue siendo más prevalente en el grupo de ECM, en posible relación a una menor sensación de enfermedad/gravedad por parte de este grupo de pacientes.

Los datos antropométricos fueron superponibles en ambos grupos.

Tabla 6. Características demográficas y FR cardiovascular en el momento de estudio.

	RPC (n = 58)	ECM (n=122)	p
Edad al estudio , años	65.58±10.56	66.92±9.49	0.397
Hipertensión (%)	51 (89.5)	94 (77)	0.048
Diabetes (%)	12 (36.8)	35 (28.7)	0.273
Dislipemia (%)	57 (100)	111 (91.7)	0.025
Fumador (%)	4 (6.9)	15 (12.3)	0.271
Peso (kg)	83.96±12.68	83.09±13	0.67
Talla (cm)	170.3±7.32	169.98±7.66	0.79
Índice de masa corporal (kg/m²)	28.97±3.82	28.7±3.96	0.661

Los valores están expresados como media ± desviación estándar or n (%).

Tabla 7. Uso de fármacos en ambos grupos en el momento de estudio.

	RPC (n = 58)	ECM (n=122)	p
Uso de antiagregantes			<0.0001
Ninguno (%)	3 (5.2)	10 (8.3)	
Uno (%)	40 (69.0)	108 (89.3)	
Dos (%)	15 (25.9)	3 (2.5)	
Uso estatinas (%)	58 (100)	117 (95.9)	0.118
Uso IECAs (%)	44 (75.9)	86 (70.5)	0.452
Uso betabloqueantes (%)	47 (81)	87 (71.3)	0.162
Uso anticoagulantes (%)	11 (19)	11 (9.1)	0.06

Los valores están expresados como n (%).

IECAs: inhibidores de la encima convertidora de angiotensina.

El tratamiento seguido por los pacientes en el momento del estudio fue bastante similar excepto en el número de antiagregantes tomados por los pacientes, ya que en el grupo de RPC el porcentaje de pacientes que tomaban dos antiagregantes fue claramente superior que en el grupo de ECM. Esto tiene lógica ya que los pacientes del grupo de RPC han tenido varias revascularizaciones en el seguimiento por lo que es probable que su cardiólogo clínico haya decidido dejar tratamiento con doble terapia de forma mantenida. En el grupo de ECM solo hubo 3 pacientes con doble antiagregación por indicación no cardiológica.

Tabla 8. Número de procedimientos de ICP en cada grupo incluido el del episodio índice.

	RPC (n = 58)	ECM (n=122)
Número ICPs desde debut	4.02 ± 0.15	1

Los valores están expresados como media ± desviación estandar

5.2 Análisis molecular

La Tabla 9 muestra los valores de glucosa y creatinina analizados junto con un perfil lipídico completo durante una fase estable de la enfermedad.

Tabla 9. Perfil lipídico completo durante una fase estable de la enfermedad.

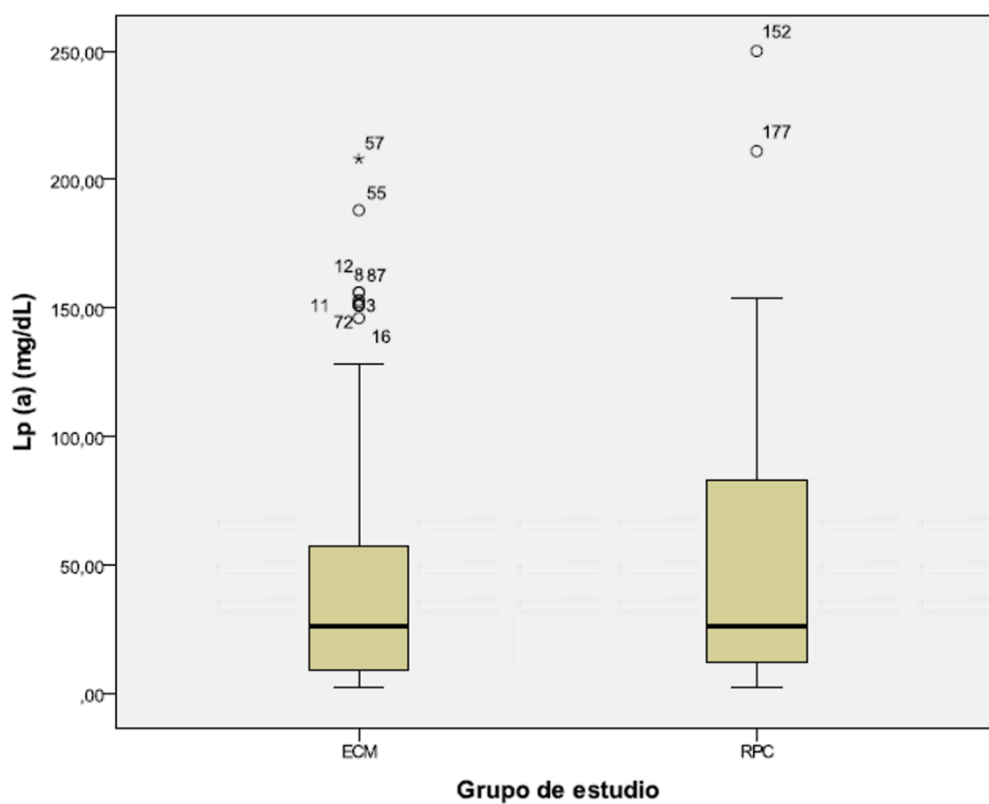
	RPC (n = 58)	ECM (n=122)	p
Glucosa (mg/dL)	115.9±36.45	112.69±27.79	0.515
Creatinina (mg/dL)	1.06±0.35	0.92±0.4	0.03
Triglicéridos (mg/dL) ^a	127.5 (77.25-192)	115 (86-165.25)	0.876
Colesterol total (mg/dL) ^a	139.5 (118.25-160)	150 (133.75-171.25)	0.069
LDLc (mg/dL) ^a	76 (54.5-93.5)	81.5 (68-97)	0.094
Índice aterogénico	0.48 (0.40-0.55)	0.45 (0.40-0.50)	0.723
HDLc (mg/dL) ^a	39 (36-43.75)	42.5 (38-52.25)	0.026
Apo A1 (mg/dL) ^a	130 (118-143.75)	144.5 (129-161.25)	0.001
ApoB (mg/dL) ^a	68.5 (59.5-86)	74.5 (65-87)	0.04
Fosfolípidos (mg/dL)	168.04±36.46	178.42±30.86	0.06
Homocisteína (umol/L) ^a	14.5 (11.92-20.77)	14.7 (11.67-18.52)	0.959
Lp (a) (mg/dL) ^a	26 (11.8-85.27)	26 (9.4-63)	0.453

Los valores están expresados como media ± desviación estandar (^a mediana y rango intercuartílico)

Apo A1: Apolipoproteína A1; HDLc: lipoproteína de alta densidad; LDLc: lipoproteína de baja densidad; Lp (a): lipoproteína a.

La creatinina fue significativamente más elevada en el grupo de RPC. Por el contrario, el HDLc y la Apo A1 eran significativamente más bajos en el grupo de RPC lo que podría explicarse por una condición subyacente de mayor riesgo en esta población; La ApoB fue significativamente menor, y tanto el LDLc como el colesterol total también tendían a ser más bajos en este grupo. Probablemente esté relacionado con un tratamiento con estatinas más reforzado en esta cohorte.

Figura 29. Distribucion Lp (a) en el grupo de RPC frente al grupo de ECM.



Cuando se analizó la Lp (a) se vió que, aunque la mediana en ambos grupos fue similar y el valor de dicha mediana se encontraba en niveles considerados normales, el rango intercuartílico en el grupo de RPC alcanzaba niveles mayores que el del grupo de ECM. En ambos grupos se encontraron valores extremadamente elevados.

Se analizaron igualmente los niveles séricos de las moléculas seleccionadas para el estudio molecular, aunque Los niveles séricos de TNF- α fueron muy bajos y no se detectaron correctamente.

Tabla 10. Valores séricos de las moléculas de estudio en el grupo de RPC y en el de ECM.

	RPC (n = 58)	ECM (n=122)	p
PCSK9 (ng/mL) ^a	475.4 (409.3-606.8)	459.3 (395.3-545)	0.01
LDLR (pg/mL) ^a	40.64 (28.58-49.48)	41.13 (27.51-55.62)	0.6
SREBP2 (ng/L) ^a	155.5 (135.8-181.3)	154.4 (128-182.7)	0.58
PCR (mg/dL) ^a	0.27 (0.09-0.8)	0.59 (0.1-1.82)	0.02
IL-6 (pg/mL) ^a	3.94 (2.45-7.22)	3.08 (2.09-5.11)	0.047
TNF-α	ND	ND	

Los valores están expresados como media $\pm$ desviación estandar (^a mediana y rango intercuartílico). ND: no disponible.

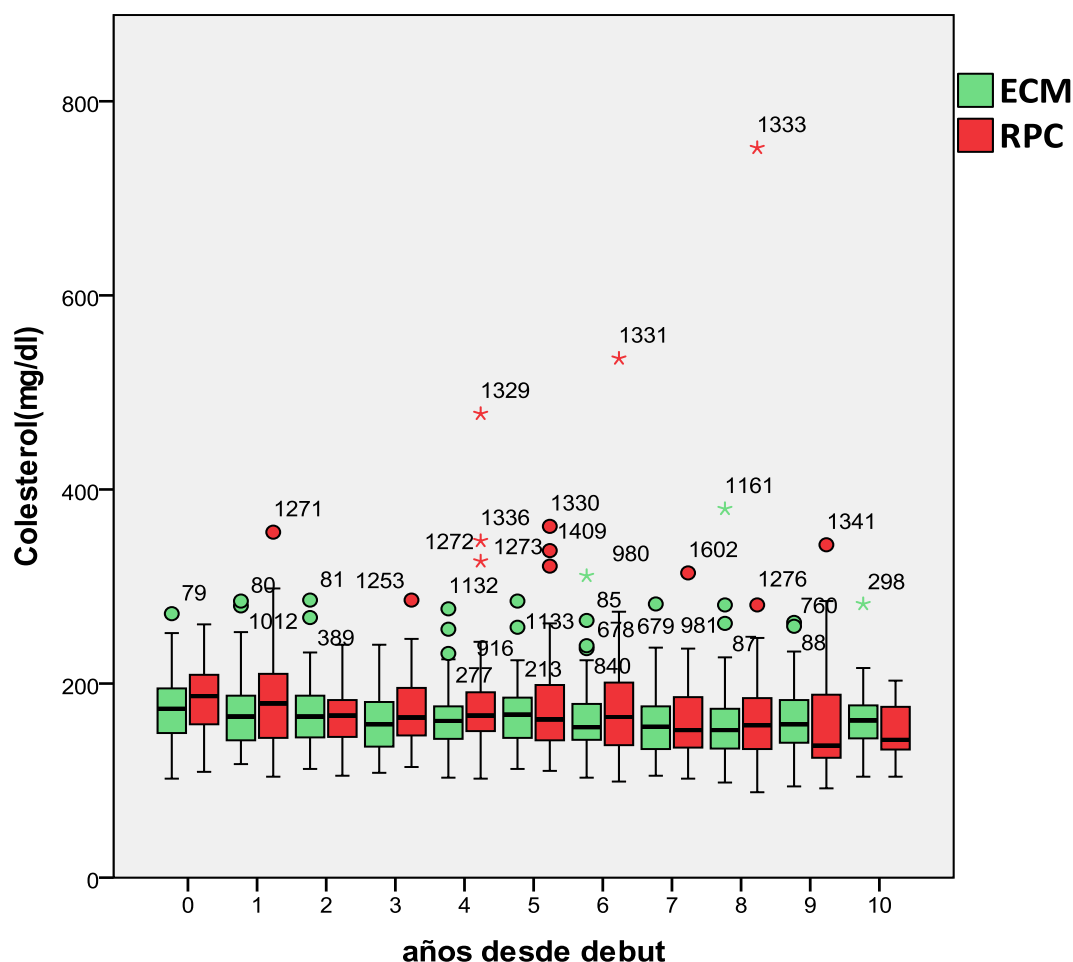
Los niveles de IL-6 y PCSK9 se encontraron más elevados en el grupo de RPC. Curiosamente los niveles de PCR se encontraron más elevados en el grupo de ECM.

Las siguientes figuras muestran información obtenida a a partir de la revisión retrospectiva de las analíticas con perfil lipídico de los pacientes desde el episodio índice hasta la inclusión en el estudio.

En cuanto a los niveles de colesterol total se ve que los valores son bastante similares entre los dos grupos a lo largo de los años, tendiendo las medianas de ambos grupos a ir disminuyendo. Esto puede explicarse por los cambios en los niveles objetivo, que con el paso de los años se han vuelto más exigentes. En los últimos años las medianas en el grupo de RPC son menores que en grupo de ECM, en probable relación con un tratamiento más intensificado en este grupo. Cabe destacar que un paciente del

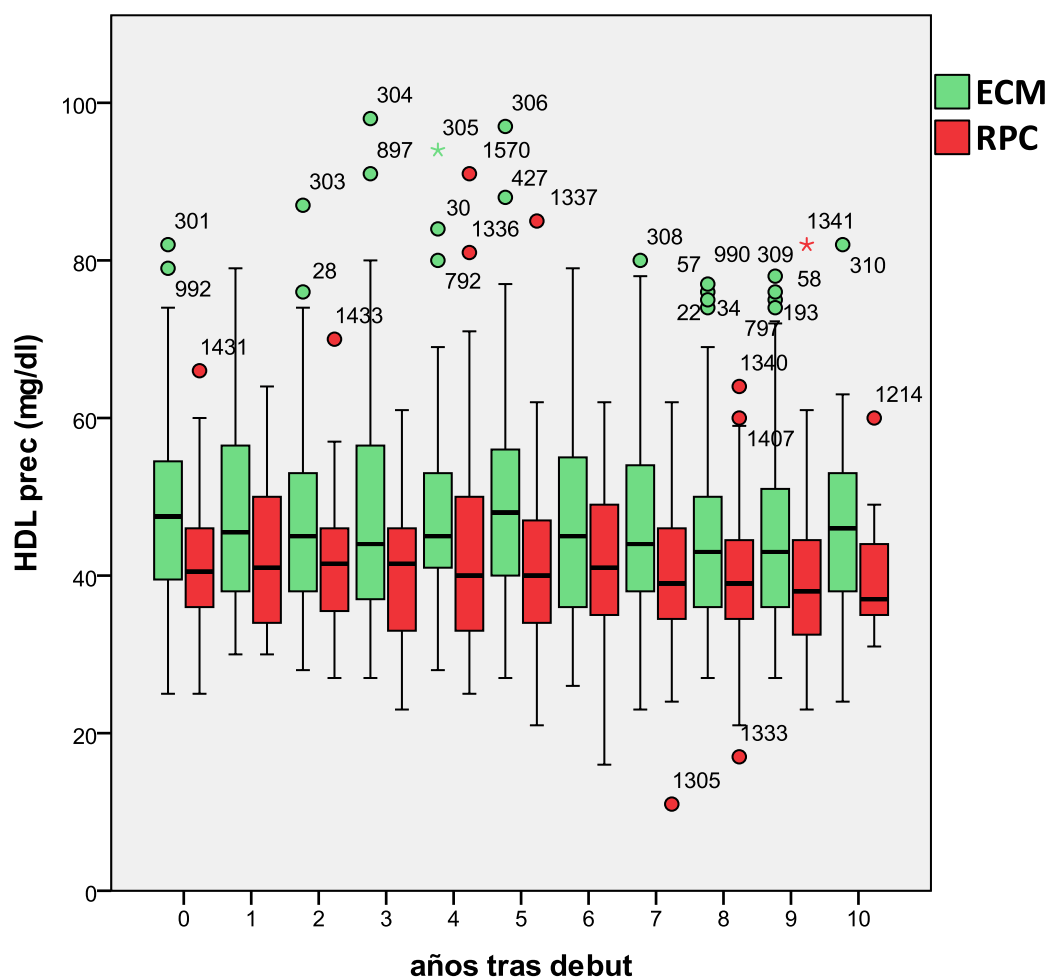
grupo de RPC presentó durante este periodo de 10 años niveles muy elevados de colesterol, que posteriormente se normalizaron.

Figura 30. Evolución de los niveles de colesterol total en el grupo de RPC frente al grupo de ECM desde el episodio índice.



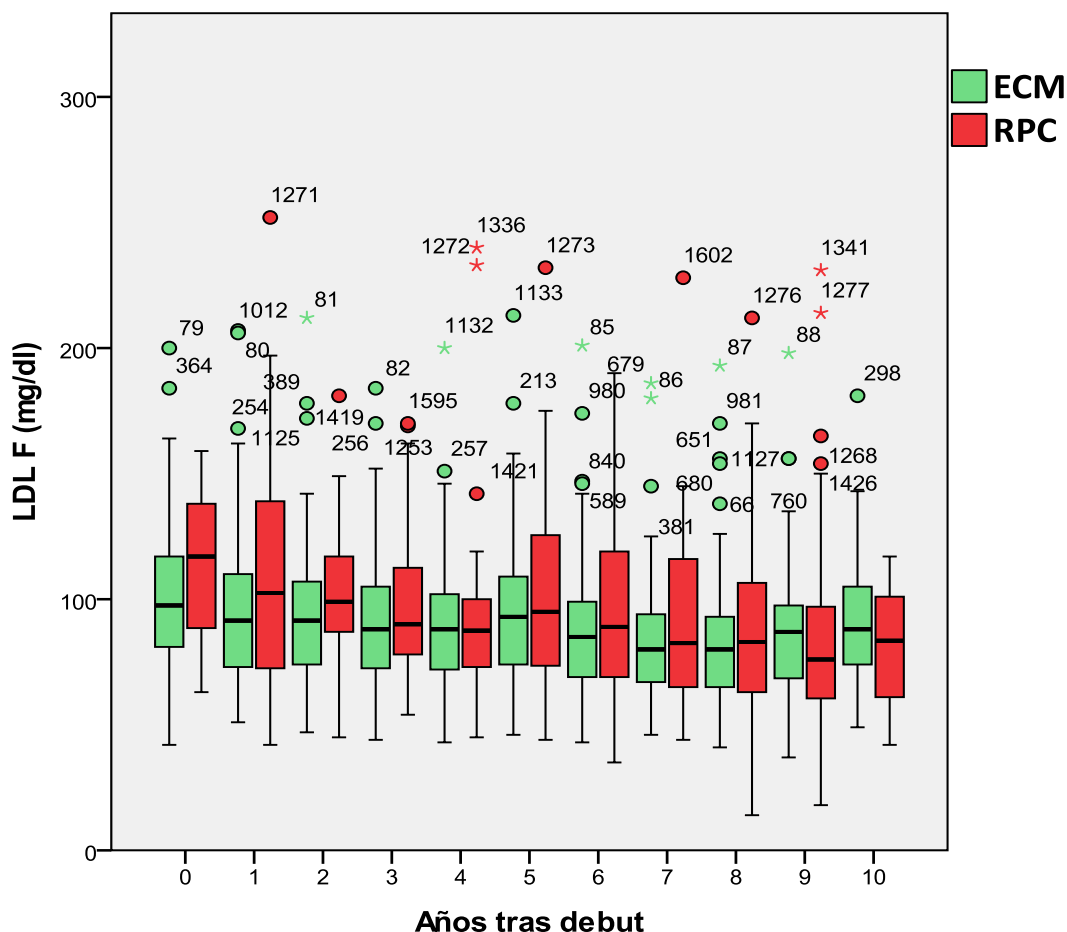
En relación al análisis de HDLc, desde el episodio de debut, y de forma mantenida a lo largo de los años, los niveles han estado claramente más elevados en el grupo de ECM, y por tanto más bajos en el grupo de RPC, lo que traduce un sustrato más agresivo en este segundo grupo. En el grupo de ECM se objetivan pacientes con niveles muy altos, y por tanto protectores de desarrollar EAC, lo que no les impidió tener un primer evento clínico de CI.

Figura 31. Evolución de los niveles de HDLc en el grupo de RPC frente al grupo de ECM desde el episodio índice.



Los niveles de LDLc estaban claramente más elevados en el momento del debut en el grupo de RPC, pero se va viendo con el paso de los años que esta diferencia entre los grupos se va igualando para terminar finalmente invirtiéndose, fruto probablemente de tratamiento más intensivos en el grupo de RPC. Del mismo modo, en el grupo de RPC, en los últimos años, se ven valores más bajos en los cuartiles inferiores.

Figura 32. Evolución de los niveles de LDLc en el grupo de RPC frente al grupo de ECM desde el episodio índice.



Como ya se ha explicado, se exploraron siete moléculas a tres niveles diferentes (proteína, expresión y genético) para obtener un enfoque más completo de la enfermedad. La Tabla 11 muestra a golpe de vista el rendimiento de cada marcador.

Algunos de ellos no mostraron diferencias significativas en ninguno de los niveles (LDLR, ApoB, SREBP2). Sin embargo, la IL-6 y el TNF- α en el flanco de la inflamación y la PCSK9 en el lado de los lípidos mostraron resultados consistentes y significativos en más de un nivel. El análisis de la PCR a nivel sérico mostró diferencias significativas una vez ajustado, aunque en sentido contrario al esperado. Este resultado no se extendió a los otros niveles.

Tabla 11. Hallazgos de las moléculas analizadas a los tres niveles comparando grupos de casos y controles.

	Niveles séricos	Expresión mRNA	Polimorfismos genéticos
IL-6	RPC > ECM (p<0.05)	No diferencias	rs1800795 C allele RPC > ECM (p<0.05)
PCR	ECM > RPC (p<0.05)	ND	No diferencias
TNF-α	ND	RPC > ECM (p<0.05)	rs3093664 non G allele RPC > ECM (p<0.05)
LDLR	No diferencias	No diferencias	No diferencias
ApoB	No diferencias	ND	No diferencias
SREBP2	No diferencias	No diferencias	No diferencias
PCSK9	RPC > ECM (p<0.05)	ND	rs2483205 T allele RPC > ECM (p<0.05)

ECM: estabilidad clínica mantenida; IL6: Interleuquina-6; LDLR: receptor LDL; ND: no disponible; PCR: proteína C reactiva; PCSK9: Proproteína convertasa subtilisin/kexin tipo 9; RPC: rápida progresión clínica; SREBP2: proteína 2 de unión a elementos reguladores de esteroides; TNF- α : factor de necrosis tumoral.

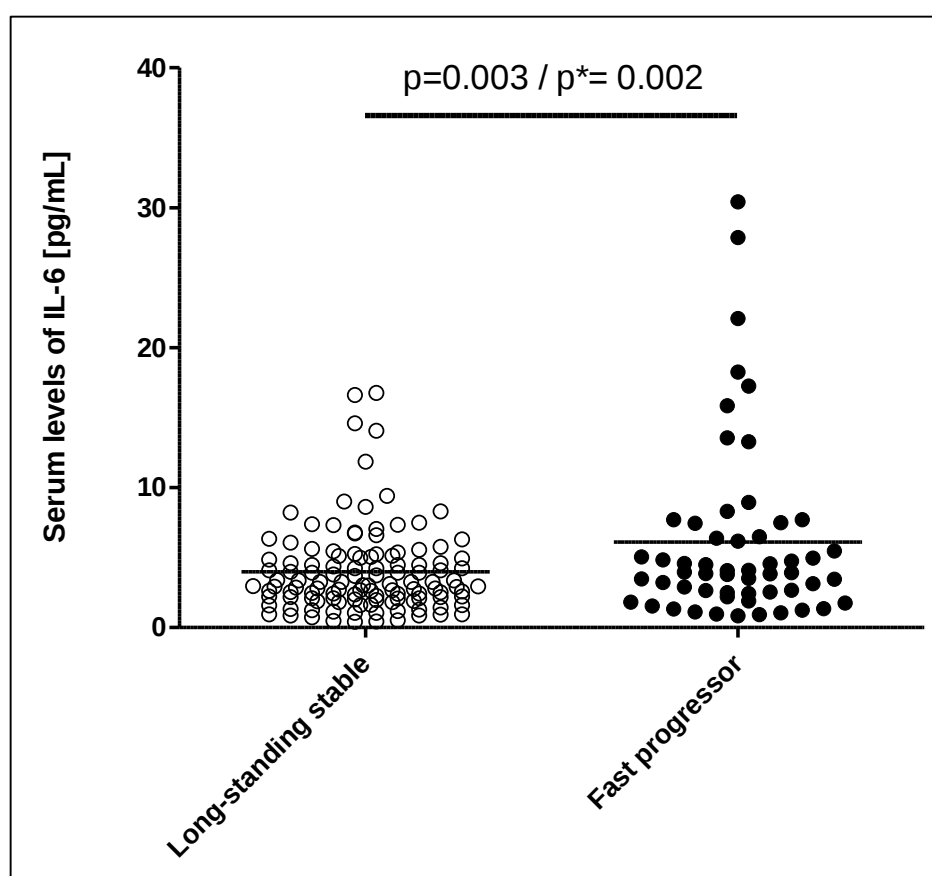
A continuación, se presentan detallados todos los análisis para cada una de las moléculas analizadas para posteriormente centrarnos en aquellas que mostraron hallazgos significativos.

5.2.1 IL-6

5.2.1.1 Niveles séricos IL-6

Se observó un aumento estadísticamente significativo de los niveles de IL-6 en los pacientes con RPC en comparación con los pacientes con ECM. Resaltar que 8 pacientes presentaban unos niveles de IL-6 muy superiores a la media del grupo.

Figura 31. Niveles séricos de IL-6 en el grupo de casos (fast progressor) frente al grupo control (Long-standing stable).

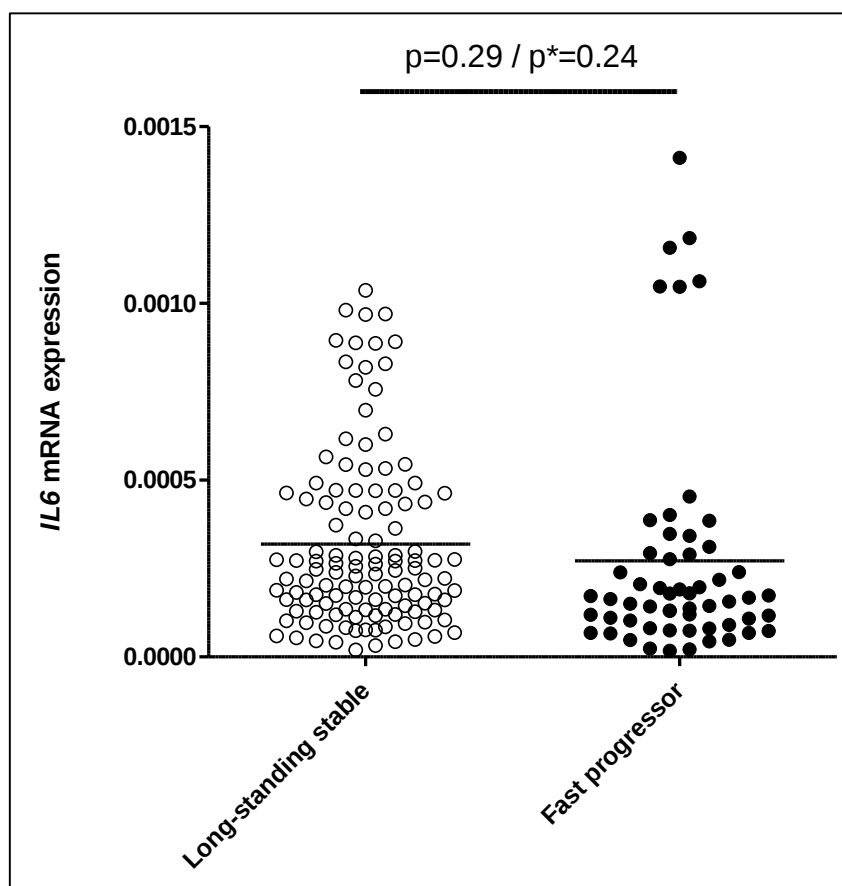


*Resultados ajustados por sexo, edad, diabetes mellitus, tabaquismo e hipertensión usando regresión lineal.

5.2.1.2 Expresión mRNA IL-6

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la expresión de *IL6* entre los pacientes con RPC y los pacientes con ECM.

Figura 32. Expresión de IL-6 en el grupo de casos (fast progressor) frente al grupo control (Long-standing stable).



*Resultados ajustados por sexo, edad, diabetes mellitus, tabaquismo e hipertensión usando regresión lineal.

5.2.1.3 Polimorfismos genéticos IL-6

Se encontraron diferencias en las frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo rs1800795. Los individuos con genotipo CC y alelo C presentan un mayor riesgo de progresión clínica rápida de la enfermedad (OR=2,70 [1,02-7,18]; $p=0,046$; OR=1,71 [1,06-2,75], $p=0,028$, respectivamente). También se observa lo mismo en los individuos con el haplotipo GCG (que lleva el alelo C del polimorfismo rs1800795). (OR=2,75 [1,19-6,37], $p=0,02$).

Tabla 12. Frecuencias de Genotipo y alelos de *IL6* en todos los pacientes incluidos en este estudio.

Polimorfismo	Genotipo	RPC	ECM	P	OR [95% IC]
<i>IL6</i>	/Alelo	% (n/N)	% (n/N)		
rs1800795	GG	36.21 (21/58)	50.41 (61/121)	-	Ref.
	GC	44.83 (26/58)	38.84 (47/121)	0.20	1.60 [0.78-3.31]
	CC	18.97 (11/58)	10.74 (13/121)	0.046	2.70 [1.02-7.18]
	G	58.62 (68/116)	69.83(169/242)	-	Ref.
	C	41.38 (48/116)	30.17 (73/242)	0.028	1.71 [1.06-2.75]
rs2069827	GG	89.66 (52/58)	84.30 (102/121)	-	Ref.
	GT	10.34 (6/58)	15.70 (19/121)	0.52	0.72 [0.26-1.96]
	TT	0	0	-	-
	G	94.83 (110/116)	92.15 (223/242)	-	Ref.
	T	5.17 (6/116)	7.85 (19/242)	0.53	0.73 [0.28-1.94]
rs2069840	CC	43.10 (25/58)	41.32 (50/121)	-	Ref.
	CG	51.72 (30/58)	42.15 (51/121)	0.46	1.30 [0.65-2.58]
	GG	5.17 (3/58)	16.53 (20/121)	0.10	0.32 [0.09-1.23]
	C	68.97 (80/116)	62.40 (151/242)	-	Ref.
	G	31.03 (36/116)	37.60 (91/242)	0.34	0.79 [0.48-1.28]

IC: intervalo de confianza; ECM: estabilidad clínica mantenida; N: número total de individuos genotipados con éxito; OR: odds ratio; RPC: rápida progresión clínica; Ref: referencia.

OR (95% IC) y los valores de p han sido ajustados por sexo, edad, diabetes mellitus, tabaquismo e hipertensión.

Tabla 13. Diferencias de haplotipos de *IL6* entre los pacientes progresadores y los estables.

Haplotipo ^a	Frecuencia en RPC % (n/N)	Frecuencia en ECM % (n/N)	P	OR [95% IC]
GGC	43.10 (50/116)	41.32(100/242)	-	Ref.
GGG	15.51 (18/116)	28.51(69/242)	0.08	0.57 [0.30-1.08]
GCC	21.56 (25/116)	16.94(41/242)	0.41	1.30 [0.70-2.41]
GCG	14.66 (17/116)	5.37 (13/242)	0.02	2.75 [1.19-6.37]
TCC	4.31 (5/116)	4.13 (10/242)	0.85	1.12 [0.35-3.57]
TCG	0.86 (1/116)	3.73 (9/242)	0.24	0.28 [0.03-2.33]

IC: intervalo de confianza; ECM: estabilidad clínica mantenida; N: número total de individuos genotipados con éxito; OR: odds ratio; RPC: rápida progresión clínica; Ref: referencia.

OR (95% IC) y los valores de p han sido ajustados por sexo, edad, diabetes mellitus, tabaquismo e hipertensión.

^a El orden de polimorfismos fue rs2069827, rs1800795 y rs2069840.

5.2.2 PCR

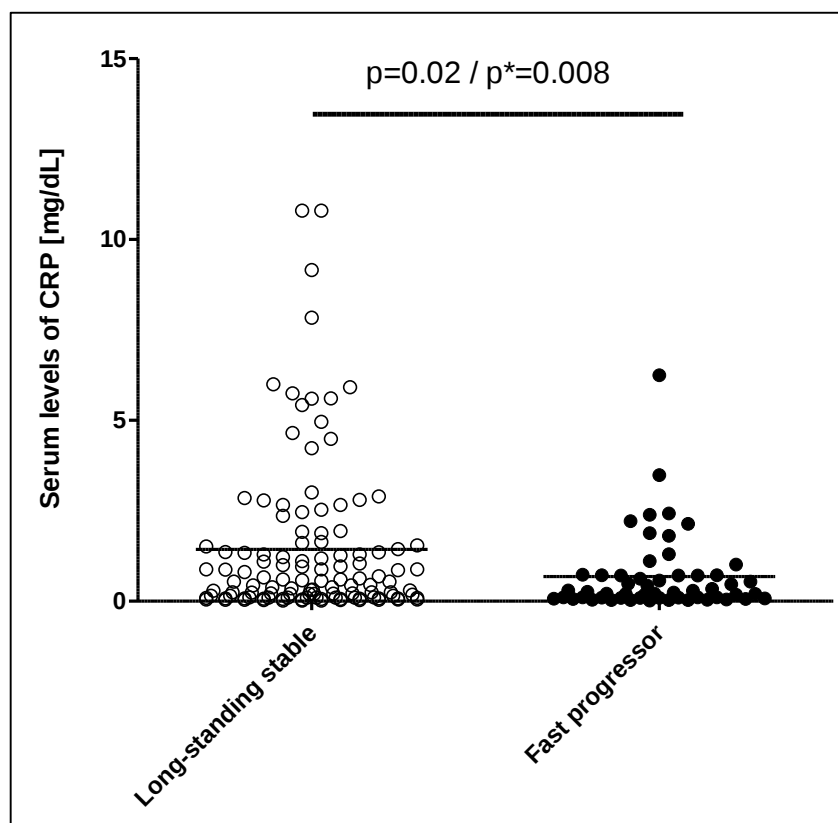
5.2.2.1 Niveles séricos PCR

Se observó un aumento estadísticamente significativo de los niveles de PCR en los pacientes estables en comparación con los pacientes progresadores.

La mediana de ambos grupos se encuentra en valores considerados normales según nuestro laboratorio (normal PCR < 3mg/dL). 15 pacientes en el grupo de ECM y 2 del grupo de RPC presentaron valores por encima de este punto de corte. Dado que la PCR es un marcador de inflamación inespecífico, y teniendo en cuenta que el estudio se

realizó en un momento de estabilidad de la enfermedad coronaria, la elevación podría justificarse por otro tipo de proceso inflamatorio intercurrente.

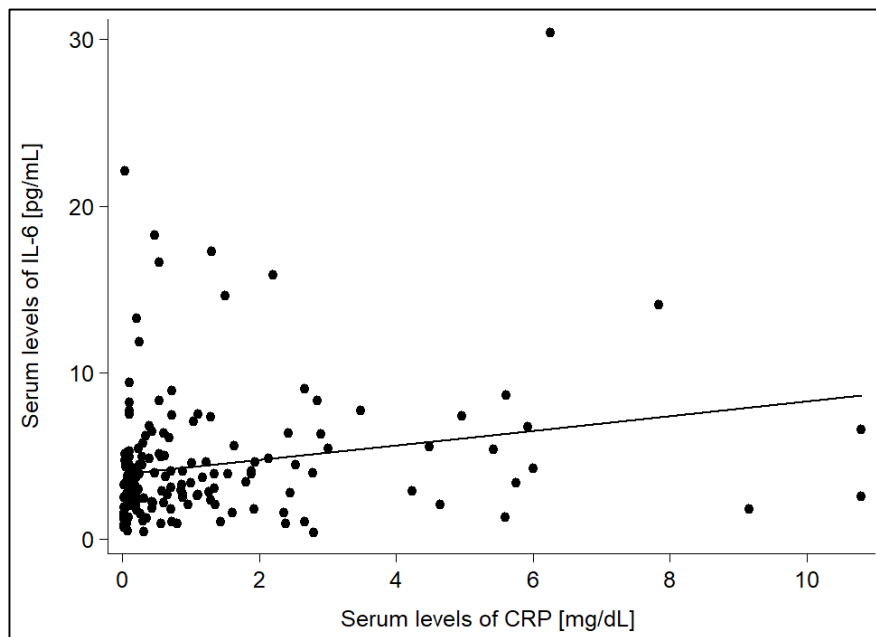
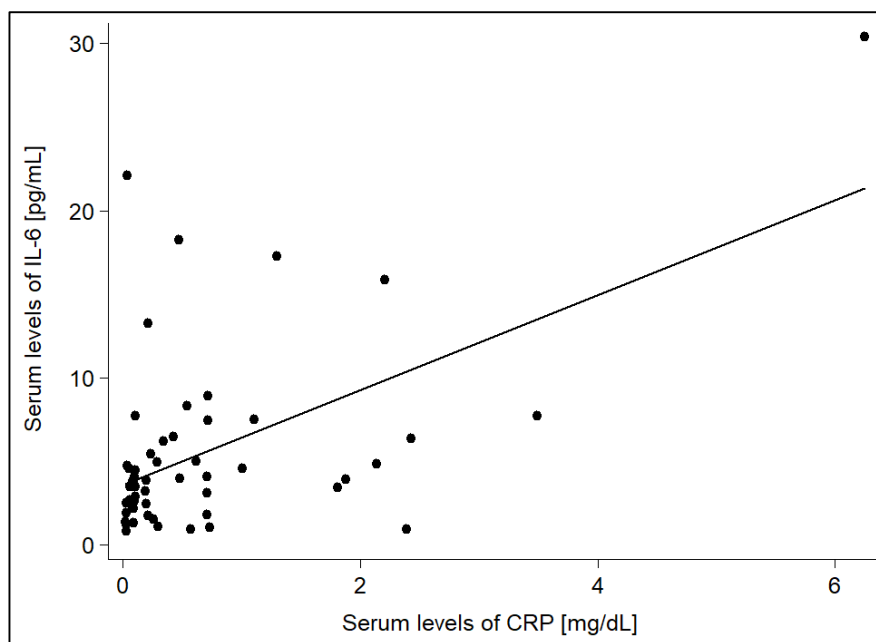
Figura 33. Niveles séricos de PCR en el grupo de casos (fast progressor) frente al grupo control (Long-standing stable).



*Resultados ajustados por sexo, edad, diabetes mellitus, tabaquismo e hipertensión usando regresión linear.

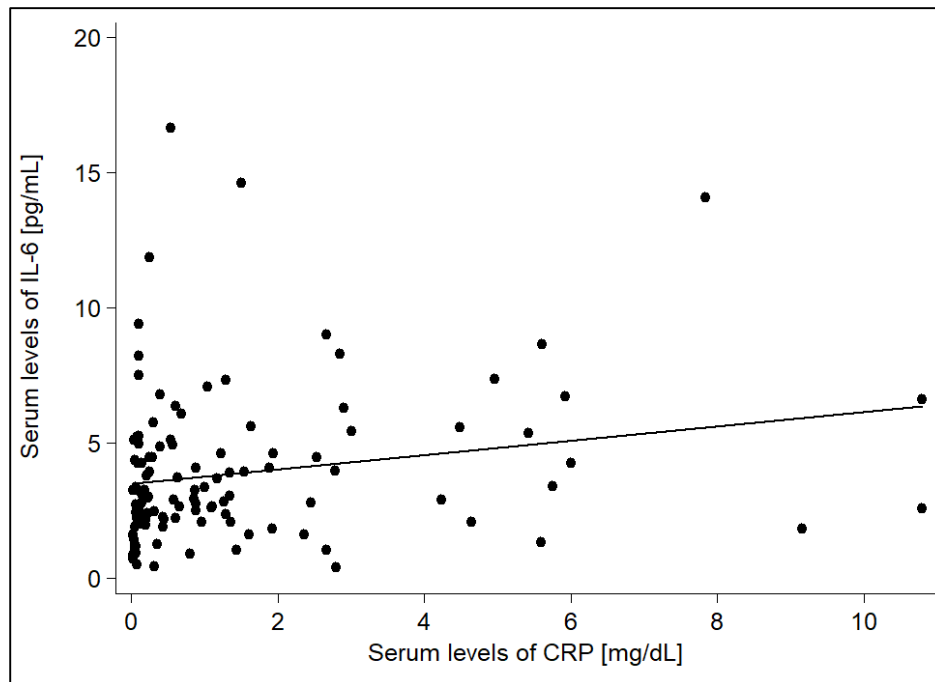
Con idea de intentar entender mejor los resultados contradictorios encontrados entre los niveles séricos de IL-6 y PCR se analizó la correlación existente entre las dos moléculas tanto en la serie global como en el grupo de ECM y RPC por separado.

Aunque en ambos grupos hay cierto grado de correlación, ésta es más marcada en el grupo de RPC. Eso se podría explicar atribuyendo el aumento de la PCR en el grupo de RPC al fenómeno subyacente de aterosclerosis y a otro tipo de inflamación intercurrente en el grupo de ECM.

Figura 34. Correlación de niveles séricos de IL-6 y PCR en la cohorte global.**Figura 35. Correlación de niveles séricos de IL-6 y PCR en el grupo de RPC.****Tabla 14. Correlación de niveles séricos de IL-6 y PCR en el grupo de RPC**

	Sin ajustar	Ajustado
r	0.54	0.64
Valor de p	<0.0001	<0.0001

Ajustado por sexo, edad, diabetes mellitus, tabaquismo e hipertensión.

Figura 36. Correlación de niveles séricos de IL-6 y PCR en el grupo de ECM.**Tabla 15. Correlación de niveles séricos de IL-6 y PCR en el grupo de ECM.**

	Sin ajustar	Ajustado
r	0.20	0.20
Valor de p	0.03	0.04

Ajustado por sexo, edad, diabetes mellitus, tabaquismo e hipertensión.

5.2.2.2 Expresión mRNA PCR

No se pudo realizar por muy baja expresión en la sangre.

5.2.2.3 Polimorfismos genéticos PCR

No se observaron diferencias en las frecuencias genotípicas, alélicas y haplotípicas entre pacientes con RPC y pacientes con ECM.

Tabla 16. Frecuencias de Genotipo y alelos de *PCR* en todos los pacientes incluidos en este estudio.

Polimorfismo	Genotipo	RPC	ECM	P	OR [95% IC]
<i>PCR</i>	/Alelo	% (n/N)	% (n/N)		
rs1205	CC	36.21 (21/58)	38.84 (47/121)	-	Ref.
	CT	43.10 (25/58)	47.93 (58/121)	0.97	0.99 [0.48-2.03]
	TT	20.69 (12/58)	13.23 (16/121)	0.33	1.61 [0.62-4.16]
	C	57.76 (67/116)	62.81(152/242)	-	Ref.
	T	42.24 (49/116)	37.19 (90/242)	0.41	1.22 [0.76-1.94]
rs1800947	CC	87.93 (51/58)	86.67 (104/120)	-	Ref.
	CG	12.07 (7/58)	12.50 (15/120)	0.71	0.83 [0.31-2.23]
	GG	0	0.83 (1/120)	-	-
	C	93.97 (109/116)	92.92 (223/240)	-	Ref.
	G	6.03 (7/116)	7.08 (17/240)	0.52	0.74 [0.29-1.87]
rs1417938	TT	43.86 (25/57)	40.83 (49/120)	-	Ref.
	TA	52.63 (30/57)	46.67 (56/120)	0.94	1.03 [0.52-2.04]
	AA	3.51 (2/57)	12.50 (15/120)	0.11	0.28 [0.06-1.35]
	T	70.18 (80/114)	64.17 (154/240)	-	Ref.
	A	29.82 (34/114)	35.83 (86/240)	0.30	0.77 [0.46-1.26]

IC: intervalo de confianza; ECM: estabilidad clínica mantenida; N: número total de individuos genotipados con éxito; OR: odds ratio; RPC: rápida progression clínica; Ref: referencia.

OR (95% IC) y los valores de p han sido ajustados por sexo, edad, diabetes mellitus, tabaquismo e hipertensión.

Tabla 17. Diferencias de haplotipos de *PCR* entre los pacientes progresadores y los estables

Haplotipo ^a	Frecuencia en RPC % (n/N)	Frecuencia en ECM % (n/N)	P	OR [95% IC]
CCT	41.23 (47/114)	40.76 (97/238)	-	Ref.
CCA	15.79 (18/114)	22.27 (53/242)	0.33	0.72 [0.38-1.39]
TCT	24.56 (28/114)	18.49(44/238)	0.29	1.40 [0.76-2.57]
TCA	12.28 (14/114)	11.34 (27/238)	0.95	1.03 [0.48-2.22]
TGT	4.39 (5/114)	5.04 (12/238)	0.56	0.72 [0.23-2.20]
TGA	1.75 (2/114)	2.10 (5/238)	0.93	0.93 [0.17-5.13]

IC: intervalo de confianza; ECM: estabilidad clínica mantenida; N: número total de individuos genotipados con éxito; OR: odds ratio; RPC: rápida progression clínica; Ref: referencia.

OR (95% IC) y los valores de p han sido ajustados por sexo, edad, diabetes mellitus, tabaquismo e hipertensión.

^a El orden de polimorfismos fue rs1025, rs1800947 y rs417938.

5.2.3 TNF- α

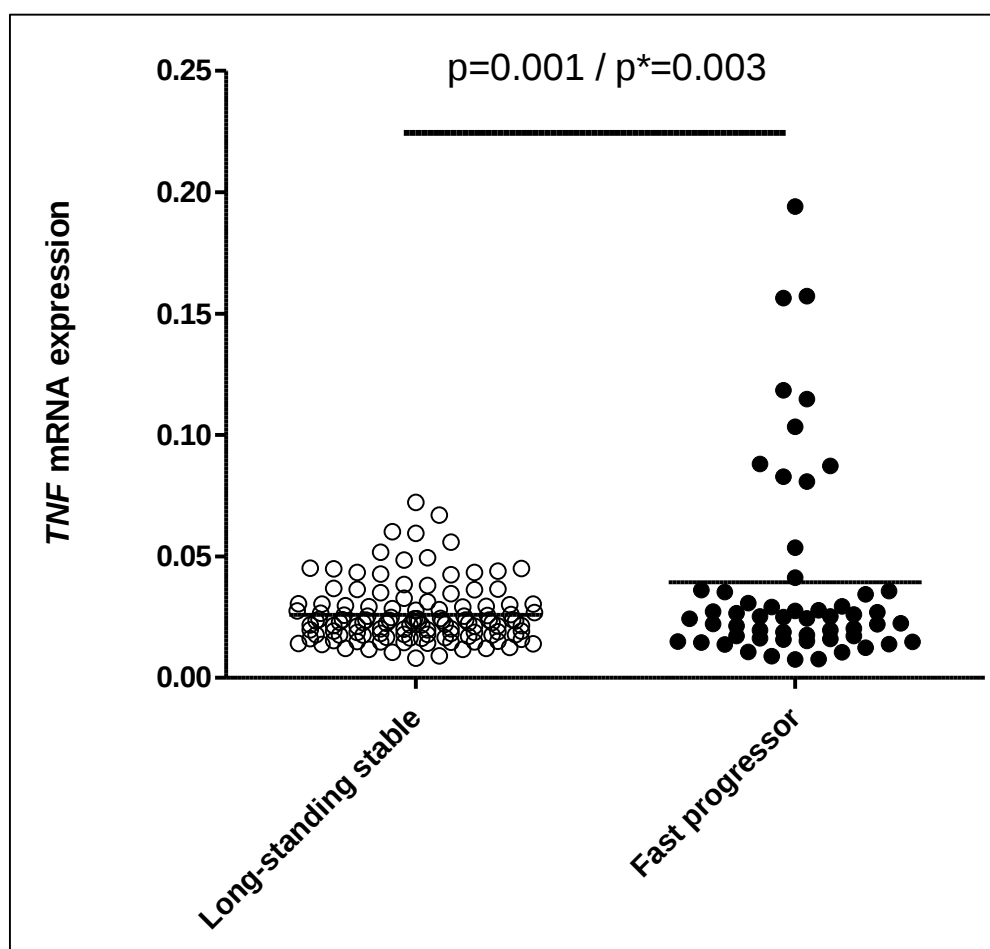
5.2.3.1 Niveles séricos TNF- α

No se pudo realizar por valores indetectables en suero de TNF- α .

5.2.3.2 Expresión mRNA TNF- α

Se detectó un aumento estadísticamente significativo de la expresión de *TNF- α* en los pacientes progresadores en comparación con los pacientes estables.

Figura 37. Expresión de TNF- α en el grupo de casos (fast progressor) frente al grupo control (Long-standing stable).



*Resultados ajustados por sexo, edad, diabetes mellitus, tabaquismo e hipertensión usando regresión lineal.

5.2.3.3 Polimorfismos genéticos TNF- α

De todos los SNPs analizados, se identificaron diferencias en las frecuencias alélicas y de portadores del polimorfismo rs3093664. En ambos casos la presencia del alelo G se asocia con un menor riesgo de progresión rápida de la enfermedad (OR= 0,27 [0,08-0,92], $p=0,04$; OR=0,27 [0,07-0,95], $p=0,04$).

Tabla 18. Frecuencias de Genotipos, alelos y “carriers” de los SNPs rs3093664 y rs1800629 de *TNF-α* en todos los pacientes incluidos en este estudio.

Polimorfismo	Genotipo	RPC	ECM	P	OR [95% CI]
<i>TNF</i>	/Alelo /Carrier	% (n/N)	% (n/N)		
rs3093664	AA	94.74 (54/57)	81.82 (99/121)	-	Ref.
	AG	5.26 (3/57)	17.36 (21/121)	0.06	0.29 [0.08-1.04]
	GG	0	0.83 (1/121)	-	-
	A	97.37 (111/114)	90.5 (219/242)	-	Ref.
	G	2.63 (3/114)	9.50 (23/242)	0.04	0.27 [0.08-0.92]
	G non-carriers	94.74 (54/57)	81.82 (99/121)	-	Ref.
	G carriers	5.26 (3/57)	18.18 (22/121)	0.04	0.27 [0.07-0.95]
rs1800629	GG	75.86 (44/58)	74.79 (89/119)	-	Ref.
	GA	22.41 (13/58)	22.69 (27/119)	0.77	1.12 [0.51-2.47]
	AA	1.72 (1/58)	2.52 (3/119)	0.79	0.72 [0.07-7.46]
	G	87.07 (101/116)	86.13 (205/238)	-	Ref.
	A	12.93 (15/116)	13.87 (33/238)	0.94	1.03 [0.52-2.02]
	A non-carriers	75.86 (44/58)	74.79 (89/119)	-	Ref.
	A carriers	24.14 (14/58)	25.21 (30/119)	0.85	1.08 [0.50-2.31]

IC: intervalo de confianza; ECM: estabilidad clínica mantenida; N: número total de individuos genotipados con éxito; OR: odds ratio; RPC: rápida progresión clínica; Ref: referencia.

OR (95% IC) y los valores de p han sido ajustados por sexo, edad, diabetes mellitus, tabaquismo e hipertensión.

Tabla 19. Frecuencias de Genotipos, alelos y “carriers” de los SNPs rs3093661 y rs1800610 de *TNF-α* en todos los pacientes incluidos en este estudio.

Polimorfismo	Genotipo	RPC	ECM	P	OR [95% CI]
<i>TNF</i>	/Alelo /Carrier	% (n/N)	% (n/N)		
rs3093661	GG	96.55 (56/58)	93.39 (113/121)	-	Ref.
	GA	3.45 (2/58)	6.61 (8/121)	0.31	0.43 [0.09-2.17]
	AA	0	0	-	-
	G	98.28 (114/116)	96.69 (234/242)	-	Ref.
	A	1.72 (2/116)	3.31 (8/242)	0.32	0.45 [0.09-2.18]
	A non-carriers	96.55 (56/58)	93.39 (113/121)	-	Ref.
	A carriers	15.52 (9/58)	22.69 (27/119)	0.19	0.55 [0.23-1.34]
rs1800610	GG	84.48 (49/58)	77.31 (92/119)	-	Ref.
	GA	13.79 (8/58)	21.85 (26/119)	0.13	0.49 [0.19-1.24]
	AA	1.72 (1/58)	0.84 (1/119)	0.46	3.35 [0.14-81.63]
	G	91.38 (106/116)	88.24 (210/238)	-	Ref.
	A	8.62 (10/116)	11.76 (28/238)	0.30	0.65 [0.29-1.47]
	A non-carriers	84.48 (49/58)	77.31 (92/119)	-	Ref.
	A carriers	15.52 (9/58)	22.69 (27/119)	0.19	0.55 [0.23-1.34]

IC: intervalo de confianza; ECM: estabilidad clínica mantenida; N: número total de individuos genotipados con éxito; OR: odds ratio; RPC: rápida progresión clínica; Ref: referencia.

OR (95% IC) y los valores de p han sido ajustados por sexo, edad, diabetes mellitus, tabaquismo e hipertensión.

Tabla 20. Diferencias de haplotipos de *TNF-α* entre los pacientes progresadores y los estables.

Haplotipo ^a	Frecuencia en RPC % (n/N)	Frecuencia en ECM % (n/N)	P	OR [95% IC]
GGGA	76.31 (87/114)	66.24 (155/234)	-	Ref.
AGGA	12.28 (14/114)	13.25 (31/234)	0.74	0.89 [0.44-1.79]
GGAA	8.77 (10/114)	10.68 (25/234)	0.33	0.66 [0.29-1.52]
GGGG	0.88 (1/114)	5.98 (14/234)	0.07	0.15 [0.02-1.16]
GAGG	0.88 (1/114)	2.56 (6/234)	0.23	0.27 [0.03-2.33]
AGGG	0.88 (1/114)	0.43 (1/234)	0.69	0.86 [0.09-37.15]
AGAA	0	0.43 (1/234)	-	-
GAAG	0	0.43 (1/234)	-	-

IC: intervalo de confianza; ECM: estabilidad clínica mantenida; N: número total de individuos genotipados con éxito; OR: odds ratio; RPC: rápida progresión clínica; Ref: referencia.

OR (95% IC) y los valores de p han sido ajustados por sexo, edad, diabetes mellitus, tabaquismo e hipertensión.

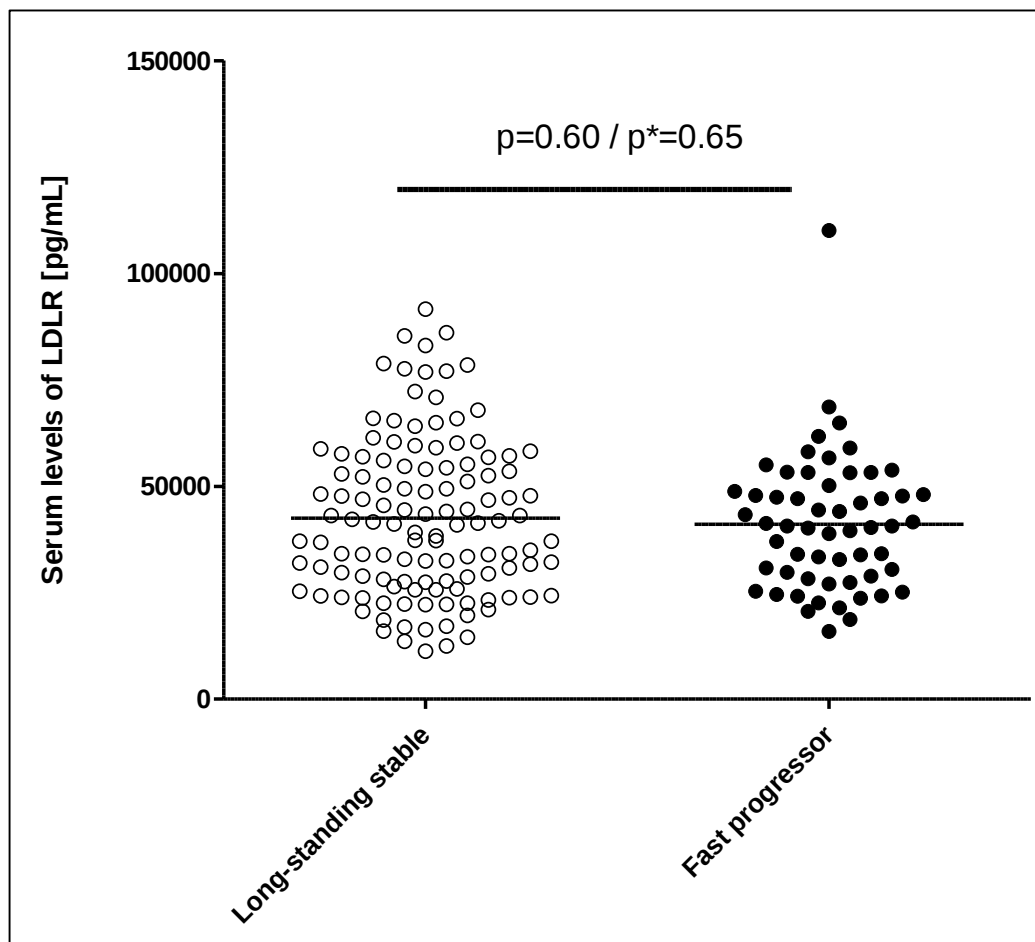
^a El orden de polimorfismos fue rs1800629, rs3093661, rs1800610 y rs3093664.

5.2.4 LDLR

5.2.4.1 Niveles séricos LDLR

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de LDLR entre los pacientes progresadores y los pacientes estables. Resultados ajustados por edad, sexo, diabetes, fumador e hipertensión.

Figura 38. Niveles séricos de LDLR en el grupo de casos (fast progressor) frente al grupo control (Long-standing stable).

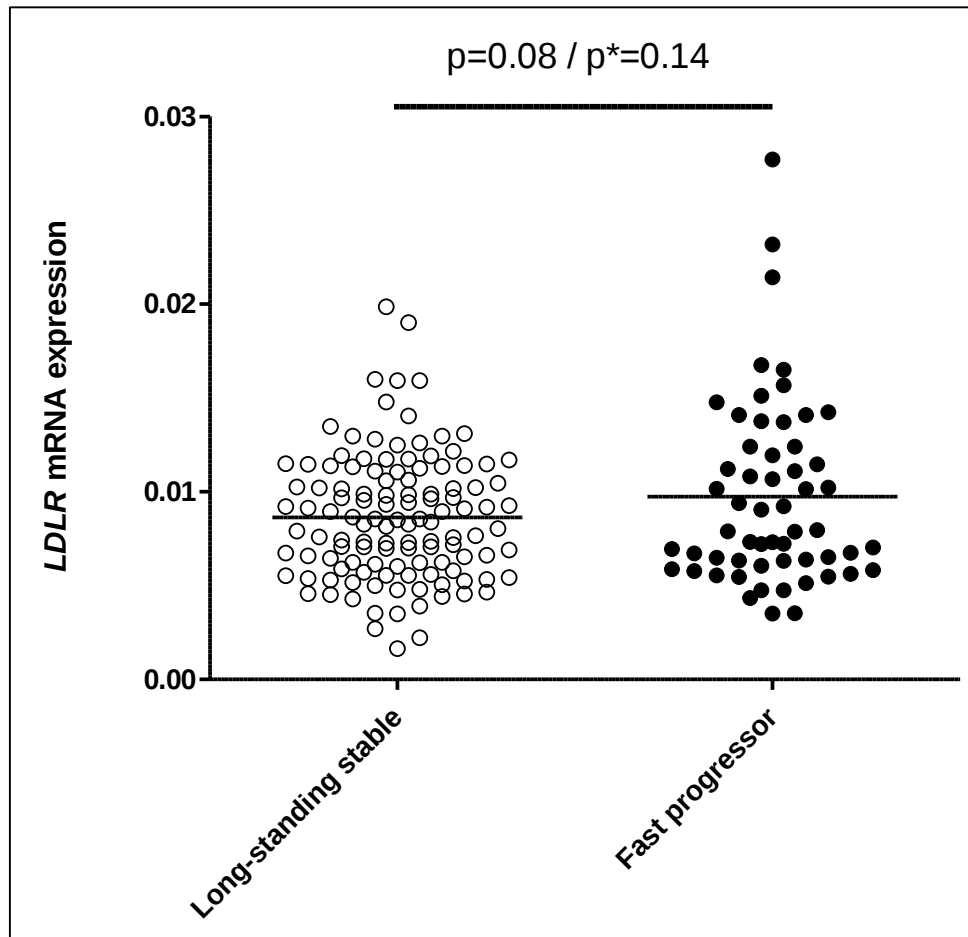


*Resultados ajustados por sexo, edad, diabetes mellitus, tabaquismo e hipertensión usando regresión lineal.

5.2.4.2 Expresión mRNA LDLR

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la expresión de LDLR entre los pacientes progresadores y los pacientes estables.

Figura 39. Expresión de LDLR en el grupo de casos (fast progressor) frente al grupo control (Long-standing stable).



*Resultados ajustados por sexo, edad, diabetes mellitus, tabaquismo e hipertensión usando regresión lineal.

5.2.4.3 Polimorfismos genéticos LDLR

No hay diferencias en las frecuencias genotípicas, alélicas y haplotípicas entre progresadores y estables en los SNPs estudiados.

Tabla 21. Frecuencias de Genotipo y alelos de *LDLR* en todos los pacientes incluidos en este estudio.

Polimorfismo	Genotipo	RPC	ECM	P	OR [95% CI]
<i>LDLR</i>	/Alelo	% (n/N)	% (n/N)		
rs1122608	GG	56.14 (32/57)	53.34 (64/120)	-	Ref.
	GT	38.60 (22/57)	38.33 (46/120)	0.84	0.93 [0.47-1.85]
	TT	5.26 (3/57)	8.33 (10/120)	0.51	0.62 [0.15-2.54]
	G	75.44 (86/114)	72.50 (174/240)	-	Ref.
	T	24.56 (28/114)	27.50 (66/240)	0.57	0.86 [0.51-1.46]
rs6511720	GG	68.97 (40/58)	71.67 (86/120)	-	Ref.
	GT	31.03 (18/58)	25.83 (31/120)	0.33	1.43 [0.69-2.96]
	TT	0	2.50 (3/120)	-	-
	G	84.48 (98/116)	84.48 (203/240)	-	Ref.
	T	15.52 (18/116)	15.42 (37/240)	0.77	1.10 [0.58-2.07]

IC: intervalo de confianza; ECM: estabilidad clínica mantenida; N: número total de individuos genotipados con éxito; OR: odds ratio; RPC: rápida progresión clínica; Ref: referencia.

OR (95% IC) y los valores de p han sido ajustados por sexo, edad, diabetes mellitus, tabaquismo e hipertensión.

Tabla 22. Diferencias de haplotipos de *LDLR* entre los pacientes progresadores y los estables.

Haplotipo ^a	Frecuencia en RPC % (n/N)	Frecuencia en ECM% (n/N)	P	OR [95% IC]
GG	74.56 (85/114)	70.59 (168/238)	-	Ref.
TG	10.53 (12/114)	13.86 (33/238)	0.24	0.64 [0.31-1.33]
TT	14.04 (16/114)	13.45 (32/238)	0.80	1.09 [0.55-2.16]
GT	0.87 (1/114)	2.10 (5/238)	0.32	0.15 [0.04-2.93]

IC: intervalo de confianza; ECM: estabilidad clínica mantenida; N: número total de individuos genotipados con éxito; OR: odds ratio; RPC: rápida progression clínica; Ref: referencia.

OR (95% IC) y los valores de p han sido ajustados por sexo, edad, diabetes mellitus, tabaquismo e hipertensión.

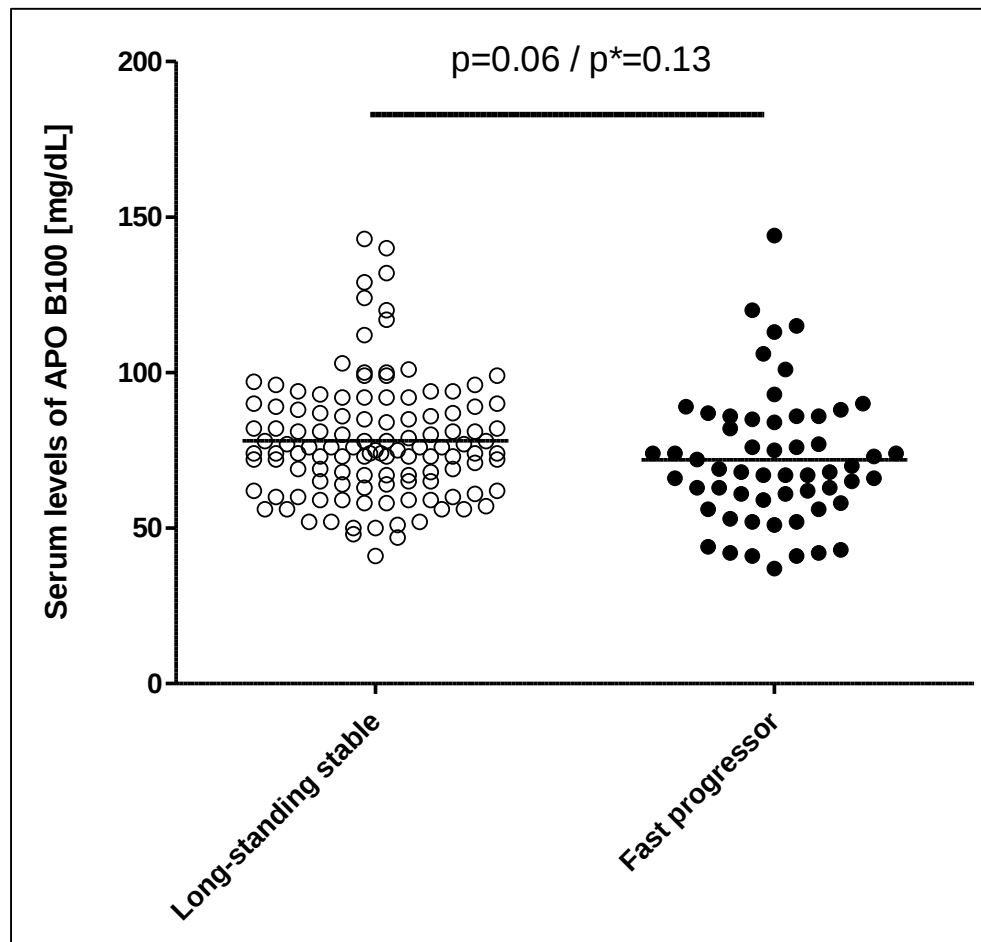
^a El orden de polimorfismos fue rs1122608 y rs6511720.

5.2.5 ApoB

5.2.5.1 Niveles séricos ApoB

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de ApoB entre los pacientes progresadores y los pacientes estables.

Figura 40. niveles séricos de ApoB en el grupo de casos (fast progressor) frente al grupo control (Long-standing stable).



*Resultados ajustados por sexo, edad, diabetes mellitus, tabaquismo e hipertensión usando regresión lineal.

5.2.5.2 Expresión mRNA ApoB

No se pudo realizar por muy baja expresión en la sangre.

5.2.5.3 Polimorfismos genéticos ApoB

No se encontraron diferencias en las frecuencias genotípicas, alélicas y haplotípicas de los SNPs analizados entre progresadores y estables.

Tabla 23. Frecuencias de Genotipo y alelos de *ApoB* en todos los pacientes incluidos en este estudio.

Polimorfismo <i>ApoB</i>	Genotipo /Alelo	RPC % (n/N)	ECM % (n/N)	P	OR [95% CI]
rs1042031	CC	59.65 (34/57)	58.82 (70/119)	-	Ref.
	CT	35.09 (20/57)	33.61 (40/119)	0.51	1.27 [0.63-2.58]
	TT	5.26 (3/57)	7.56 (9/119)	0.96	0.96 [0.22-4.13]
	C	77.19 (88/114)	75.63 (180/238)	-	Ref.
	T	22.81 (26/114)	24.37 (58/238)	0.69	1.12 [0.65-1.95]
rs693	GG	29.82 (17/57)	34.17 (41/120)	-	Ref.
	GA	55.88 (29/57)	45.00 (54/120)	0.55	1.26 [0.60-2.66]
	AA	19.30 (11/57)	20.83 (25/120)	0.95	0.97 [0.37-2.51]
	G	55.26 (63/114)	56.67 (136/240)	-	Ref.
	A	44.74 (51/114)	43.33 (104/240)	0.95	1.02 [0.64-1.62]

IC: intervalo de confianza; ECM: estabilidad clínica mantenida; N: número total de individuos genotipados con éxito; OR: odds ratio; RPC: rápida progresión clínica; Ref: referencia.

OR (95% IC) y los valores de p han sido ajustados por sexo, edad, diabetes mellitus, tabaquismo e hipertensión.

Tabla 24. Diferencias de haplotipos de *ApoB* entre los pacientes progresadores y los estables.

Haplotipo ^a	Frecuencia en RPC % (n/N)	Frecuencia en ECM % (n/N)	P	OR [95% IC]
CG	41.97 (47/112)	42.37 (100/236)	-	Ref.
CA	34.82 (33/112)	33.05 (78/236)	0.97	1.01 [0.59-1.74]
TG	12.05 (14/112)	13.98 (33/236)	0.82	1.09 [0.52-2.30]
TA	10.71 (12/112)	10.60 (25/236)	0.69	1.18 [0.53-2.61]

IC: intervalo de confianza; ECM: estabilidad clínica mantenida; N: número total de individuos genotipados con éxito; OR: odds ratio; RPC: rápida progression clínica; Ref: referencia.

OR (95% IC) y los valores de p han sido ajustados por sexo, edad, diabetes mellitus, tabaquismo e hipertensión.

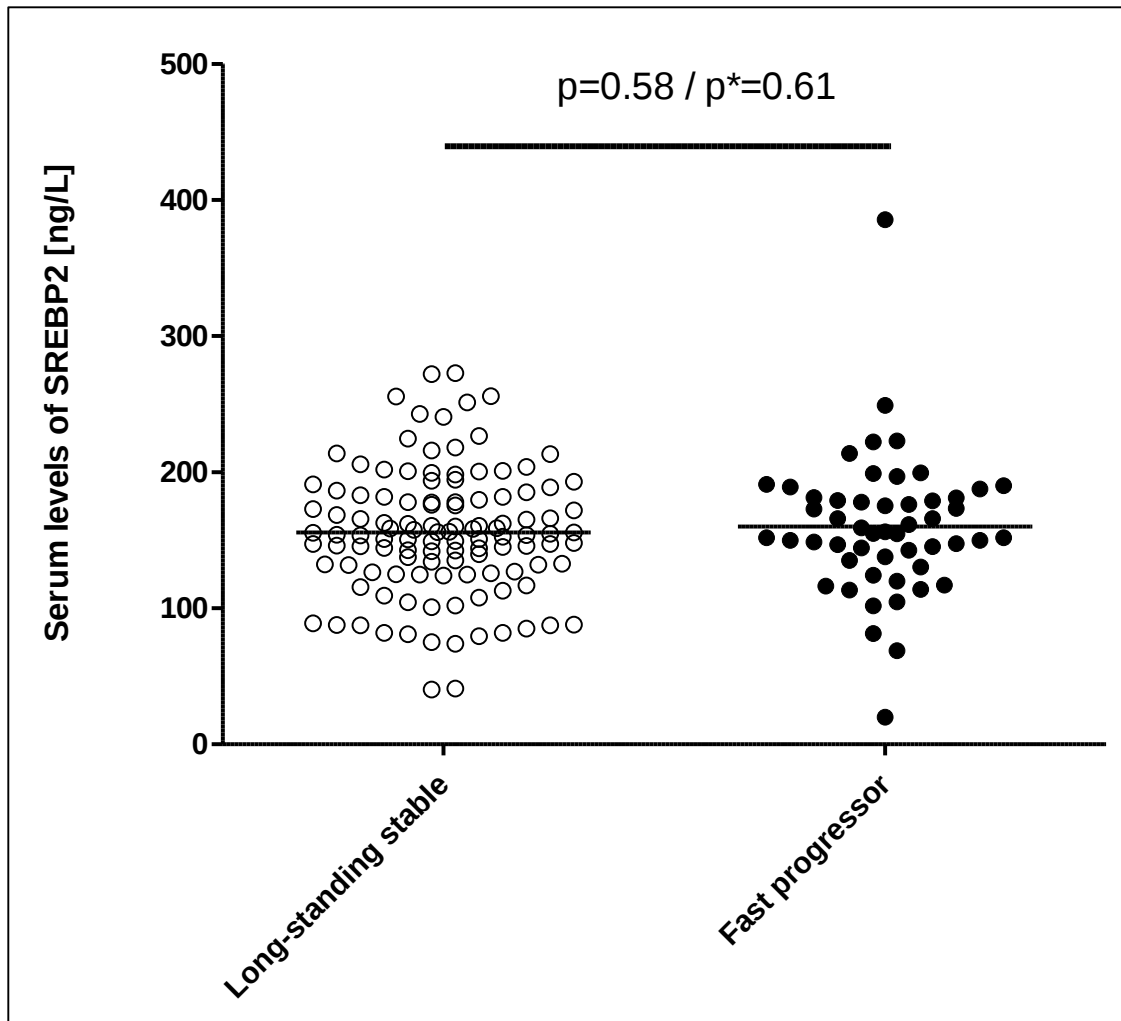
^a El orden de polimorfismos fue rs1042031 y rs693.

5.2.6 SREBP2

5.2.6.1 Niveles séricos SREBP2

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de SREBP2 entre los pacientes del grupo RPC y los pacientes con ECM.

Figura 41. Niveles séricos de SREBP2 en el grupo de casos (fast progressor) frente al grupo control (Long-standing stable).

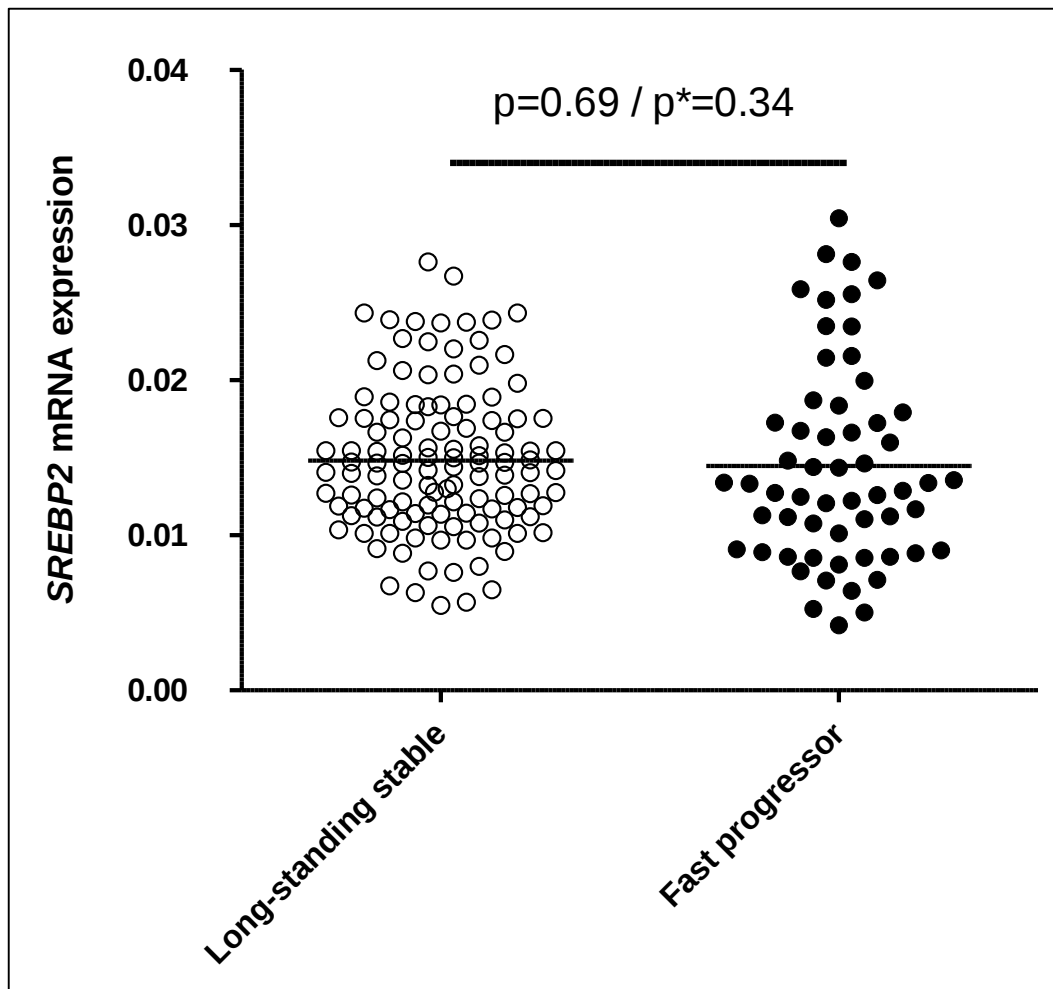


*Resultados ajustados por sexo, edad, diabetes mellitus, tabaquismo e hipertensión usando regresión lineal.

5.2.6.2 Expresión nRNA SREBP2

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la expresión de SREBP2 entre los pacientes progresadores y los pacientes estables.

Figura 42. Expresión de SREBP2 en el grupo de casos (fast progressor) frente al grupo control (Long-standing stable).



*Resultados ajustados por sexo, edad, diabetes mellitus, tabaquismo e hipertensión usando regresión lineal.

5.2.6.3 Polimorfismos genéticos SREBP2

No hay diferencias en las frecuencias genotípicas, alélicas y haplotípicas entre progresadores y estables en los SNPs estudiados.

Tabla 25. Frecuencias de Genotipo,alelos y “carriers” de *SREBP2* en todos los pacientes incluidos en este estudio.

Polimorfismo <i>SREBP2</i>	Genotipo /Alelo	RPC % (n/N)	ECM % (n/N)	P	OR [95% CI]
rs7288536	TT	31.03 (18/58)	25.21 (30/119)	-	Ref.
	TC	44.83 (26/58)	47.90 (57/119)	0.46	0.74 [0.34-1.64]
	CC	24.14 (14/58)	26.89 (32/119)	0.48	0.72 [0.29-1.78]
	T	53.45 (54/116)	49.16 (117/238)	-	Ref.
	C	46.55 (26/114)	50.84 (121/238)	0.47	0.84 [0.53-1.34]
	C non - carriers	31.03 (18/58)	25.21 (30/119)	-	Ref.
	C carriers	68.97 (40/58)	74.79 (89/119)	0.42	0.73 [0.35-1.54]
rs2228314	GG	68.97 (40/58)	59.17 (71/120)	-	Ref.
	GC	24.14 (14/58)	34.17 (41/120)	0.07	0.48 (0.22-1.05)
	CC	6.90 (4/58)	6.67 (8/120)	0.97	0.97 (0.25-3.78)
	G	81.03 (94/116)	76.25 (183/240)	-	Ref.
	C	18.97 (22/116)	23.75 (57/240)	0.23	0.70 [0.39-1.25]
	C non - carriers	68.97 (40/58)	59.17 (71/120)	-	Ref.
	C carriers	31.03 (18/58)	40.83 (49/120)	0.10	0.55 [0.27-1.13]

IC: intervalo de confianza; ECM: estabilidad clínica mantenida; N: número total de individuos genotipados con éxito; OR: odds ratio; RPC: rápida progresión clínica; Ref: referencia.

OR (95% IC) y los valores de p han sido ajustados por sexo, edad, diabetes mellitus, tabaquismo e hipertensión.

Tabla 26. Diferencias de haplotipos de *SREBP2* entre los pacientes progresadores y los estables.

Haplotipo ^a	Frecuencia en RPC % (n/N)	Frecuencia en ECM % (n/N)	P	OR [95% IC]
CG	40.52 (47/116)	39.83 (94/236)	-	Ref.
TG	40.52 (47/116)	36.44 (86/236)	0.79	1.07 [0.64-1.80]
TC	12.93 (15/116)	12.29 (29/236)	0.99	1.01 [0.46-2.19]
CC	6.03 (7/116)	11.44 (27/236)	0.10	0.46 [0.18-1.16]

IC: intervalo de confianza; ECM: estabilidad clínica mantenida; N: número total de individuos genotipados con éxito; OR: odds ratio; RPC: rápida progresión clínica; Ref: referencia.

OR (95% IC) y los valores de p han sido ajustados por sexo, edad, diabetes mellitus, tabaquismo e hipertensión.

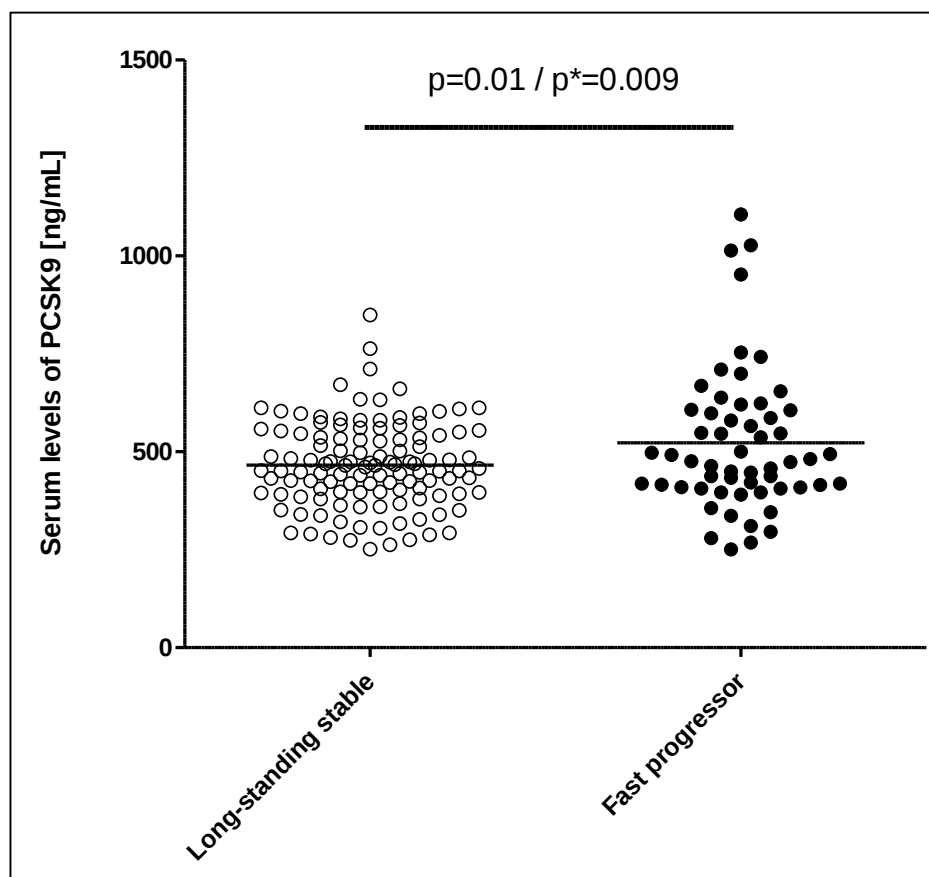
^a El orden de polimorfismos fue rs7288536 y rs2228314.

5.2.7 PCSK9

5.2.7.1 Niveles séricos PCSK9

Se observó un aumento estadísticamente significativo de los niveles de PCSK9 en los pacientes progresadores en comparación con los pacientes estables (p=0.009).

Figura 43. Niveles séricos de PCSK9 en el grupo de casos (fast progressor) frente al grupo control (Long-standing stable).



*Resultados ajustados por sexo, edad, diabetes mellitus, tabaquismo e hipertensión usando regresión lineal.

5.2.7.2 Expresión mRNA PCSK9

No se pudo realizar por muy baja expresión en la sangre.

5.2.7.3 Polimorfismos genéticos PCSK9

De los seis SNPs de PCSK9 estudiados, el rs2483205 mostró diferencias significativas en las frecuencias genotípicas y alélicas (genotipo CT: OR=3,39 [1,50-7,65], $p=0,003$; genotipo TT: OR=3,12 [1,12-8,64], $p=0,03$; y alelo T: OR=1,83 [1,15-2,93], $p=0,01$), evidenciando que la presencia del alelo T se asociaba a un mayor riesgo de progresión clínica rápida de la enfermedad.

Tabla 27. Frecuencias de genotipo y alelos de los SNPs rs2483205, rs2495477 y rs562556_GOP de PCSK9 de todos los pacientes incluidos en el estudio.

Polimorfismo <i>PCSK9</i>	Genotipo /Alelo /Carrier	RPC % (n/N)	ECM % (n/N)	P	OR [95% CI]
rs2483205	CC	18.97 (11/58)	39.83 (47/118)	-	Ref.
	CT	60.34 (35/58)	43.22 (51/118)	0.003	3.39 [1.50-7.65]
	TT	20.69 (12/58)	16.95 (20/118)	0.03	3.12 [1.12-8.64]
	C	49.14 (57/116)	61.44 (145/236)	-	Ref.
	T	50.86 (59/116)	38.56 (91/236)	0.01	1.83 [1.15-2.93]
rs2495477	AA	32.76 (19/58)	40.00 (48/120)	-	Ref.
	AG	56.90 (33/58)	51.67 (62/120)	0.34	1.41[0.70-2.85]
	GG	10.34 (6/58)	8.33 (10/120)	0.40	1.68[0.50-5.59]
	A	61.21 (71/116)	65.83 (158/240)	-	Ref.
	G	38.79 (45/116)	34.17 (82/240)	0.32	1.27 [0.79-2.05]
rs562556_GOF	AA	70.18 (40/57)	72.88 (86/118)	-	Ref.
	AG	22.81 (13/57)	26.27 (31/118)	0.99	0.99 [0.45-2.19]
	GG	7.02 (4/57)	0.85 (1/118)	0.03	14.73 [1.39- 156.35]
	A	81.58 (93/114)	86.02 (203/236)	-	Ref.
	G	18.42 (21/114)	13.98 (33/236)	0.15	1.58 [0.84-2.98]

IC: intervalo de confianza; ECM: estabilidad clínica mantenida; N: número total de individuos genotipados con éxito; OR: odds ratio; RPC: rápida progresión clínica; Ref: referencia.

OR (95% IC) y los valores de p han sido ajustados por sexo, edad, diabetes mellitus, tabaquismo e hipertensión.

No hay diferencias en las frecuencias haplotípicas entre progresadores y estables, ni en las frecuencias genotípicas y alélicas del resto de polimorfismos evaluados.

Tabla 28. Frecuencias de Genotipo y alelos de los SNPs rs11206510, rs2479409 y rs11583680_LOF de PCSK9 en todos los pacientes incluidos en este estudio.

Polimorfismo <i>PCSK9</i>	Genotipo /Alelo /Carrier	RPC % (n/N)	ECM % (n/N)	P	OR [95% CI]
rs11206510	TT	75.86 (44/58)	71.90 (87/121)	-	Ref.
	TC	20.69 (12/58)	25.62 (31/121)	0.54	0.78 [0.36-1.72]
	CC	3.45 (2/58)	2.48 (3/121)	0.93	1.09 [0.17-6.96]
	T	86.21 (100/116)	84.71 (205/242)	-	Ref.
	C	13.79 (16/116)	15.29 (37/242)	0.68	0.87 [0.45-1.67]
rs2479409	AA	46.55 (27/58)	29.75 (36/121)	-	Ref.
	AG	34.48 (20/58)	57.02 (69/121)	0.019	0.41 [0.20-0.86]
	GG	18.97 (11/58)	13.22 (16/121)	0.66	0.80 [0.31-2.10]
	A	63.79 (74/116)	58.26 (141/242)	-	Ref.
	G	36.21 (42/116)	41.74 (101/242)	0.27	0.77 [0.48-1.23]
rs11583680_LOF	CC	81.03 (47/58)	85.71 (102/119)	-	Ref.
	CT	17.24 (10/58)	13.45 (16/119)	0.35	1.53 [0.62-3.76]
	TT	1.72 (1/58)	0.84 (1/119)	0.65	1.91 [0.11-32.0]
	C	89.66 (104/116)	92.44 (220/238)	-	Ref.
	T	10.34 (12/116)	7.56 (18/238)	0.30	1.53 [0.69-3.38]

IC: intervalo de confianza; ECM: estabilidad clínica mantenida; N: número total de individuos genotipados con éxito; OR: odds ratio; RPC: rápida progresión clínica; Ref: referencia.

OR (95% IC) y los valores de p han sido ajustados por sexo, edad, diabetes mellitus, tabaquismo e hipertensión.

Tabla 29. Diferencias de haplotipos de *PCSK9* entre los pacientes progresadores y los estables.

Haplotipo ^a	Frecuencia en RPC % (n/N)	Frecuencia en ECM % (n/N)	P	OR [95% IC]
TACCAA	27.19 (31/114)	34.51 (78/226)	-	Ref.
TGCCAA	14.04 (16/114)	13.72 (31/226)	0.89	1.06 [0.49-2.27]
TGCTGA	7.02 (8/114)	6.19 (14/226)	0.48	1.46 [0.51-4.18]
TGCTGG	2.63 (3/114)	5.75 (13/226)	0.42	0.57 [0.15-2.22]
TACTAA	7.02 (8/114)	5.31 (12/226)	0.24	1.87 [0.66-5.30]
TACTGA	6.14 (7/117)	4.87 (11/226)	0.43	1.54 [0.52-4.56]
TACTGG	6.14 (7/114)	3.10 (7/226)	0.05	3.42 [0.98-11.92]

IC: intervalo de confianza; ECM: estabilidad clínica mantenida; N: número total de individuos genotipados con éxito; OR: odds ratio; RPC: rápida progression clínica; Ref: referencia.

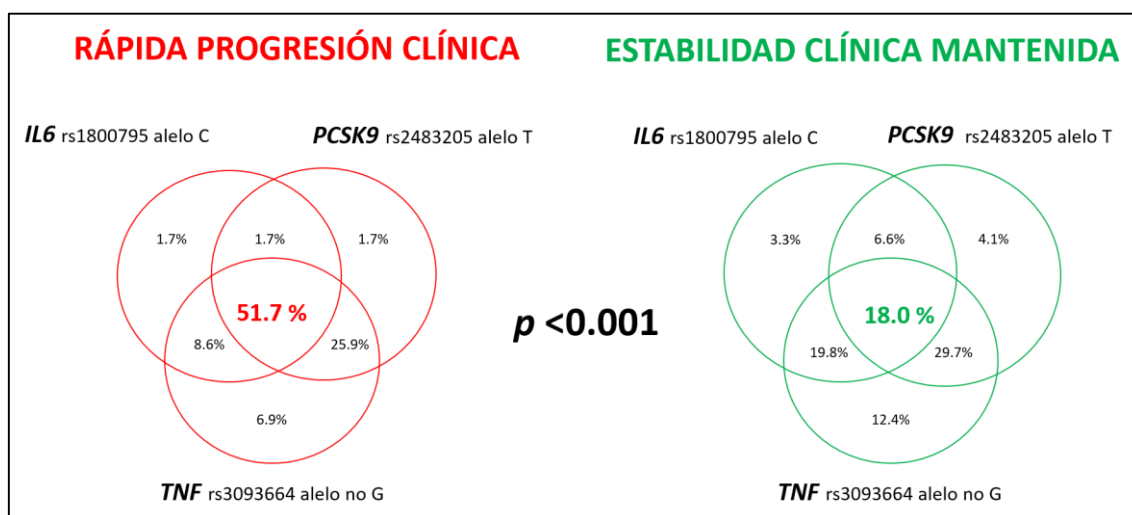
OR (95% IC) y los valores de p han sido ajustados por sexo, edad, diabetes mellitus, tabaquismo e hipertensión.

^a El orden de polimorfismos fue rs11206510, rs2479409, rs11583680, rs2495477 y rs562556.

A la vista de los hallazgos significativos encontrados a nivel de SNPs tanto en IL-6, como en TNF- α y en PCSK9 se estudió, en cada grupo, la prevalencia de uno solo de los SNPs, la combinación de dos de ellos o la asociación de los tres SNPs.

Se vió que un 51.7% de los pacientes del grupo de RPC presentaban la combinación de los tres alelos que confieren riesgo de progresión clínica rápida frente a solo un 18.0% de los pacientes del grupo de ECM, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$).

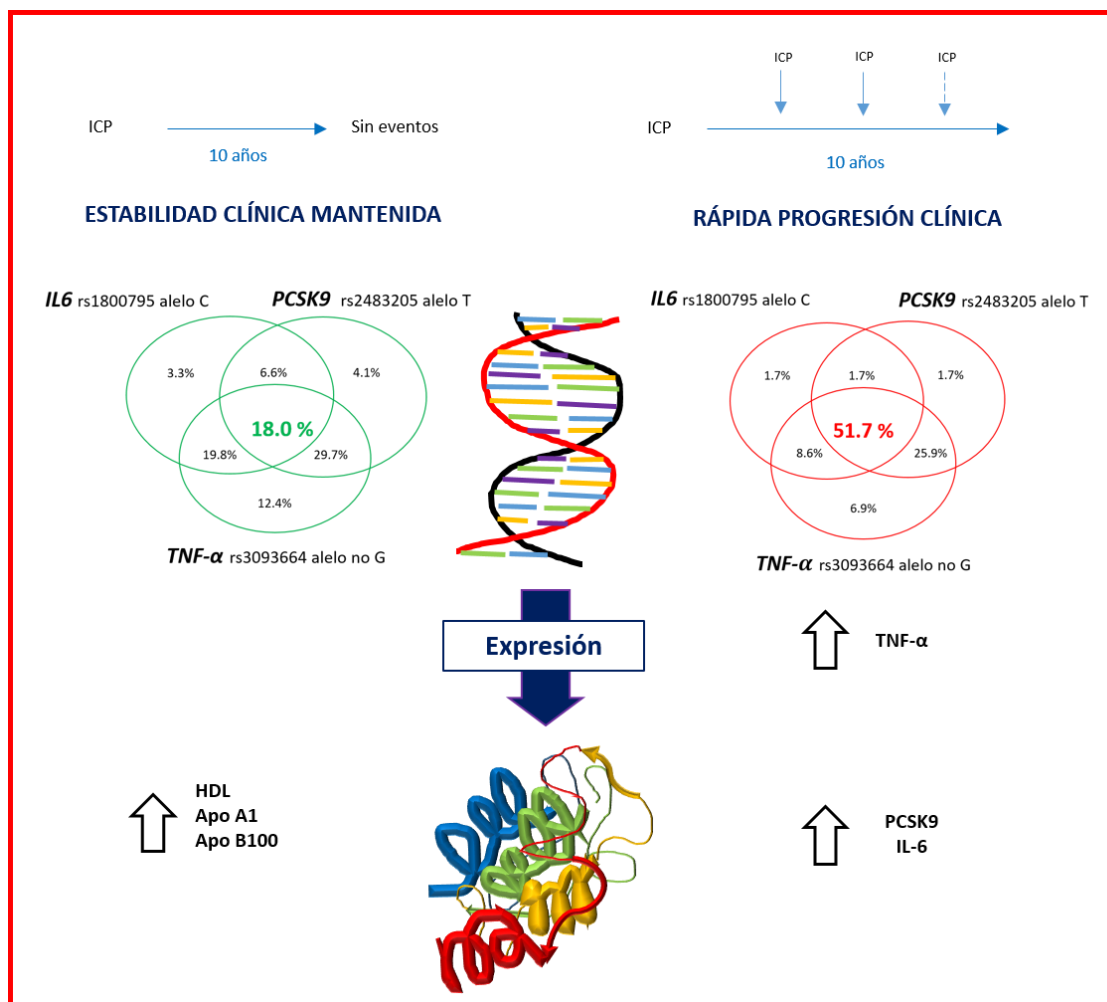
Figura 44. Distribución de los alelos IL-6 *rs180075 C*, TNF *rs3093664 non-G* and PCSK9 *rs2483205 T* en el grupo de casos frente al grupo control.



IL-6, interleukin-6; PCSK9, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; TNF, tumor necrosis factor.

La figura 47 resume de forma visual los hallazgos más importantes del análisis molecular. En una fase clínicamente estable de la enfermedad, los pacientes con RPC tenían un nivel subyacente más elevado de inflamación (tanto en moléculas de IL-6 como de TNF- α) y niveles séricos más elevados de PCSK9, mientras que los pacientes con ECM tenían un perfil lipídico más protector (niveles más altos de lipoproteínas de alta densidad y apoA1).

Figura 45. Resumen visual de los hallazgos más relevantes del estudio molecular comparando el grupo de RPC y el de ECM.



5.3 Análisis perfil sociocultural

A partir de la encuesta realizada a todos los pacientes se han comparado las respuestas a todos los ítems de los participantes del grupo de RPC frente al de ECM. Se han agrupado los resultados según las diferentes esferas analizadas: hábitos de vida, autocuidado y gestión de la enfermedad, perfil sociocultural y perfil tecnológico o mundo 2.0.

Tabla 30. Hábitos de vida de los pacientes del grupo de RPC frente al grupo con ECM.

	RPC (n = 58)	ECM (n = 122)	p
Tabaco			
Fumador actual (%)	4 (6.9)	14 (11.5)	0.25
Intención no fumar (%)	1 (25)	9 (64.3)	0.16
Fumadores entorno (%)	31 (53.4)	57 (46.7)	0.39
Exfumador (%)	43 (74.1)	88 (72.1)	0.87
Paquetes/año	41.72±38.24	37.14±31.8	0.45
Consumo alcohol			0.07
Abstemio (%)	34 (58.6)	50 (41.3)	
Fin de semana (%)	6 (10.3)	25 (20.7)	
Diario (%)	18 (31)	46 (38)	
Uso drogas (%)	0 (0)	2 (1.7)	0.32
Dieta			
Sosa (%)	47 (81.0)	85 (69.7)	0.107
Dieta mediterránea (%)	52 (89.7)	119 (98.3)	0.008
Ejercicio			
Ninguno (%)	13 (22.4)	17 (14)	0.161
Nadar (%)	1 (2.4)	6 (5.8)	0.4
Correr (%)	0 (0)	1 (1.0)	0.72
Bici (%)	3 (7.3)	5 (4.8)	0.4
Gimnasio (%)	6 (14.6)	9 (8.8)	0.31
Frecuencia ejercicio			0.33
Diario (%)	38 (84.4)	77 (75.5)	
2-3días/semana (%)	7 (15.6)	22 (21.6)	
1día/semana (%)	0 (0)	3 (2.9)	
Intensidad ejercicio			0.053
Baja (%)	19 (42.2)	28 (26.9)	
Media (%)	18 (40)	64 (61.5)	
Alta (%)	8 (17.8)	12 (11.5)	

Tabla 31. Autocuidado y gestion de la enfermedad por parte de los pacientes.

	RPC (n = 58)	ECM (n = 122)	p
Percepción salud	6.34±1.9	7.24±1.5	0.001
Olvidos consultas (%)	2 (3.4)	3 (2.5)	0.71
Conoce tratamiento (%)	50 (86.2)	112 (92.6)	0.17
Control medicación			0.34
Paciente (%)	48 (84.2)	109 (90.1)	
Familiar (%)	9 (15.8)	11 (9.1)	
Cuidador (%)	0 (0)	1 (0.8)	
Olvidos tratamiento			0.54
Nunca (%)	51 (87.9)	109 (90.8)	
Alguna vez/mes (%)	4 (6.9)	7 (5.8)	
Alguna vez /semana (%)	2 (3.4)	4 (3.3)	
Casi a diario (%)	1 (1.7)	0 (0)	
Programas de salud (%)	20 (34.5)	37 (30.8)	0.62
Consulta información enfermedad			0.002
No (%)	42 (72.4)	110 (90.2)	
Profesionales (%)	3 (5.2)	5(4.1)	
Internet (%)	13(22.4)	7(5.7)	
Colesterol			0.15
Conoce cifras (%)	53 (91.4)	111 (91)	
Cifras controladas (%)	52 (98.1)	111 (100)	
Azúcar			0.78
Conoce cifras (%)	52 (89.7)	111 (91)	
Cifras controladas (%)	52 (100)	110 (99.1)	0.49
Frecuencia medición tensión arterial			0.54
Diario (%)	5 (8.6)	8 (6.6)	
Semanal (%)	14 (24.1)	20 (16.5)	
Mensual (%)	23 (39.7)	58 (47.9)	
Anual (%)	1 (1.7)	6 (5)	
Nunca (%)	15 (25.9)	29 (24)	
Control tensión arterial			0.163
Paciente (%)	20 (57.6)	42 (45.2)	
Familiar (%)	6 (14.3)	5 (5.4)	
Enfermera (%)	13 (31)	31 (33.3)	
Médico (%)	3 (7.1)	15 (16.1)	
Control peso			0.37
Diario (%)	3 (5.3)	6 (5.1)	
Semanal (%)	19 (33.3)	25 (21.2)	
Mensual (%)	20 (26.3)	48 (40.7)	
Nunca (%)	15 (26.3)	39 (33.1)	
Frecuencia revisión médica			<0.001
2 veces/año (%)	34 (59.6)	36 (29.5)	
Anual (%)	20 (35.1)	80 (65.6)	
Nunca (%)	3 (5.3)	6 (4.9)	

Tabla 32. Perfil sociocultural de los pacientes del grupo de RPC frente al grupo con ECM.

	RPC (n = 58)	ECM (n = 122)	p
Nivel de estudios			0.41
Sin estudios (%)	6 (10.3)	5 (4.1)	
Primarios (%)	23 (39.7)	48 (39.3)	
FP (%)	18 (31.0)	41 (33.6)	
Secundarios (%)	11 (19.0)	28 (23)	
Tipo de trabajo			0.87
Cuello blanco (%)	24 (42.1)	53 (43.4)	
Cuello azul (%)	33 (57.9)	69 (56.6)	
Ocupación			0.82
Activo (%)	12 (20.7)	28 (23)	
Paro (%)	1 (1.7)	1 (0.8)	
Jubilado (%)	45 (77.6)	93 (76.2)	
Estado civil			0.69
Soltero (%)	3 (5.2)	9 (7.4)	
Casado (%)	45 (77.6)	88 (72.1)	
Divorciado (%)	8 (13.8)	16 (13.1)	
Viudo (%)	2 (3.4)	9 (7.4)	
Lugar de residencia			0.79
Rural (%)	30 (51.7)	60 (49.6)	
Urbano (%)	28 (48.3)	61 (50.4)	
Convivencia			0.133
Solo (%)	4 (6.9)	18 (14.8)	
Acompañado (%)	54 (93.1)	104 (85.2)	
Tareas hogar			<0.0001
Paciente (%)	20 (34.5)	54 (45)	
Familia (%)	29 (50)	22 (18.3)	
Cuidador (%)	9 (15.5)	44 (36.7)	
Número hijos	2.14±1.3	1.86±1.1	0.14
Mascota (%)	24 (41.4)	53 (43.4)	0.79

Tabla 33. Perfil tecnológico de los pacientes del grupo de RPC frente al grupo con ECM.

	RPC (n = 58)	ECM (n = 122)	p
Uso redes sociales			
Facebook (%)	16 (27.6)	39 (32.2)	0.53
Twitter (%)	4 (6.9)	2 (1.7)	0.07
Youtube (%)	0 (0)	3 (2.5)	0.23
Instagram (%)	3 (5.2)	11 (9.1)	0.36
LinkedIn (%)	0 (0)	1 (0.8)	0.49
Spotify (%)	0 (0)	0 (0)	1
Teléfono móvil (%)	57 (98.3)	113 (93.4)	0.16
Móvil Smartphone (%)	43 (75.4)	86 (76.8)	0.85
Uso Apps móvil (%)	42 (73.7)	84 (74.3)	0.93
Conexión internet (%)	53 (91.4)	100 (82)	0.098
Internet móvil (%)	43 (81.1)	87 (87)	0.33
Internet domicilio (%)	46 (86.8)	88 (88.9)	0.70
Dispositivos electrónicos			
Tablet (%)	19 (32.8)	47 (38.5)	0.45
Ordenador mesa (%)	24 (41.4)	49 (40.2)	0.88
Ordenador portátil (%)	27 (46.6)	42 (34.4)	0.12
Smart TV (%)	7 (12.1)	16 (13.1)	0.84
Uso Skype/Facetime (%)	21 (36.2)	39 (32)	0.57
Uso wifi pública (%)	9 (15.5)	10 (8.2)	0.13

En el apartado de **hábitos de vida** la única diferencia estadísticamente significativa se encuentra en el seguimiento de una dieta mediterránea que es más frecuente en grupo de ECM. Este grupo tiende igualmente a comer una dieta más sosa, hacer más ejercicio y de una intensidad algo mayor que en grupo de RPC.

Sin embargo, el grupo de RPC tiende a tener menos fumadores y el consumo de alcohol es menor.

En el apartado de **autocuidado y gestión de la enfermedad** de forma significativa los pacientes del grupo de ECM tienen una puntuación más alta en la percepción de su estado de salud respecto al grupo de RPC (6.34 ± 1.9 vs 7.24 ± 1.5 ; $p < 0.0001$). Por el contrario, consultan menos sobre su enfermedad y realizan revisiones médicas con menos frecuencia. Los pacientes del grupo de RPC tienden a conocer menos su tratamiento.

En el apartado de **perfil sociocultural** los resultados fueron muy similares en ambos grupos. Únicamente se encontraron diferencias significativas en el ítem de quién realiza las tareas del hogar que es menos frecuente que lo realice el paciente en el grupo de RPC. Los pacientes de este mismo grupo tienden a vivir menos solos y a tener más hijos.

En el apartado de **perfil tecnológico** no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa. En ambos grupos el uso de redes sociales fue relativamente bajo, mientras que el uso y tipo de dispositivos de teléfono móvil fue elevado y similar en ambos grupos. Igualmente fueron similares el tipo de dispositivos electrónicos presentes en el domicilio de los dos grupos.

Tabla 34. Puntuación usada para estimar variables únicas por esfera.

Hábitos vida	Gestión de su enfermedad	Perfil social	Mundo 2.0
Tabaco - 1 No - 2 Exfumador - 3 Sí	Conoce tto - 1 Sí - 2 No	Nivel de estudios - 1 Estudios superiores (FP, Univ) - 2 Estudios básicos obligatorios - 3 Sin estudios	Redes sociales - 1 Sí - 2 No
Drogas - 1 No - 2 Sí	Controla tto - 1 Sí - 2 No	Ocupación - 1 Activo - 2 Jubilado/Paro	Telefono móvil - 1 Sí - 2 No
Dieta - 1 Soso - 2 Salado	Cumple tto - 1 Sí - 2 No	Estado civil - 1 Pareja - 2 Soltero/ Divorciado/ Viudo	Internet domicilio - 1 Sí - 2 No
Ejercicio - 1 Frecuente (>=2/s) - 2 Esporadico - 3 No	Revisiones - 1 Si anual - 2 No anual	Residencia - 1 Urbano (>2500 hab) - 2 Rural (<2500 hab)	
		Convivientes - 1 Sí - 2 No	

FP: formación profesional; Hab: habitantes; Tto: tratamiento; Univ: universitarios.

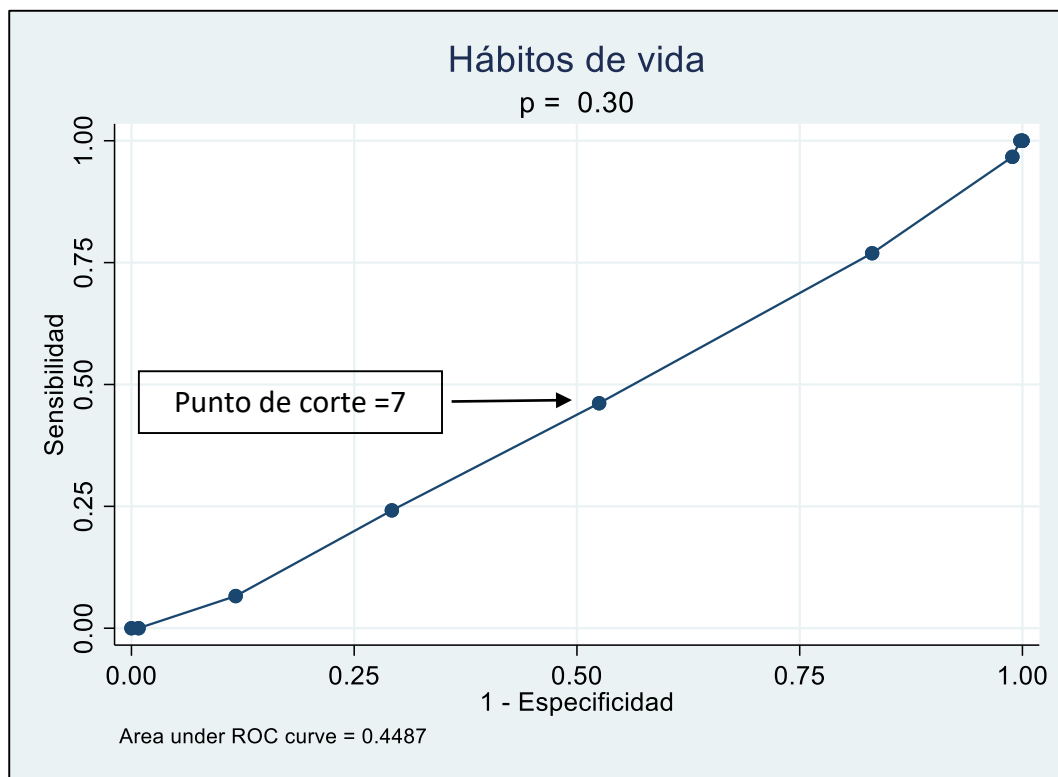
Con idea de intentar agrupar los ítems de la encuesta y buscar un score o puntuación de riesgo que agrupara varios ítems juntos, se creó una nueva variable sumatoria de los ítems más importantes de cada esfera de tal forma que a más puntuación acumulada en cada esfera, más riesgo cardiovascular por factores psicosociales, culturales se estimaba. De esta forma en la esfera de hábitos de vida la puntuación mínima era 4 y la máxima 7; en el apartado de gestión de su enfermedad la puntuación mínima era 4 y la máxima 8; en la esfera de perfil social la puntuación iba de 4 a 11; y en apartado de perfil tecnológico o mundo 2.0 la puntuación mínima era 3 y la máxima 6 (tabla 34).

Se categorizaron los pacientes en riesgo alto o riesgo bajo utilizando puntos de corte para cada esfera estimados mediante un análisis por curva ROC ajustado por edad. Se muestran ahora los gráficos y tablas resultantes de este análisis para elegir los puntos de corte adecuados en cada esfera.

Tabla 35. Análisis para elegir punto de corte en esfera de hábitos de vida.

Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Clasificados correctamente	Ir+	Ir-
>=3	100	0	4.100946	1	
>=4	100	0.234962	4.326272	1.002355	0
>=5	96.7033	1.127821	5.04732	0.978064	2.923069
>=6	76.92308	16.8703	19.33303	0.925338	1.367902
>=7	46.15384	47.5094	47.45381	0.879278	1.133379
>=8	24.17582	70.77068	68.85985	0.827109	1.071407
>=9	6.593406	88.29887	84.94818	0.563485	1.057846
>=10	0	99.20113	95.13294	0	1.008053
>10	0	100	95.89905		1

Figura 46. Curva ROC para estimar punto de corte óptimo en esfera de hábitos de vida.



Area ROC (IC 95%): 0.4487 (0.389-0.508).

Tabla 36. Estimación de punto de corte óptimo en la esfera de hábitos de vida.

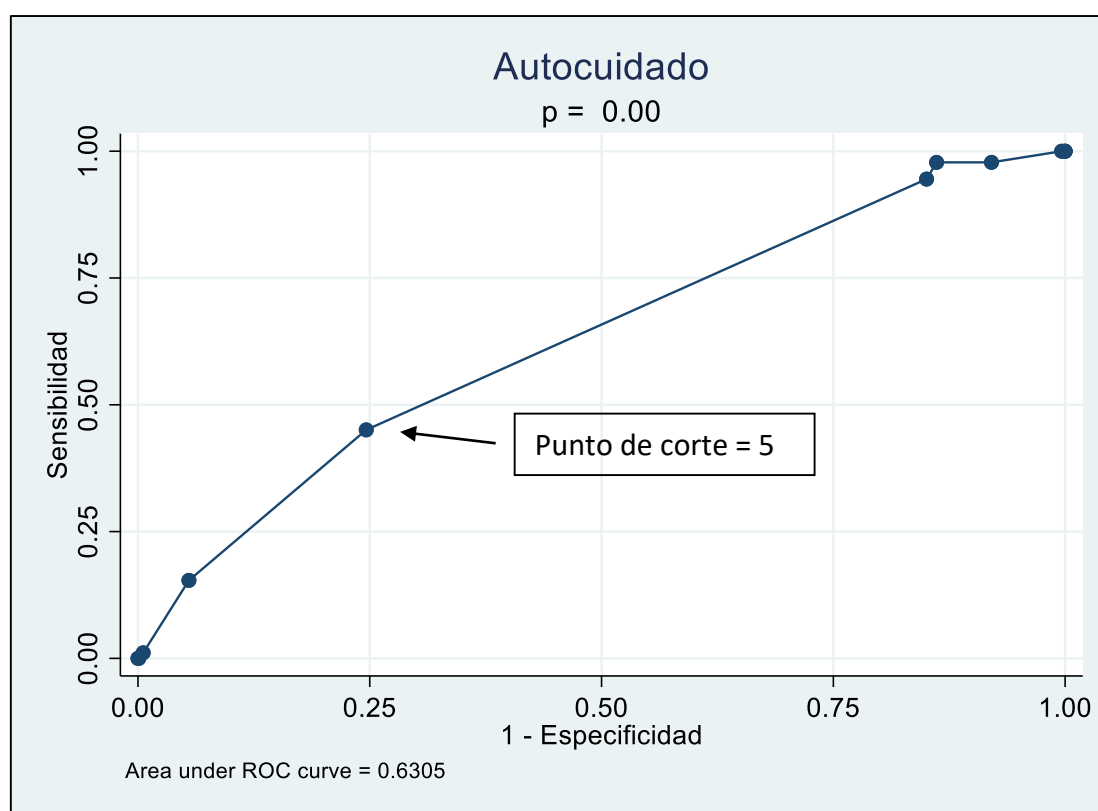
Puntos de corte óptimos			
		Se	Sp
Máxima eficiencia (más próximo borde sup)	10	0%	99.2%
Según ROC (se=sp)	7	46.2%	47.5%

En la esfera de hábitos de vida se eligió como punto de corte óptimo la puntuación de 7.

Tabla 37. Análisis para elegir punto de corte en esfera de autocuidado y gestión de la enfermedad.

Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Clasificados correctamente	Ir+	Ir-
>=0	100	0	4.100946	1	
>=1	100	0.375938	4.461468	1.003774	0
>=2	97.8022	7.941729	11.62686	1.062394	0.276741
>=3	97.8022	13.86278	17.30509	1.135423	0.15854
>=4	94.50549	14.94361	18.2064	1.111092	0.367683
>=5	45.05495	75.37594	74.13249	1.829712	0.728947
>=6	15.38462	94.50188	91.25732	2.798158	0.895383
>=7	1.098901	99.4361	95.40334	1.948739	0.99462
>=8	0	99.90601	95.80892	0	1.000941
>8	0	100	95.89905		1

Figura 47. Curva ROC para estimar punto de corte óptimo en esfera de autocuidado y gestión de la enfermedad.



Area ROC (IC 95%): 0.6305 (0.610-0.651).

Tabla 38. Estimación de punto de corte óptimo en la esfera de autocuidado y gestión de la enfermedad.

Puntos de corte óptimos			
		Se	Sp
Máxima eficiencia (más próximo borde sup)	8	0%	99.9%
Según ROC (se=sp)	5	45.1%	75.4%

En la esfera de autocuidado y gestión de la enfermedad se eligió como punto de corte óptimo la puntuación de 5.

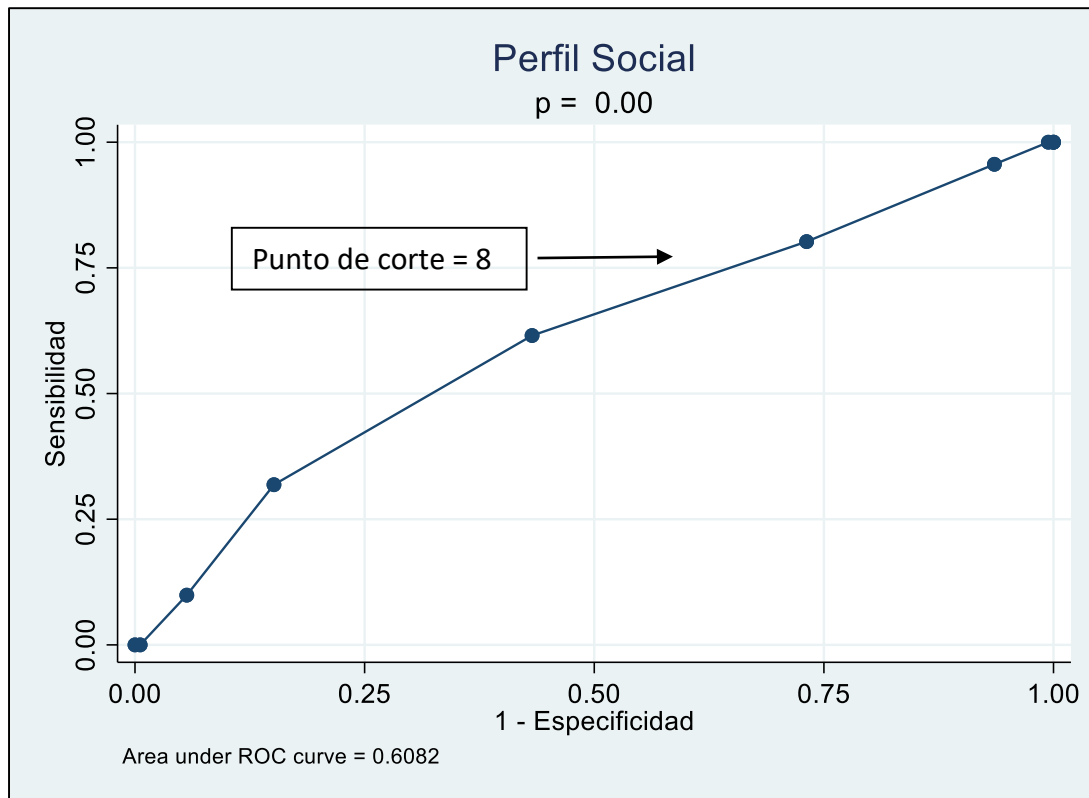
Tabla 39. Análisis para elegir punto de corte en esfera de perfil social.

Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Clasificados correctamente	Ir+	Ir-
>=0	100	0	4.100946	1	
>=5	100	0.563908	4.641728	1.005671	0
>=6	95.60439	6.437969	10.09464	1.021829	0.682763
>=7	80.21978	26.8797	29.06715	1.097093	0.73588
>=8	61.53846	56.76691	56.96259	1.423411	0.677534
>=9	31.86813	84.86842	82.6949	2.106067	0.802794
>=10	9.89011	94.3609	90.8968	1.753846	0.954949
>=11	0	99.4361	95.35828	0	1.005671
>11	0	100	95.89905		1

Tabla 40. Estimación de punto de corte óptimo en la esfera de perfil social.

Puntos de corte óptimos			
		Se	Sp
Máxima eficiencia (más próximo borde sup)	11	0%	99.9%
Según ROC (se=sp)	8	61.5%	56.8%

Figura 48. Curva ROC para estimar punto de corte óptimo en esfera de perfil social.



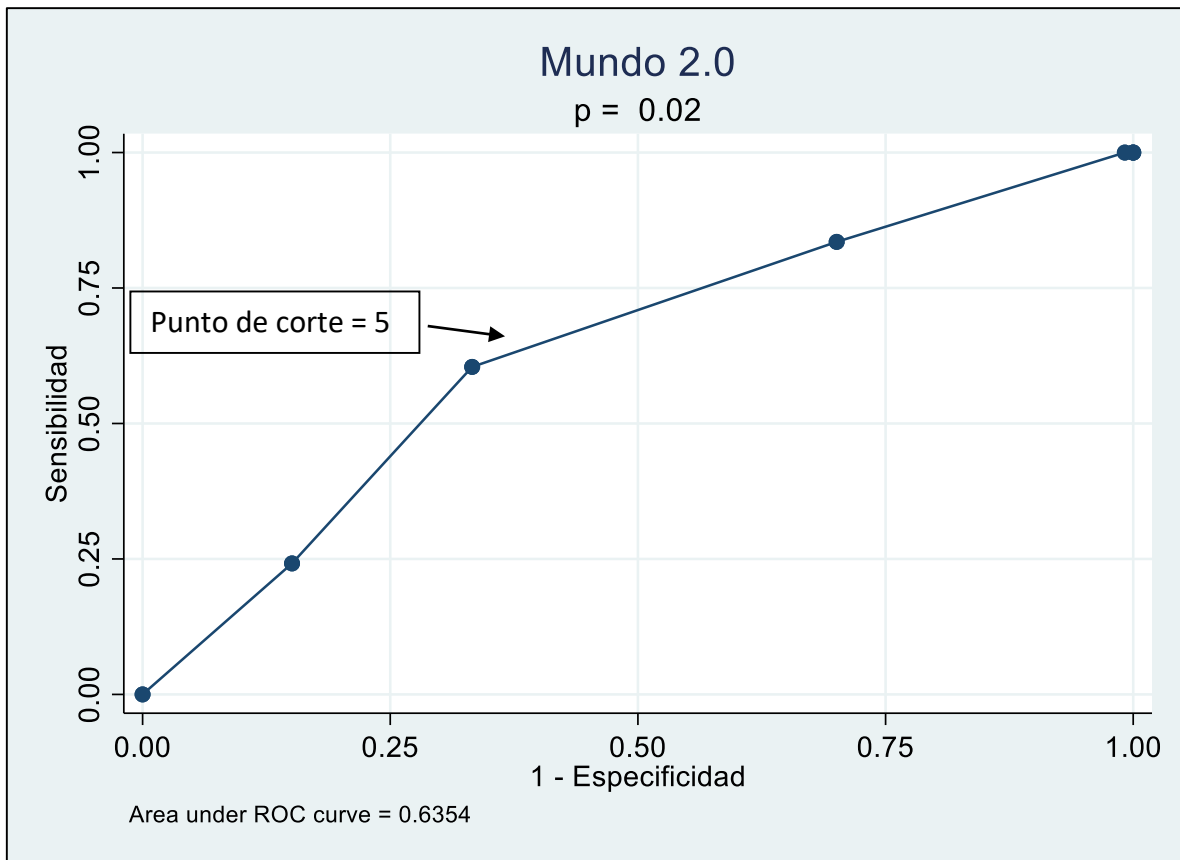
Area ROC (IC 95%): 0.6082 (0.547-0.669).

En la esfera de perfil social se eligió como punto de corte óptimo la puntuación de 8.

Tabla 41. Análisis para elegir punto de corte en esfera de perfil tecnológico o mundo 2.0.

Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Clasificados correctamente	Ir+	Ir-
>=2	100	0	4.100946	1	
>=3	100	0.845867	4.912125	1.008531	0
>=4	83.51649	29.93421	32.13159	1.191972	0.550658
>=5	60.43956	66.72932	66.47138	1.816601	0.592849
>=6	24.17583	84.91541	82.42451	1.602684	0.892938
>6	0	100	95.89905		1

Figura 49. Curva ROC para estimar punto de corte óptimo en esfera de perfil tecnológico o mundo 2.0.



Area ROC (IC 95%): 0.635 (0.579-0.691).

Tabla 42. Estimación de punto de corte óptimo en la esfera de perfil tecnológico o mundo 2.0.

Puntos de corte óptimos			
		Se	Sp
Máxima eficiencia (más próximo borde sup)	6	24.2%	84.9%
Según ROC (se=sp)	5	60.4%	66.7%

En la esfera de perfil tecnológico o mundo 2.0 se eligió como punto de corte óptimo la puntuación de 5.

Se calculó igualmente el punto de corte para el total de ítems de las 4 esferas estudiadas en la encuesta.

Tabla 43. Análisis para elegir punto de corte en la totalidad de ítems incluidos.

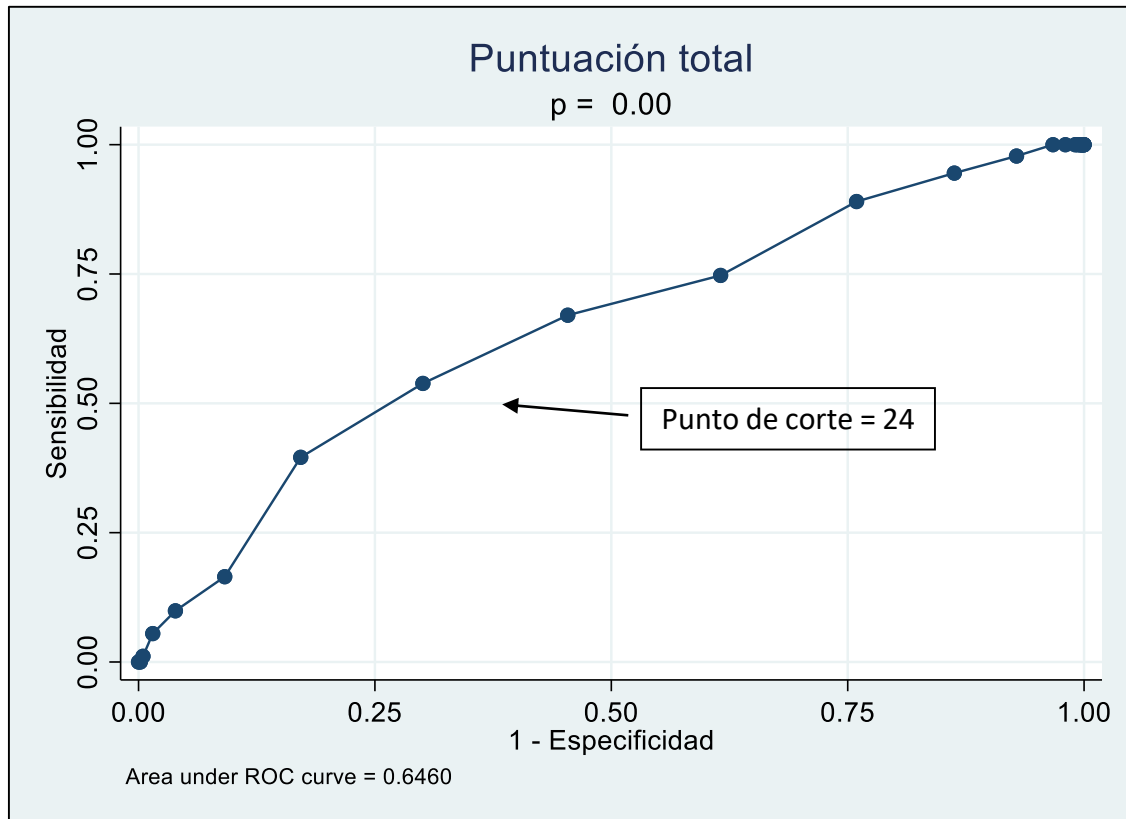
Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Clasificados correctamente	Ir+	Ir-
>=6	100	0	4.100946	1	
>=8	100	0.046992	4.146012	1.00047	0
>=9	100	0.187969	4.281207	1.001883	0
>=11	100	0.234962	4.326272	1.002355	0
>=12	100	0.281954	4.371337	1.002828	0
>=13	100	0.375938	4.461468	1.003774	0
>=14	100	0.469923	4.551598	1.004721	0
>=15	100	0.704885	4.776924	1.007099	0
>=16	100	0.939852	5.002256	1.009488	0
>=17	100	1.973683	5.993689	1.020134	0
>=18	100	3.289473	7.25552	1.034014	0
>=19	97.8022	7.142859	10.86075	1.053254	0.307692
>=20	94.50549	13.72181	17.0347	1.095358	0.400422
>=21	89.01099	24.06015	26.72375	1.172125	0.456731
>=22	74.72527	38.43985	39.9279	1.213858	0.657514
>=23	67.03297	54.60526	55.11492	1.476668	0.603734
>=24	53.84616	69.92481	69.26544	1.790385	0.66005
>=25	39.56044	82.84775	81.07256	2.306428	0.729526
>=26	16.48352	90.88346	87.83236	1.808089	0.91894
>=27	9.89011	96.09962	92.56422	2.535682	0.937672
>=28	5.494505	98.49624	94.68229	3.653841	0.959483
>=29	1.098901	99.53008	95.49347	2.338461	0.993681
>=30	0	99.81203	95.71879	0	1.001883
>30	0	100	95.89905		1

Para la totalidad de ítems valorados se eligió como punto de corte óptimo la puntuación de 24.

Tabla 44. Estimación de punto de corte óptimo en la totalidad de ítems valorados.

Puntos de corte óptimos			
		Se	Sp
Máxima eficiencia (más próximo borde sup)	30	0%	99.8%
Según ROC (se=sp)	24	53.8%	69.9%

Figura 50. Curva ROC para estimar punto de corte óptimo para la totalidad de ítems valorados.



Area ROC (IC 95%): 0.6460 (0.587-0.705).

Con todos los puntos de corte obtenidos a partir de las curvas ROC se clasificaron los pacientes en riesgo alto o riesgo bajo de CI en cada una de las esferas estudiadas en la encuesta del estudio. Posteriormente se comparó la presencia de estos grupos de alto riesgo en el grupo de RPC frente al grupo de ECM de forma individual en cada esfera y también a partir del cálculo de riesgo alto global.

En ninguno de los casos se encontraron diferencias entre los grupos que pudieran sugerir un papel de cada una de las esferas en el riesgo de desarrollar una enfermedad con más rápida progresión clínica.

Tabla 45. Comparación de perfiles de riesgo alto en las diferentes esferas entre el grupo de RPC y el de ECM.

	RPC (n = 58)	ECM (n = 122)	p
Riesgo alto hábitos de vida (%)	10 (17.2)	22 (18)	0.89
Riesgo alto auto cuidado (%)	19 (32.8)	33 (27)	0.43
Riesgo alto perfil social (%)	21 (36.2)	45 (36.9)	0.93
Riesgo alto perfil tecnológico (%)	3 (5.2)	10 (8.2)	0.55
Riesgo alto global (%)	5 (8.6)	7 (5.7)	0.47

Debido al hecho de que la aterosclerosis siempre se ha considerado como una entidad en la que los factores ambientales juegan un papel importante nos ha sorprendido no haber encontrado ninguna diferencia a ninguno de los niveles explorados a partir de la encuesta. Bien es verdad que todos los casos fueron pareados por edad y sexo y están hechos en una comunidad sin diversidad racial, con una homogeneidad étnica marcada. Además, nos encontramos en un entorno en el que la sanidad pública es gratuita y todos los pacientes tienen el mismo acceso al sistema sanitario y reciben la misma atención. Es por ello que las diferencias ambientales se atenúan y se convierten en menos relevantes, quedando el sustrato biológico como el de mayor peso en la evolución de la aterosclerosis en nuestras series.

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

6.1 Discusión

Este estudio muestra varios hallazgos interesantes:

1) El perfil de ambos grupos de pacientes en el momento del primer evento cardiovascular es muy similar excepto en la presentación clínica, ya que los pacientes con RPC presentan con mayor frecuencia angina estable en comparación con los pacientes con ECM, cuyo primer evento clínico es con mayor frecuencia un infarto de miocardio con elevación del ST. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa, pero podría deberse a un error de tipo II, ya que nuestra muestra es pequeña. Aparte de eso, el resto de variables analizadas son notablemente comparables entre los grupos.

2) También presenta resultados interesantes el análisis del perfil lipídico: los niveles de ApoB fueron más bajos y el LDLc tendió a ser más bajo en el grupo de RPC, probablemente relacionado con un tratamiento con estatinas más reforzado en este grupo. Asimismo, los niveles de HDL y Apo A1 eran claramente inferiores en el grupo de RPC, lo que podría explicarse por una condición subyacente de mayor riesgo en dicha población.

3) Siguiendo en el ámbito de los lípidos, igualmente se detectaron niveles séricos de PCSK9 significativamente más elevados en el grupo de RPC. Esto, junto con los hallazgos genéticos (mayor presencia del alelo T del polimorfismo rs2483205 en este grupo), concuerda con la idea de una condición de mayor riesgo subyacente en estos pacientes.

4) Este estudio también muestra hallazgos consistentes respecto al papel clave que juega la inflamación en esta enfermedad, incluso en una fase estable de la misma. Tanto los niveles séricos de IL-6 como los de TNF- α aumentan significativamente en los pacientes con RPC. Esto viene de nuevo acompañado de hallazgos parejos a nivel genético. Pudimos encontrar diferencias significativas en las frecuencias de los alelos del polimorfismo *TNF- α* rs3093664 y del polimorfismo *IL-6* rs1800795.

5) Pese a un exhaustivo análisis de hábitos de vida, autocuidado, perfil social y tecnológico mediante encuesta, no encontramos diferencias en factores “ambientales” que pudiesen haber jugado un papel en la agresividad de la evolución de la aterosclerosis.

6) Por último, para nosotros el hallazgo más importante de todo el estudio ha supuesto detectar que, en los pacientes del grupo de RPC, se presenta la asociación de tres SNPs en un porcentaje claramente superior que en el grupo de ECM. Dicho de otra manera, que un paciente presente a la vez los 3 SNPs (*IL-6* rs1800795 alelo C, *TNF- α* rs3093664 alelo G y *PCSK9* rs2483205 alelo T) supone la “**tormenta perfecta**” para que se desarrolle una aterosclerosis con mayor agresividad clínica.

Es bien sabido que una vez que la aterosclerosis coronaria es clínicamente evidente, presenta una tasa de progresión muy variable en cada paciente concreto, siendo esta progresión uno de los factores que más influyen en el pronóstico. Esta variabilidad depende en parte de los factores de riesgo tradicionales, pero es necesario ahondar en la -ómica y descender al fenotipo molecular y al genotipo para obtener más respuestas. Esto concuerda con el enfoque emergente para el tratamiento y la prevención de enfermedades de la medicina de precisión, que tiene en cuenta la variabilidad individual de los genes, el entorno y el estilo de vida de cada persona. Este es el camino que se ha pretendido seguir en este estudio, yendo más allá de los factores de riesgo tradicionales para centrarnos en la -ómica tratando de señalar las diferencias en el sustrato del paciente, encaminándonos hacia la **Prevención de Precisión** en la que la intensidad y el tipo de intervenciones pueden adaptarse a individuos o poblaciones específicas.

Las células inflamatorias y las lipoproteínas interactúan con los productos bioquímicos de la pared vascular y conducen a la formación de la placa de ateroma. Los cambios posteriores en la composición de la placa aterosclerótica y en el estado inflamatorio definen la evolución a eventos estables o inestables.

La **IL-6** y la **PCR** son unas de las moléculas implicadas en el estado inflamatorio más ampliamente analizadas. Varios estudios sugieren que estas dos moléculas se asocian con el riesgo a largo plazo de sufrir eventos cardiovasculares en pacientes con

enfermedad coronaria establecida o en pacientes con riesgo de aterosclerosis ^(17-18,20,25-28). Igualmente, la molécula de **TNF- α** está implicada en múltiples procesos cardiovasculares y sus concentraciones plasmáticas persisten elevadas en los pacientes que han sufrido un infarto de miocardio y esto les confiere mayor riesgo de eventos coronarios recurrentes ^(22,23).

Los datos de diferentes ensayos clínicos y metaanálisis sugieren que existe una relación consistente entre niveles bajos de LDLc y una menor tasa de eventos cardiovasculares mayores ^(63,69).

El reciclado del **LDLR** de las superficies de los hepatocitos desempeña un papel crucial en el mantenimiento del equilibrio del colesterol corporal y celular, regulando los niveles plasmáticos de LDLc.

Recientemente se ha demostrado que la **PCSK9** es esencial en la regulación y el reciclaje de LDLR. Los anticuerpos monoclonales que inhiben la PCSK9 han surgido como una nueva clase de fármacos que reducen eficazmente los niveles de colesterol LDL ⁽⁵⁸⁾, tienen un efecto favorable sobre la progresión de la aterosclerosis coronaria ⁽⁵⁹⁾ e influyen positivamente en la tasa de eventos cardiovasculares ⁽⁶⁰⁻⁶²⁾. Cabe destacar que la expresión de PCSK9 aumenta la producción de mediadores inflamatorios, como TNF- α , NF- κ B, IL-1, entre otros ⁽⁶³⁾.

SREBP2 actúa en la homeostasis del colesterol regulando tanto la expresión como la síntesis de LDLR y PCSK9 ⁽⁶⁹⁻⁷³⁾ y también se ha implicado en el proceso de aterogénesis.

La **Apo B**, es una proteína implicada en el metabolismo de los lípidos, y es además ligando para el LDLR. Muchos expertos piensan que la concentración de Apo B puede ser un mejor indicador del riesgo de enfermedad cardiovascular que el LDLc.

Los estudios genéticos han identificado recientemente los SNPs como una forma natural de diversidad genética entre las personas y, con los avances en la genotipificación, se han identificado varios polimorfismos genéticos en relación con un efecto fenotípico. Muchos SNPs que se localizan en regiones promotoras tienen un impacto funcional a través de cambios significativos en los niveles de expresión de los

productos génicos. De acuerdo con esto, varios estudios han relacionado SNPs de los genes IL6 y CRP con aspectos clínicos de la enfermedad cardiovascular ^(16,17,21,67,98-102).

Los SNPs del gen PCSK9 también han sido analizados en varios estudios, demostrando una clara relación entre los trastornos en la secreción y/o función de este gen con los niveles plasmáticos de LDL y, por tanto, con los eventos cardiovasculares ⁽¹⁰²⁾.

En relación con la progresión rápida o acelerada de la aterosclerosis coronaria, Shah et al ⁽⁵⁷⁾ presentaron una revisión en la que resumieron los hallazgos significativos de varios marcadores inflamatorios evaluados en diferentes estudios, como endotelina, neopterina, MMP-9 e ICAM-1, osteopontina, LP-PLA2, PCR y Lp (a).

Terres et al ⁽⁸³⁾ estudiaron a 79 pacientes con al menos una estenosis coronaria de $\geq 50\%$ con angiografía de control a los 66 (± 25) días. La progresión rápida se definió en este estudio como a) un aumento de $>10\%$ en la severidad de la estenosis, b) la aparición de una lesión de novo de $\geq 50\%$ de estenosis o c) la aparición de un vaso ocluido que previamente estaba permeable. Aunque en este estudio no se evaluaron otros marcadores de inflamación, los factores de riesgo cardiovascular clásicos no difirieron en el grupo que progresó rápidamente frente al grupo que no lo hizo. Concluyen que los niveles séricos elevados de Lp (a) se asociaban de forma independiente con una rápida progresión de la enfermedad. Las medianas de Lp (a) en su estudio fueron de 66 mg/dL (rango 2-139) en el grupo de rápida progresión anatómica frente a 13 mg/dL (rango 2 a 211) ($p: 0.01$) en el grupo que no progresó. Igualmente vieron que concentraciones superiores a 25mg/dL se encontraban en el 67% del grupo de progresión angiográfica frente al 33% del grupo sin progresión ($p: 0.007$). Estos resultados son contrarios a los que nosotros hemos encontrado. En nuestro estudio no vimos diferencias en los niveles de Lp (a) tan marcadas como en este estudio. Las medianas en nuestro estudio fueron iguales en ambos grupos (26 mg/dL) con rangos intercuartílicos menores. La proporción de pacientes con concentraciones superiores a 25 mg/dL fue similar (en torno al 50%) en ambos grupos.

Nakachi ⁽⁸⁴⁾ estudiaron a 153 pacientes con SCASEST a los que se les realizó una ICP con angiografía de control a los 7 meses. Definieron progresión rápida como a) un

aumento de >10% en la severidad de una estenosis previa de $\geq 50\%$ de estenosis, b) la progresión de al menos un 30% sobre una lesión con estenosis preexistente de <50% o c) la aparición de un vaso ocluido que previamente estaba permeable. En este caso la elevación de la PCR al ingreso (OR 2.92) y la elevación de la PCR post ICP (48 horas) (OR 2.67), junto con múltiples lesiones complejas, fueron predictores independientes de la rápida progresión de las lesiones no culpables. En nuestro estudio tampoco encontramos resultados acordes con este estudio, si bien es verdad que nosotros realizamos las determinaciones analíticas en una fase estable de la enfermedad, evitando los momentos agudos y los periodos periprocedimiento.

Otros autores también están en la búsqueda de nuevas dianas en el campo lipídico más allá de los factores de riesgo tradicionales que puedan tener un impacto en la rápida progresión de la enfermedad cardiovascular, siempre desde una perspectiva anatómica.

Sekimoto et al ⁽¹⁰³⁾, han publicado recientemente un trabajo muy interesante en el que analizan en 142 pacientes el papel de las LDL pequeñas y densas en el riesgo de progresión rápida angiográfica de lesiones coronarias no culpables tras un síndrome coronario agudo. Al igual que nosotros, no encontraron diferencias en las características basales ni en los factores de riesgo tradicionales. Sin embargo, los niveles de HDL, Apo A1 y ApoB fueron superiores en su grupo de progresión rápida tanto justo después del SCA como durante una fase estable, a diferencia de nuestros hallazgos. Llegaron a la conclusión de que los niveles de LDL poco densas se asocian a una progresión rápida en el contexto estudiado.

Won et al ⁽⁸⁹⁾, centraron su estudio en el papel del índice aterogénico del plasma calculado como el cociente entre los triglicéridos y el HDLc expresado en logaritmo en base 10. Lo midieron en 1488 pacientes que se habían sometido a un TAC coronario con un intervalo de tiempo de unos 3.4 años. Definieron la progresión angiográfica rápida como un aumento en el volumen del ateroma de 1%/año. Dividieron los niveles del índice aterogénico en terciles. Mediante un análisis de regresión lineal concluyendo que es un marcador independiente de progresión rápida de la placa. En nuestro estudio también calculamos el índice aterogénico, pero, de nuevo, no encontramos diferencias

entre grupos. Nuestro estudio y el de Won difieren mucho en el número de pacientes e igualmente en las definiciones de progresión y eso podría explicar los resultados dispares.

Volviendo a los SNPs, Toutouzas et al ⁽²⁰⁾ centraron su estudio en la relación de la rápida progresión angiográfica, definida como la presencia de una lesión “de novo” o un aumento de $\geq 20\%$ en una lesión previa en una segunda angiografía espaciada al menos 12 meses de la primera, con los SNPs -174 G>C *IL-6* (rs1800795) y 1846 C>T *PCR* (rs1205). Incluyeron 157 pacientes de los cuales 83 (52.9%) cumplían criterios de rápida progresión angiográfica. Aunque el análisis realizado difiere del utilizado en nuestro estudio se alcanzan conclusiones muy similares a las nuestras. A nivel de PCR no encontraron ningún hallazgo interesante, pero a nivel de IL-6 describieron una probabilidad acumulada de progresión de EAC de 52.8% para los pacientes portadores del alelo C frente a un 13.3% en los portadores del alelo G (p: 0.005). Nosotros encontramos la misma asociación en los pacientes de RPC frente a los de ECM con la diferencia de que nosotros usamos una definición clínica frente a la anatómica utilizada en este estudio.

En cuanto a los SNPs de TNF- α , Yiallourous et al ⁽¹⁰⁴⁾, en un estudio realizado en una cohorte infantil en Chipre de 861 niños, encontraron que los portadores del genotipo GG de *TNF- α* rs3093664 tenían niveles más altos de HDLc. Esto es consistente con nuestros hallazgos, ya que, en nuestra cohorte, los portadores del genotipo GG de *TNF- α* rs3093664 estaban más representados en el grupo de ECM, lo cual podría deberse a la relación con los niveles más elevados de HDLc, y que por tanto les confiere cierto grado de protección frente a la aterosclerosis.

El SNP de *PCSK9* rs2483205 fue estudiado por Gai et al ⁽⁶⁸⁾ en un estudio de casos y controles que comparaba 950 pacientes con EAC frente a 1082 controles sanos en China. Encontraron que la presencia del genotipo TT de este SNP era un factor protector de EAC (OR: 0.63, IC:0.45-0.90, 0:0.011). Estos resultados son contrarios a los presentes en nuestro estudio ya que, en nuestra serie, el SNP rs2483205 mostró diferencias significativas en las frecuencias genotípicas y alélicas (genotipo CT: OR=3,39 [1,50-7,65], p=0,003; genotipo TT: OR=3,12 [1,12-8,64], p=0,03; y alelo T: OR=1,83 [1,15-2,93],

$p=0,01$), evidenciando que la presencia del alelo T se asociaba a un mayor riesgo de progresión clínica rápida de la enfermedad.

No hemos encontrado en la literatura estudios que enfoquen la combinación de SNPs de diferentes moléculas relacionadas con el proceso de la aterosclerosis coronaria como factores de riesgo de desarrollo de la misma. Teniendo en cuenta que siempre se ha hablado de la aterosclerosis como una enfermedad poligénica, podría ser esta conjunción de SNPs de diferentes moléculas en una misma persona la que propiciase esta presentación tan agresiva de la aterosclerosis.

Ser capaces de detectar a estos pacientes en los que se dan las circunstancias de “tormenta perfecta” al inicio de su enfermedad podría conducir a una estrategia de “precisión en la prevención” con un tratamiento más potenciado para evitar futuros eventos cardiovasculares.

Por ello, nuestro siguiente paso, continuando con esta línea de investigación, va a consistir en crear una cohorte prospectiva de validación de los hallazgos encontrados a nivel de los SNPs de *TNF- α* , *IL-6* y *PCSK9* en poblaciones más amplias de pacientes que debuten con un primer episodio de aterosclerosis clínica para evaluar si este fenotipo molecular podría predecir una presentación más agresiva de la enfermedad y eventualmente abordarlos con una estrategia de tratamiento más precoz e intensa.

6.2 Limitaciones del estudio

Este estudio podemos encontrarnos con varias limitaciones:

En primer lugar, la muestra es pequeña ya que se trata de un estudio de un solo centro, lo que podría habernos llevado a tener algunos errores de tipo II en nuestros hallazgos (algunas tendencias podrían haberse vuelto significativas con un tamaño mayor). Aun así, pudimos señalar algunas diferencias interesantes y significativas entre los grupos.

En segundo lugar, la definición de RPC se ha confeccionado para este estudio de forma arbitraria. Al no haber encontrado en la literatura una definición adecuada de

progresión rápida desde el punto de vista clínico, se decidió elegir una, basada en nuestra percepción como clínicos. El objetivo fue intentar identificar una serie de pacientes con una presentación muy agresiva de la enfermedad para poder caracterizarlos bien. El elegir un criterio menos restrictivo podría abrir la puerta a un grupo más heterogéneo de pacientes, y para este estudio exploratorio nos interesaba más un grupo menor pero más seleccionado. Es por eso que decidimos que los pacientes del grupo de RPC tenían que haberse sometido a al menos tres revascularizaciones (la ICP índice y otras dos) en un periodo de 10 años. No obstante, esta definición podría haber sido diferente.

En tercer lugar, los pacientes se analizaron en una fase estable de la enfermedad en lugar de durante un evento agudo, donde probablemente se podrían haber encontrado más diferencias en los marcadores de inflamación. Sin embargo, fue hecho a propósito, ya que se busca alguna condición de riesgo subyacente que defina a los pacientes durante toda su vida, por lo que se decidió evitar las fases agudas de la enfermedad.

En cuarto lugar, al tratarse de una búsqueda retrospectiva, hemos estado expuestos al problema llamado Falacia de Neyman, que ocurre cuando se incluyen pacientes prevalentes o supervivientes de la enfermedad, siendo la exposición a estudio un factor pronóstico de la misma. Dicho de otra forma, en este estudio se ha intentado identificar algún marcador pronóstico de enfermedad coronaria y para eso se han comparado pacientes con una expresión más agresiva de la enfermedad (al menos tres eventos con necesidad de revascularización en un periodo de 10 años) frente a pacientes con enfermedad estable en esos 10 años. El problema reside en que, para poder incluir a los pacientes en el grupo de RPC, estos han tenido que sobrevivir a la enfermedad al menos 10 años. Por tanto, habrá personas con una evolución agresiva con peor pronóstico de la enfermedad y que hayan fallecido antes de 10 años a las que hemos perdido pudiendo haber pertenecido al grupo de RPC (figura 26). En cualquier caso, pese a ser conscientes de que no se captaron todos aquellos con RPC, sabemos que todos los pacientes del grupo son realmente progresadores clínicos rápidos.

Por último, y también debido al alcance retrospectivo del estudio, no podemos establecer la prevalencia real de esta entidad (RPC), pero hemos podido hacernos una idea.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

Este estudio es, hasta donde sabemos, el primero que aborda la rápida progresión clínica de la aterosclerosis coronaria. Se ha podido perfilar esta entidad en una fase estable de la enfermedad y abordarla centrándonos en la -ómica. Los hallazgos sugieren la presencia de un sustrato basal en los pacientes con RPC tanto a nivel inflamatorio como lipídico que los hace más propensos a esta progresión agresiva de la enfermedad.

7.1 Comparación de características demográficas, clínicas y anatómicas

A nivel de perfil demográfico, características clínicas y características anatómicas en el momento de debut de la cardiopatía isquémica, ambas cohortes han resultado ser muy similares a excepción de la presentación clínica como SCAEST que es más habitual en el grupo de ECM.

7.2 Comparación de niveles séricos

El análisis sérico de las moléculas del estudio, así como del perfil lipídico realizado mostró niveles más elevados de IL-6 y PCSK9 en el grupo de RPC concordantes con los hallazgos a nivel de SNPs. Paradójicamente, los niveles de PCR fueron mayores en el grupo de ECM en posible relación con algún evento inflamatorio intercurrente. El HDLc, la Apo A1 y la ApoB fueron significativamente más bajos en el grupo de RPC. Tanto el LDLc como el colesterol total también tendían a ser más bajos en este grupo. Estos hallazgos son acordes con un tratamiento más intensivo y una condición subyacente de mayor riesgo en el grupo de RPC.

7.3 Comparación de niveles de expresión génica

La determinación de los niveles de expresión génica de las siete moléculas resultó más compleja de lo esperado ya que en tres de ellas no pudo realizarse (PCR, ApoB y PCSK9). De las otras cuatro moléculas sólo se encontraron diferencias entre los

grupos de RPC y ECM en los niveles de TNF- α que resultaron más elevados en el grupo de RPC.

7.4 Comparación de genotipados

El estudio de los SNPs de las siete moléculas analizadas arrojó resultados interesantes. La presencia del alelo C de rs1800795 en *IL-6*, del alelo T de rs2483205 en *PCSK9* y la ausencia del alelo G en rs3093664 en *TNF- α* confieren riesgo de forma significativa de presentar una progresión clínica rápida de CI. La presencia de pacientes con estos 3 alelos de riesgo fue mucho más frecuente en el grupo de RCP frente al de ECM (51.7% vs 18%; $p<001$).

7.5 Comparación de perfiles sociodemográficos y culturales

Tras un análisis ítem por ítem de la encuesta aplicada en el estudio, apenas se han encontrado diferencias aisladas entre los grupos de RPC y ECM. La dieta mediterránea fue más habitual en el grupo de ECM, mientras que en el grupo de RPC la percepción del estado de salud fue peor pese a consultar más sobre su enfermedad y realizar mayores revisiones. Los scores de riesgo creados tuvieron similar representación en ambos grupos.

7.6 Conclusión final

Los hallazgos encontrados en este estudio, sobre todo los referentes a los SNPs de *IL-6*, *TNF- α* y *PCSK9*, animan a continuar la línea de investigación en series más amplias y de forma prospectiva con idea de poder validar estos resultados que permitirían identificar pacientes con una disposición inicial a tener una presentación más agresiva de la enfermedad y por tanto posibles candidatos a terapias individualizadas, más agresivas y precoces.

BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA

1. García-Camarero T, Royuela N, Berrazueta JR. (2017). Aterosclerosis. En José Ramón de Berrazueta (Ed.), *Libro de cardiología Valdecilla* (pp. 357-370).
2. Lahoz C et al. La aterosclerosis como enfermedad sistémica. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60(2):184-95.
3. Alcalá JE, Maicas C, Hernández P et al. Cardiopatía isquémica: concepto, clasificación, epidemiología, factores de riesgo, pronóstico y prevención. *Medicine.* 2017;12(36):2145-52.
4. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation.* 2001 Jun 5;103(22):2705-10. doi: 10.1161/01.cir.103.22.2705. PMID: 11390341.
5. McGill HC Jr, McMahan CA, Zieske AW et al. Association of Coronary Heart Disease Risk Factors with microscopic qualities of coronary atherosclerosis in youth. *Circulation.* 2000 Jul 25;102(4):374-9. doi: 10.1161/01.cir.102.4.374. PMID: 10908207.
6. Strong JP, Malcom GT, McMahan CA et al. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA.* 1999 Feb 24;281(8):727-35. doi: 10.1001/jama.281.8.727. PMID: 10052443.
7. van Dijk RA, Virmani R, von der Thüsen JH et al. The natural history of aortic atherosclerosis: a systematic histopathological evaluation of the peri-renal

- region. Atherosclerosis. 2010 May;210(1):100-6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.11.016. Epub 2009 Nov 26. PMID: 20031134.
8. de la Torre JM, García-Camarero T. (2015). Conceptos generales en cardiopatía isquémica. CTO editorial. *Tratado de cardiología clínica*. (pp.619-635). ISBN 978-84-15865-85-8.
9. Dégano IR, Elosua 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* 2013; 66(6):472-481.
10. Bertomeu A, Zambón D. La placa aterogénica: fisiopatología y consecuencias clínicas. *Med Integral* 2002;40(9):394-405.
11. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1512-31.
12. Virmani R, Frank D, Kolodgie FD, et al. Lessons from sudden coronary death a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1262-75.
13. Libby P, Ridker PM, Hansson GK; Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(23):2129-2138.
14. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(9):2045-2051. doi:10.1161/ATVBAHA.108.179705.

15. Teague H, Mehta NN. The Link Between Inflammatory Disorders and Coronary Heart Disease: a Look at Recent Studies and Novel Drugs in Development. *Curr Atheroscler Rep.* 2016 Jan;18(1):3. doi: 10.1007/s11883-015-0557-y. PMID: 26739273.
16. Wang K, Dong PS, Zhang HF, Li ZJ, Yang XM, Liu H. Role of interleukin-6 gene polymorphisms in the risk of coronary artery disease. *Genetics and Molecular Research.* 2015;14(2):3177–83. doi:10.4238/2015.april.10.29.
17. Woods A, Brull DJ, Humphries SE, Montgomery HE. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: The central role of interleukin-6. *European Heart Journal.* 2000;21(19):1574–83. doi:10.1053/euhj.1999.2207
18. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation.* 2000;101:1767–1772.
19. Humphries SE, Luong LA, Ogg MS, Hawe E, Miller GJ. The interleukin-6 -174 G/C promoter polymorphism is associated with risk of coronary heart disease and systolic blood pressure in healthy men. *Eur Heart J.* 2001;22(24):2243-2252.
20. Toutouzas K, Klettas D, Anousakis-Vlachochristou N, et al. The -174 G>C Interleukin-6 Gene Polymorphism is Associated with Angiographic Progression of Coronary Artery Disease over a 4-Year Period. *Hellenic J Cardiol.* 2017;58(1):80-86.
21. Salari N, Mansouri K, Hosseini-Far A, et al. The effect of polymorphisms (174G> C and 572C> G) on the Interleukin-6 gene in coronary artery disease: a

- systematic review and meta-analysis. *Genes Environ.* 2021;43(1):1. Published 2021 Jan 12.
22. Bråné L, Hovgaard L, Nitulescu M, Bengtsson E, Nilsson J, Jovinge S. Inhibition of tumor necrosis factor- α reduces atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004 Nov;24(11):2137-42. doi: 10.1161/01.ATV.0000143933.20616.1b. Epub 2004 Sep 2. PMID: 15345516.
 23. McKellar, G., McCarey, D., Sattar, N. *et al.* Role for TNF in atherosclerosis? Lessons from autoimmune disease. *Nat Rev Cardiol* 6, 410–417 (2009).
 24. Huang R, Zhao S-R, Li Y, Liu F, Gong Y, Xing J, et al. Association of tumor necrosis factor- α gene polymorphisms and coronary artery disease susceptibility: A systematic review and meta-analysis. *BMC Medical Genetics.* 2020;21(1). doi:10.1186/s12881-020-0952-2.
 25. Zouridakis E, Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, Fredericks S, Kaski JC. Markers of inflammation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris. *Circulation.* 2004;110:1747–1753.
 26. López-Mejías R, Genre F, Remuzgo-Martínez S, et al. Influence of elevated-CRP level-related polymorphisms in non-rheumatic Caucasians on the risk of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Sci Rep.* 2016;6:31979.
 27. Arroyo-Espliguero R, Avanzas P, Cosín-Sales J, Aldama G, Pizzi C, Kaski JC. C-reactive protein elevation and disease activity in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2004;25:401–408.
 28. Zebrack JS, Muhlestein JB, Horne BD, Anderson JL; Intermountain Heart Collaboration Study Group. C-reactive protein and angiographic coronary

- artery disease: independent and additive predictors of risk in subjects with angina. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:632–637.
29. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001; 103:1194.
30. Bisioendial RJ, Kastelein JJ, Levels JH, et al. Activation of inflammation and coagulation after infusion of C-reactive protein in humans. *Circ Res* 2005; 96:714.
31. Verma S, Wang CH, Li SH, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002; 106:913.
32. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102:2165.
33. Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, Yeh ET. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by antiatherosclerosis drugs. *Circulation* 2001; 103:2531.
34. Clapp BR, Hirschfield GM, Storry C, et al. Inflammation and endothelial function: direct vascular effects of human C-reactive protein on nitric oxide bioavailability. *Circulation* 2005; 111:1530.
35. Paffen E, Vos HL, Bertina RM. C-reactive protein does not directly induce tissue factor in human monocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:975.
36. Taylor KE, Giddings JC, van den Berg CW. C-reactive protein-induced in vitro endothelial cell activation is an artefact caused by azide and lipopolysaccharide. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:1225.

37. Pepys MB, Hawkins PN, Kahan MC, et al. Proinflammatory effects of bacterial recombinant human C-reactive protein are caused by contamination with bacterial products, not by C-reactive protein itself. *Circ Res* 2005; 97:e97.
38. Pai JK, Mukamal KJ, Rexrode KM, Rimm EB. C-reactive protein (CRP) gene polymorphisms, CRP levels, and risk of incident coronary heart disease in two nested case-control studies. *PLoS One* 2008; 3:e1395.
39. Lawlor DA, Harbord RM, Timpson NJ, et al. The association of C-reactive protein and CRP genotype with coronary heart disease: findings from five studies with 4,610 cases amongst 18,637 participants. *PLoS One* 2008; 3:e3011.
40. Elliott P, Chambers JC, Zhang W, et al. Genetic Loci associated with C-reactive protein levels and risk of coronary heart disease. *JAMA* 2009; 302:37.
41. Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, et al. Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease. *N Engl J Med* 2008; 359:1897.
42. Steinberg D, Witztum JL. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30:2311.
43. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, et al. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med* 1977; 62:707.
44. Romm PA, Green CE, Reagan K, Rackley CE. Relation of serum lipoprotein cholesterol levels to presence and severity of angiographic coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991; 67:479.
45. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart

- disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. *Circulation* 1992; 85:37.
46. Criqui MH, Heiss G, Cohn R, et al. Plasma triglyceride level and mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1993; 328:1220.
47. Assmann G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). Prospective Cardiovascular Münster study. *Am J Cardiol* 1992; 70:733.
48. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 1993; 269:3015.
49. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256:2823.
50. Kaski LC (2023). Pathogenesis of atherosclerosis. En Libby P (Ed.), Up to date.
51. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-78.
52. Brown MS, Goldstein JL (November 1984). "How LDL receptors influence cholesterol and atherosclerosis". *Scientific American*. 251 (5): 58–66.

53. Rader DJ, Hoeg JM, Brewer HB Jr. Quantitation of plasma apolipoproteins in the primary and secondary prevention of coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1994; 120:1012.
54. Green PH, Riley JW. Lipid absorption and intestinal lipoprotein formation. *Aust N Z J Med* 1981; 11:84.
55. Ramjee V, Sperling LS, Jacobson TA. Non-high-density lipoprotein cholesterol versus apolipoprotein B in cardiovascular risk stratification: do the math. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:457.
56. Di Angelantonio E, Gao P, et al. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA* 2012; 307:2499.
57. Shah P, Bajaj S, Virk H, Bikkina M, Shamoon F. Rapid Progression of Coronary Atherosclerosis: A Review. *Thrombosis*. 2015;2015:634983.
58. Giugliano RP, Sabatine MS. Are PCSK9 Inhibitors the Next Breakthrough in the Cardiovascular Field? *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2638–2651.
59. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316:2373–2384.
60. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713–1722.
61. Scherer DJ, Nelson AJ, O'Brien R, et al. Status of PCSK9 Monoclonal Antibodies in Australia. *Heart Lung Circ*. 2019;28:1571–1579.
62. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:2097–2107.

63. Stoekenbroek RM, Lambert G, Cariou B, Hovingh GK. Inhibiting PCSK9 – biology beyond LDL control. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;15:52–62.
64. Wang LR, Hegele RA. Genetics for the Identification of Lipid Targets Beyond PCSK9. *Can J Cardiol*. 2017 Mar;33(3):334-342. doi: 10.1016/j.cjca.2016.11.003. Epub 2016 Nov 11.
65. Mabuchi H, Nohara A, Noguchi T, et al. FH Study Group. Genotypic and phenotypic features in homozygous familial hypercholesterolemia caused by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) gain-of-function mutation. *Atherosclerosis*. 2014 Sep;236(1):54-61. doi: 10.1016/j.atherosclerosis. 2014.06.005. Epub 2014 Jun 26.
66. Ding K1, Kullo IJ. Molecular population genetics of PCSK9: a signature of recent positive selection. *Pharmacogenet Genomics*. 2008 Mar;18(3):169-79. doi: 10.1097/FPC.0b013e3282f44d99.
67. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2006;354(12):1264-1272.
68. Gai, M.-T. *et al.* (2021) 'Polymorphisms of RS2483205 and RS562556 in the PCSK9 gene are associated with coronary artery disease and cardiovascular risk factors', *Scientific Reports*, 11(1). doi:10.1038/s41598-021-90975-0.
69. Shchelkunova TA, Morozov IA, Rubtsov PM, et al. Lipid regulators during atherogenesis: expression of LXR, PPAR, and SREBP mRNA in the human aorta. *PLoS One*. 2013;8:e63374.

70. Soltanmohammadi E, Piran S, Mohammadi A, et al. Serum sdLDL-C and Cellular SREBP2-dependent Cholesterol Levels; is there a Challenge on Targeting PCSK9? *J Med Biochem*. 2016;35:410–415.
71. Urban D, Poess J, Böhm M, Laufs U. Targeting the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 for the treatment of dyslipidemia and atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1401–1408.
72. Yang HX, Zhang M, Long SY, et al. Cholesterol in LDL receptor recycling and degradation. *Clin Chim Acta*. 2020;500:81–86.
73. Wicinski M, Ziak J, Malinowski B, Popek G, Grzes'k G. PCSK9 signaling pathways and their potential importance in clinical practice. *EPMA J*. 2017;8:391–402.
74. Lusis AJ, Mar R, Pajukanta P. Genetics of atherosclerosis. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2004; 5:189.
75. Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol* 2006; 6:508.
76. Arnett DK, Baird AE, Barkley RA, et al. Relevance of genetics and genomics for prevention and treatment of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, the Stroke Council, and the Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007; 115:2878.
77. Chen Y, Rollins J, Paigen B, Wang X. Genetic and genomic insights into the molecular basis of atherosclerosis. *Cell Metab* 2007; 6:164.
78. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur Heart J* 2013; 34: 719-728.

79. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 1995 Jun 1;91(11):2844-50. doi: 10.1161/01.cir.91.11.2844. PMID: 7758192.
80. Ahmadi A, Leipsic J, Blankstein R, et al. Do plaques rapidly progress prior to myocardial infarction? The interplay between plaque vulnerability and progression. *Circ Res*. 2015;117:99–104.
81. Yokoya K, Takatsu H, Suzuki T, et al. Process of progression of coronary artery lesions from mild or moderate stenosis to moderate or severe stenosis: A study based on four serial coronary arteriograms per year. *Circulation*. 1999;100:903–909.
82. Zouridakis EG, Schwartzman R, Garcia-Moll X, et al. Increased plasma endothelin levels in angina patients with rapid coronary artery disease progression. *Eur Heart J*. 2001;22:1578–1584.
83. Terres W, Tatsis E, Pfalzer B, Beil FU, Beisiegel U, Hamm CW. Rapid angiographic progression of coronary artery disease in patients with elevated lipoprotein(a). *Circulation*. 1995;91:948–950.
84. Nakachi T, Kosuge M, Hibi K, et al. C-reactive protein elevation and rapid angiographic progression of nonculprit lesion in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Circ J*. 2008;72:1953–1959.
85. Mazzone A, Parri MS, Giannessi D, et al. Osteopontin plasma levels and accelerated atherosclerosis in patients with CAD undergoing PCI: a prospective clinical study. *Coron Artery Dis*. 2011;22:179–187.
86. Kaski JC. Rapid coronary artery disease progression and angiographic stenosis morphology. *Ital Heart J*. 2000;1:21–25.

87. Enas EA. Rapid angiographic progression of coronary artery disease in patients with elevated lipoprotein(a). *Circulation*. 1995;92:2353–2354.
88. Kaski JC, Chester MR, Chen L, Katritsis D. Rapid angiographic progression of coronary artery disease in patients with angina pectoris. The role of complex stenosis morphology. *Circulation*. 1995;92:2058–2065.
89. Won KB, Heo R, Park HB, et al. Atherogenic index of plasma and the risk of rapid progression of coronary atherosclerosis beyond traditional risk factors. *Atherosclerosis*. 2021;324:46–51.
90. el Rincón I, Polak JF, O’Leary DH, et al. Systemic inflammation and cardiovascular risk factors predict rapid progression of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1118–1123.
91. Genre F, López-Mejías R, Miranda-Filloy JA, et al. Anti-TNF- α therapy reduces endothelial cell activation in non-diabetic ankylosing spondylitis patients. *Rheumatol Int*. 2015;35(12):2069-2078.
92. López-Mejías R, Ubilla B, Genre F, et al. Osteoprotegerin concentrations relate independently to established cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2015;42(1):39-45.
93. Genre F, López-Mejías R, Miranda-Filloy JA, et al. Osteoprotegerin correlates with disease activity and endothelial activation in non-diabetic ankylosing spondylitis patients undergoing TNF- α antagonist therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(5):640-646.

94. López-Mejías R, Corrales A, Genre F, et al. Angiopoietin-2 serum levels correlate with severity, early onset and cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(5):761-766.
95. Jung R, Soondrum K, Neumaier M. Quantitative PCR. *Clin Chem Lab Med*. 2000;38(9):833-836.
96. Remuzgo-Martínez S, Genre F, López-Mejías R, et al. Expression of osteoprotegerin and its ligands, RANKL and TRAIL, in rheumatoid arthritis. *Sci Rep*. 2016;6:29713. Published 2016 Jul 12.
97. Remuzgo-Martínez S, Genre F, Castañeda S, et al. Protein tyrosine phosphatase non-receptor 22 and C-Src tyrosine kinase genes are down-regulated in patients with rheumatoid arthritis. *Sci Rep*. 2017;7(1):10525. Published 2017 Sep 5.
98. Bennet AM, Prince JA, Fei GZ, et al. Interleukin-6 serum levels and genotypes influence the risk for myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2003;171:359–367.
99. Merino A, Gaya´ A, Segura I, et al. Platelet aggregation inhibition blocks C-reactive protein and interleukin-6 (IL-6) elevation after the coronary angioplasty: effect of the -174 G/C IL-6 gene polymorphism. *Am J Cardiol*. 2004;94:1300–1303.

100. Kathiresan S; Myocardial Infarction Genetics Consortium. A PCSK9 missense variant associated with a reduced risk of early-onset myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008;358:2299–2300.
101. Brull DJ, Serrano N, Zito F, et al. Human CRP gene polymorphism influences CRP levels: implications for the prediction and pathogenesis of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:2063–2069 [published correction appears in *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:1328].
102. Rai H, Colleran R, Cassese S, Joner M, Kastrati A, Byrne RA. Association of interleukin 6-174 G/C polymorphism with coronary artery disease and circulating IL-6 levels: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Res*. 2021;70:1075–1087.
103. Sekimoto T, Koba S, Mori H, et al. Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol: A Residual Risk for Rapid Progression of Non-Culprit Coronary Lesion in Patients with Acute Coronary Syndrome. *J Atheroscler Thromb*. 2021;28:1161–1174.
104. Yiallourous PK, Kouis P, KoloKotroni O et al. Shared genetic variants between serum levels of high-density lipoprotein cholesterol and wheezing in a cohort of children from Cyprus. *Ital J Pediatr*. 2016 Jul 13;42(1):67.

9. ANEXOS

9.1 Anexo I

CONVERSACION TELEFÓNICA:

Buenos días,

Soy Cristina Obregón y le llamo del Hospital Valdecilla, del servicio de Cardiología.

Me pongo en contacto con usted porque estamos realizando un estudio para el cual usted sería un buen candidato y nos gustaría saber si está interesado en colaborar con nosotros.

Si no le importa le explico un poco en lo que consistiría.

Ya sabe que usted padece de una enfermedad que se llama **aterosclerosis**, motivo por el que le hemos tenido que hacer al menos un cateterismo en el pasado, ya que tenía suciedad en sus arterias del corazón.

Supongo que ya le hemos explicado que esa enfermedad es una enfermedad crónica. Eso quiere decir que a lo largo de su vida puede volver a necesitar nuevos cateterismos por aparición de anginas de pecho o infartos.

Hemos visto que algunas de las personas a las que les hacemos un cateterismo, si siguen un adecuado tratamiento, no vuelven a tener problemas nunca más.

En cambio, hay otras personas que necesitan a lo largo de la vida repetirse el cateterismo varias veces.

Usted se encuentra en el **primer/segundo** grupo.

Sabemos que existen una serie de factores que podemos intentar controlar que influyen en esta enfermedad como son la hipertensión, la obesidad, el stress en el trabajo, la diabetes, y el colesterol.

Pese a eso, creemos que hay otros factores aun no conocidos que hacen que unos pacientes vayan mejor que otros, y eso es lo que estamos intentando identificar en nuestro estudio.

Para ello, lo que vamos a hacer es sacar una analítica de sangre a pacientes de los dos grupos y comparar una serie de marcadores entre ellos para ver si encontramos alguna diferencia.

Además, el día que viniera a la analítica aprovecharíamos para hacerle una encuesta sobre sus hábitos de vida.

Si estuviera interesado en colaborar con nosotros buscaríamos un día que le venga bien y le daríamos cita en Valdecilla Sur en nuestro departamento para que viniera en ayunas.

Le realizaríamos una analítica y posteriormente le haríamos la encuesta. En total no nos llevaría más de 1 hora.

Este estudio no requiere de ninguna visita posterior, ni de ninguna llamada telefónica.

Es algo totalmente voluntario, pero le agradeceríamos enormemente si accede a colaborar con nosotros ya que la información que obtengamos con este estudio puede servir para entender mejor la enfermedad que usted padece.

9.2 Anexo II

Hoja de información y consentimiento informado.

El paciente “progresador” como nueva entidad clínica en pacientes con aterosclerosis coronaria. Estudio exploratorio sobre posibles sustratos moleculares

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Tamara García Camarero

Ud. ha sido invitado a participar en este estudio. Antes de tomar su decisión, es importante que comprenda el objetivo de esta investigación que implica. Nuestra intención es proporcionarle información adecuada y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en el estudio. Para ello, es conveniente leer con atención esta hoja informativa y preguntar cualquier duda que le surja relativa al estudio. Además puede consultar con cualquier profesional que considere oportuno.

Si acepta participar en el estudio deberá rellenar, fechar y firmar dos ejemplares de este documento y conservar uno de ellos para consultar los detalles de este estudio y las personas con las que puede contactar, en caso necesario.

Por ello solicitamos su consentimiento para participar en el estudio que se describe más abajo, que ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigaciones Clínicas del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

La participación en esta investigación implica que será tratado conforme a la práctica clínica habitual.

Participación voluntaria

La participación en este estudio, es totalmente voluntaria. Su negativa a participar o su retirada en cualquier momento no influirá negativamente en su tratamiento médico. No es necesario que justifique la decisión sobre su negativa o retirada.

¿Qué implica la participación en este estudio?

La aterosclerosis coronaria es una enfermedad crónica cuya prevalencia está aumentando con el progresivo envejecimiento de la población.

Su manifestación clínica, la cardiopatía isquémica, es líder como causa de mortalidad en los países occidentales y está ascendiendo en los países en desarrollo.

Una vez que la arteriosclerosis coronaria se manifiesta clínicamente, ésta muestra un muy variable grado de progresión en cada paciente y éste es el factor determinante del pronóstico. Sin embargo, la capacidad de predecir el riesgo de progresión en los pacientes es muy limitada. Sería de gran importancia poder estimar ese riesgo de progresión para así poder individualizar el tipo e intensidad de las actuaciones de prevención secundaria y de tratamiento.

Usted ha sido seleccionado porque está diagnosticado de aterosclerosis coronaria y ha sido sometido en el pasado a un cateterismo cardiaco donde le implantaron al menos un “stent”.

Hemos observado que hay algunos pacientes que después de realizarse un cateterismo cardiaco se mantienen estables a lo largo de los años sin necesitar nuevos cateterismos ni “stents” y en cambio hay otros pacientes que necesitan que se les pongan nuevos “stents” porque en sus arterias coronarias aparecen nuevas lesiones.

Usted se encuentra en uno de esos dos grupos.

En este estudio nos gustaría comparar una serie de características de estos dos grupos de pacientes para ver si encontramos algún dato que nos permita diferenciar quienes van a pertenecer a un grupo o a otro.

Para ello necesitaremos que acepte ser sometido a un cuestionario de preguntas relacionadas con su enfermedad y su estilo de vida. No llevará más de 20 minutos.

El mismo día que le realicemos la entrevista se le extraerá una muestra de sangre periférica (4 tubos) para realizar análisis de sus niveles de colesterol y de otras moléculas que queremos investigar (IL-6, PCR, PCSK9).

En total tendrá que estar en el hospital una hora.

Este estudio no requiere de visitas posteriores ni seguimientos telefónicos.

También le pediremos que nos dé permiso para revisar su historial clínico y conservar parte de las muestras de sangre sobrantes para poder analizar en el futuro nuevas moléculas.

Se incluirán 150-200 pacientes del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla a los que se les recogerán los mismos datos que a usted.

¿Qué beneficios puedo obtener participando en este estudio?

Este estudio puede ayudar en la investigación para el tratamiento de otros pacientes con problemas médicos similares al suyo.

Con todos los datos recogidos en el estudio se elaborará un informe que ayudará a aumentar el conocimiento de la evolución de la cardiopatía isquémica identificando posibles actuaciones para mejorar el pronóstico de la misma y evitar que los pacientes como usted tenga que ser sometidos a nuevos cateterismos por aparición de nuevas lesiones.

No recibirá ningún tipo de compensación económica por participar en este estudio.

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de datos de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su investigador del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de forma que no sea posible la identificación del paciente. Sólo el investigador y personas autorizadas relacionadas con el estudio tendrán acceso a dicho código. Sus datos no podrán ser relacionados con Ud., incluso aunque los resultados del estudio sean publicados. Para todo lo no previsto en este documento, se aplicará la legislación vigente.

ACCESO A RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN

Aunque el paciente podrá conocer sus propios resultados de investigación, no será posible comunicarle ningún resultado personal obtenido al resto de participantes en el estudio. No obstante, puede solicitar al investigador los resultados globales de la investigación realizada.

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

El participante tiene derecho a revocar su consentimiento y a retirarse del estudio en cualquier momento y sin dar explicaciones. El cese de su participación en el estudio no afectará a la relación con los profesionales de salud de su centro, ni a sus futuros cuidados en salud.

Igualmente el participante tiene derecho a solicitar al Investigador Principal, Dña. Tamara García Camarero, en cualquier momento, y sin necesidad de especificar el motivo, la destrucción o anonimización de sus datos.

DATOS DE CONTACTO:

Si le surge cualquier duda sobre su participación en este proyecto o sobre sus derechos como paciente, por favor, contacte con:

Tamara García Camarero

Teléfono: 942202744 (Lunes a Viernes de 8:00 a 15:00).

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL SUJETO POR ESCRITO

Yo, el abajo firmante *(indique nombre y apellidos)*,

.....
.....

decido libremente participar en el estudio titulado: **El paciente “progresador” como nueva entidad clínica en pacientes con aterosclerosis coronaria. Estudio exploratorio sobre posibles sustratos moleculares.**

He recibido suficiente información por parte de
D.....

..... *(nombre del investigador o persona de su equipo que obtenga el consentimiento)*, quien me ha entregado la hoja de información y consentimiento y me ha comentado la naturaleza, objetivo y duración del estudio. He tenido la oportunidad de hacerle preguntas sobre el mismo y se me ha facilitado el nombre de una persona de contacto por si necesito consultar algo durante el estudio.

Después de considerarlo, doy mi conformidad para colaborar con Dña. Tamara García Camarero y todos los colaboradores de su equipo.

He comprendido que tengo plena libertad de retirarme del estudio en cualquier momento sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

He comprendido que podré ejercer mi derecho de acceso, rectificación, cancelación y oposición, en caso necesario, de mis datos personales a través de Dña. Tamara García Camarero.

Mi identidad nunca será desvelada y toda información obtenida para el estudio se mantendrá bajo la más estricta confidencialidad. Autorizo a que mis datos clínicos y todos los datos personales generados durante el estudio puedan ser revisados por el médico del estudio y sus colaboradores, así como por los miembros del Comité Ético de Investigación Clínica y los representantes de las Autoridades Sanitarias.

Confirmando que he leído las 4 páginas de la hoja de información de la cual se me ha entregado un

original firmado.

Yo, acepto que mis muestras de sangre sean utilizadas para el estudio.

Nombre

Anexos

Firma

Fecha

Yo, acepto que mis muestras de sangre sean almacenadas para utilizarlas en el futuro en nuevos análisis.

Nombre

Firma

Fecha

Yo, acepto ser sometido/a a un cuestionario.

Nombre

Firma

Fecha

Investigador o colaborador:

Nombre

Firma

Fecha

9.3 Anexo III

ESTUDIO PROGRESADORES

Código estudio: NV-__-__

Fecha Encuesta:___/___/___

ETIQUETA PACIENTE

Peso:Kg

Talla:cm

- ¿Conoce su enfermedad? ☐ No ☐ Sí
- ¿Conocía su enfermedad antes de tener el primer episodio? ☐ No ☐ Sí
- ¿Conoce los factores de riesgo cardiovascular? ☐ No ☐ Sí
- ¿Cuáles conoce? (marcar todos los que conozca y apuntar el número total de cada fila)

☐ Hipertensión	☐ Colesterol	☐ Diabetes	☐ Tabaquismo	total:_____
☐ Obesidad	☐ Carga familiar/genética	☐ Stress		total:_____
- ¿Cambió algo en sus hábitos de vida después de ser diagnosticado de esta enfermedad?
☐ No ☐ Sí
- ¿Diría que ha sido constante en el control /cuidado de su enfermedad durante todos estos años?
☐ Nada constante ☐ un poco ☐ bastante constante ☐ muy constante
- ¿Qué cree que ha podido influir en que su enfermedad evolucione así?
.....
.....
.....

Hábitos de vida cardiosaludables:

Tabaco:

- ¿Fuma? ☐ No ☐ Sí ☐ Soy Exfumador ☐ <5a ☐ 5-10a ☐ 10-20a ☐ 20-30a ☐ 30-40a ☐ >40a
- ¿Cuántos años ha fumado? ☐ <5a ☐ 5-10a ☐ 10-20a ☐ 20-30a ☐ 30-40a ☐ >40a
- ¿Cuánto?..... (paquetes/año)
- Si es Exfumador, ¿qué le motivó a dejar de fumar?

-
- Si no ha dejado de fumar aún, ¿tiene intención de dejarlo definitivamente? ☐ No ☐ Sí
 - En caso afirmativo, ¿cree que podrá? ☐ Podré dejarlo ☐ Será muy difícil

- ¿Fuma alguien en su familia actualmente? ☐ No ☐ Sí
- ☐ Pareja ☐ Padre ☐ Madre ☐hijo/s de..... ☐ Otros:.....

Alcohol:

- ¿Consume algo de alcohol habitualmente? ☐ Abstemio ☐ Fin de semana ☐ A diario
- Vino:copa/semana Cerveza:.....semana Copas:.....semana

Consumo de drogas:

- ¿Consume algún tipo de sustancias habitualmente? ☐ Nunca ☐ Ocasional ☐ Habitual
- ☐ Marihuana ☐ Cocaína ☐ Otras:.....

Dieta:

- ¿En la dieta, Vd. es más de soso o salado? ☐ Soso ☐ Salado
- ¿Sigue una alimentación variada y equilibrada (basada en la dieta mediterránea)? ☐ No ☐ Sí
- En caso negativo, ¿qué dieta sigue?

Ejercicio:

- ¿Hace Vd. algo de ejercicio? ☐ No ☐ Sí
- ¿Qué tipo de ejercicio? ☐ Nadar ☐ Correr ☐ Bici ☐ Gimnasio ☐ Otros:.....
- ¿Con qué frecuencia? ☐ Diario ☐ 2-3días/semana ☐ 1vez/semana ☐ Algún día al mes
- En caso de practicar deporte, ¿con qué intensidad lo realiza? ☐ Baja ☐ Media ☐ Alta

Colesterol:

- ¿Sabe usted sus cifras de colesterol? ☐ No ☐ Sí
- En caso de que las conozca: ¿están bien controladas? ☐ No ☐ Sí

Azúcar:

- ¿Sabe usted sus cifras de azúcar? ☐ No ☐ Sí
- En caso de que las conozca: ¿están bien controladas? ☐ No ☐ Sí

Presión Arterial:

- ¿Con qué frecuencia se toma la TA?
- ☐ Diario ☐ Semanal ☐ Mensual ☐ Anual ☐ Nunca
- El control de su TA es realizado por:
- ☐ Usted mismo ☐ Familiar ☐ Enfermera ☐ Médico ☐ Otros:.....
- ¿Toma medidas para prevenir la HTA? ☐ No ☐ Sí
- ¿Cuáles?.....

Control Peso:

- ¿Con qué frecuencia suele controlar su peso?
- ☐ Diario ☐ Semanal ☐ Mensual ☐ Nunca

Revisiones Médicas:

- ¿Con qué frecuencia se hace una revisión médica? ☐ 2veces/año ☐ Anual ☐ Nunca

Autocuidado/Gestión de su enfermedad:

- ¿Cuál ha sido la autopercepción de su salud hasta ahora?:
Muy mala... 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ...Muy buena
- ¿Suele olvidarse de acudir a las consultas de su especialista? ☐ No ☐ Sí
- ¿Conoce cuál es su tratamiento médico? ☐ No ☐ Sí
- Tratamiento actual (sólo para verificar la pregunta anterior):.....
.....
- ¿Quién controla su medicación? ☐ Usted mismo ☐ Familiar ☐ Cuidador
- ¿Con qué frecuencia olvida tomar el tratamiento?
☐ Casi todos los días ☐ Una vez por semana ☐ Alguna vez al mes ☐ Nunca
- ¿Consume programas de salud en la TV/Radio? ☐ No ☐ Sí
- ¿Tiene familiares con su misma enfermedad? (Primer grado; hombres < 55, mujeres <65)
☐ No ☐ Sí ¿Qué familiares?..... ☐ No sabe
- ¿Suele consultar habitualmente información sobre su enfermedad? ☐ No ☐ Sí
En caso afirmativo, a través de: ☐ Profesionales ☐ Internet ☐ Otros
- ¿Conoce la actuación a seguir ante una angina de pecho? ☐ No ☐ Sí
Su respuesta sería:.....

Social:

- Nivel de estudios: ☐ Sin estudios ☐ Estudios primarios ☐ FP ☐ Universitarios
- Tipo trabajo: ☐ Cuello blanco ☐ Cuello azul
- Ocupación: ☐ Estudiante ☐ Activo ☐ Paro ☐ Jubilado
- Estado Civil: ☐ Soltero ☐ Casado ☐ Divorciado ☐ Viudo
- Lugar de residencia: ☐ Rural (<2500habit) ☐ Urbana (>2500habit)
- ¿Con quién vive? ☐ Solo ☐ Familia ☐ Otros
- En caso de vivir sólo, ¿tiene apoyo familiar? ☐ No ☐ Sí
- ¿Quién se encarga de las tareas del hogar? ☐ Usted mismo ☐ Familia ☐ Cuidador
- Nº de hijos: Nº de nietos:
- ¿Tiene alguna mascota en su domicilio? ☐ No ☐ Sí.....
- Aficiones: ☐ Estar con la familia ☐ TV ☐ Salir con los amigos ☐ Música
☐ Lectura ☐ Oír radio ☐ Compras ☐ Cine ☐ Campo/excursiones ☐ Ver deportes
☐ Bailar ☐ Cultura ☐ Salir a comer/cenar ☐ Pub/discotecas ☐ Otros.....
- Por la ciudad/pueblo se mueve en: ☐ Autobús ☐ Taxi ☐ Coche
☐ Moto ☐ Bici ☐ Caminando
☐ Otros.....

Mundo 2.0

- Redes Sociales que utiliza:
☐ Facebook ☐ Twitter ☐ Youtube ☐ Instagram ☐ LinkedIn ☐ Spotify ☐ Otros
- ¿Tiene teléfono móvil? ☐ No ☐ Sí - Su teléfono móvil es: ☐ Smartphone ☐ Móvil convencional
- ¿Utiliza con frecuencia las App de su móvil? ☐ No ☐ Sí
- ¿Dispone de conexión particular a internet? ☐ No ☐ Sí - ¿Dónde? ☐ Casa ☐ Móvil
- Indique de cuál de los siguientes dispositivos electrónicos dispone en su domicilio:
☐ Tablet ☐ Ordenador de mesa ☐ Ordenador Portátil ☐ SmartTV
- ¿Utilizar con frecuencia la red wifi pública (ayuntamientos, centros públicos,...)? ☐ No ☐ Sí
- ¿Conoce aplicaciones tipo Skype, FaceTime,...? ☐ No ☐ Sí
- En caso afirmativo, ¿suele utilizarlas con frecuencia? ☐ No ☐ Sí

9.4 Anexo IV

T. CONCEPCION SOLANAS GUERRERO, secretary of the **ETHICAL COMMITTEE of CLINICAL RESEARCH in CANTABRIA**

CERTIFIES

That this Committee has evaluated the proposal of the Principal Investigator of the study:

TITLE: The "progressing" patient as a new clinical entity in patients with coronary atherosclerosis. Exploratory study on possible molecular substrates.

SORT OF STUDY: Investigational proyect (internal reference number: 2017.222)

Considers that:

- All suitability requirements of the protocol are fulfilled in relation to the goals of the study and the potential risks and nuisances to the subject are reasonable, provided the expected benefits.
- The procedure to obtain the consent form is correct.
- There is an appropriateness of both the capacity of the investigator and his collaborators and the facilities and means available to carry out the study.

This CEIC issues a **FAVORABLE** report so this study can be performed in the **HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUES DE VALDECILLA**, acting as principal investigator **TAMARA GARCIA CAMARERO**.

As documented in the Act: **16/2017**.

Which I hereby sign in Santander 17/November/2017

T. CONCEPCION SOLADAS GUERRERO

CEIC Secretary

9.5 Anexo V

T. CONCEPCION SOLANAS GUERRERO, secretary of the **ETHICAL COMMITTEE of CLINICAL RESEARCH in CANTABRIA**

CERTIFIES

That this Committee has evaluated the proposal of the Principal Investigator of the study:

TITLE: The "progressing" patient as a new clinical entity in patients with coronary atherosclerosis. Exploratory study on possible molecular substrates.

AMENDMENT: Amendment to include a new co-PI and new samples.

SORT OF STUDY: Investigational proyect (internal reference number: 2017.222)

Considers that:

- All suitability requirements of the protocol are fulfilled in relation to the goals of the study and the potential risks and nuisances to the subject are reasonable, provided the expected benefits.
- The procedure to obtain the consent form is correct.
- There is an appropriateness of both the capacity of the investigator and his collaborators and the facilities and means available to carry out the study.

This CEIC issues a **FAVORABLE** report so this study can be performed in the **HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUES DE VALDECILLA**, acting as principal **investigators JOSE M^a de la TORRE** and **TAMARA GARCIA CAMARERO**.

As documented in the Act: **01/2019**

Which I hereby sign in Santander 01/February/2019

T. CONCEPCION SOLADAS GUERRERO

CEIC Secretary