



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA LUIS MENDEZ

**VALOR PRONOSTICO DE INTERLEUCINA-6 EN
PACIENTES CON INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO
CON ELEVACION DEL SEGMENTO ST**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO
EN LA ESPECIALIDAD DE
CARDIOLOGIA

PRESENTA:

DR. ALEX DANIEL PACHECO BOUTHILLIER

DIRECTORA DE TESIS:

M en C GABRIELA BORRAYO SANCHEZ

JEFE DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS
CORONARIOS DEL HOSPITAL DE CARDIOLOGIA DEL
CMNSXXI



MÉXICO, D.F. AGOSTO 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dr. Ricardo Jauregui Aguilar
Director General
Profesor Titular del Curso de Cardiología
UMAE, Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dr. Jesús Salvador Valencia Sánchez
Director de Educación e Investigación en Salud
UMAE, Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional Siglo XXI

M en C Dra. Gabriela Borrayo Sánchez
Tutora de Tesis
Jefe del Servicio
Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares
UMAE, Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional Siglo XXI

AGRADECIMIENTOS

A mi madre, por enseñarme que se puede alcanzar lo que uno se propone, su amor y comprensión, pero especialmente por ser mi amiga.

A mi padre, aunque ya ausente, por sus enseñanzas y cariño.

A David y Loïc por ser mi modelo a seguir, aconsejarme y darme su apoyo en todo momento.

A mis sobrinas Gisèle, Julie, Isabelle, y Annalie, por enseñarme la felicidad, y llenarme con su espontaneidad.

A Didier, hermano, por tanto años de amistad y complicidad.

A la Dra Gabriela Borrayo, por creer en mi, como persona y alumno, por el tiempo que me dedicó durante mi residencia, sin ella este trabajo no se hubiera concretado.

A Karina, Jose Luis y Miguel, por siempre estar ahí

A Lalo, por tu amistad desde el primer año,

A Bety, Erick, Luis, Horacio y Mario, compañeros incondicionales, amigos de la misma batalla, tanto dentro como fuera del hospital.

A mis maestros, Dr Ricardo Jauregui, Dr Antonio Magaña, Dr Salvador Valencia, Dr. Armando Mansilla, Dra Alejandra Madrid, Dr Carlos Benitez, Dr Roberto Arriaga, Dr Arturo Abundes, Dr Estrada, Dr Eduardo Almeida, Dr Mario Molina, Dr Jesús Zataráin por sus enseñanzas, regaños y felicitaciones durante mi formación.

A todos los compañeros con los que he podido convivir y aprender de ellos, Eloy, Rodolfo, Cesar, Linda, Paty, Gustavo, Carlos por citar algunos.

Al Hospital de Cardiología CMN SXXI, por ser mi casa tres años, permitirme aprender de su gente, compañeros y pacientes.

INDICE

Resumen.....	6
Antecedentes.....	8
Justificación.....	19
Planteamiento del problema.....	20
Hipótesis.....	21
Objetivos.....	22
Material y métodos.....	23
Ubicación espacio-temporal.....	23
Universo de estudio.....	23
Diseño del estudio.....	23
Criterios de selección de la muestra.....	24
Variables de estudio	25
Seguimiento.....	28
Estrategia de muestreo.....	29
Análisis estadístico.....	29
Procedimientos.....	29
Cronograma de actividades.....	32
Resultados.....	33
Discusión	35
Conclusiones	38

Anexos	39
Gráfica de Gantt	40
Flujograma de captación y seguimientos de pacientes...	41
Factibilidad.....	42
Hoja de recolección de datos.....	43
Carta de consentimiento informado.....	45
Tablas y gráficas.....	46
Bibliografía.....	52

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: En la actualidad, se ha demostrado la presencia de biomarcadores de inflamación en suero de pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST (IAM CEST). Tal es el caso de la Interleucina-6 (IL-6), la cual esta implicada directamente en la generacion de un medio protrombótico e hipofibrinolítico.

OBJETIVO: Determinar la relación existente entre los niveles elevados de IL-6 con la presencia de eventos cardiovasculares mayores y/o muerte en pacientes con IAM CEST, como un marcador indirecto de un estado protrombótico.

MATERIAL Y MÉTODOS: Incluimos pacientes consecutivos del 1º enero del 2007 al 1º de enero del 2008, con el diagnóstico de IAM CEST con los siguientes criterios: dolor de tipo anginoso de más de 20 minutos, con cambios electrocardiográficos de elevación del segmento ST en dos o mas derivaciones continuas de 0.2 mV en hombres y 0.15 en mujeres en V2 y V3 y de 0.,1 mV en otras derivaciones o bien la presencia de bloqueo completo de rama izquierda de novo, así como elevación de biomarcadores a más de la percentila 99. A todos ellos se les realizó determinación CPK, CPK MB y troponina, además de IL-6 a las 24hrs de iniciado el evento. A todos los pacientes se les dió un seguimiento durante la estancia hospitalaria en búsqueda de los siguientes desenlaces: arritmias, angina, falla cardiaca, reinfarto no fatal y muerte de causa cardiaca.

ANALISIS ESTADISTICO: Medidas de tendencia y dispersión de acuerdo a la distribución de los datos, prueba de X2 para variables dicotómicas, prueba de t de Student para variables continuas, riesgo relativo para las variables de resultado y

análisis de regresión logística para variables de confusión. El valor de $p < 0.05$ se considero significativo, con un intervalo de confianza del 95%.

RESULTADOS: Se estudiaron un total de 103 pacientes, 78 (75.7%) eran hombres, la edad promedio fue de 63 ± 10.9 años, 51 (49.5%) con diabetes mellitus, 53 (51.5%) con hipertensión arterial sistémica, 59 (57.3%) con dislipidemia y 70 (68%) con antecedentes de tabaquismo. 11 (10.7%) con infarto previo y solo 5 (4.9%) con revascularización previa. El vaso culpable del IAM más frecuente fue la descendente anterior (36.9%). Por medio de una curva ROC se identificó el punto del corte de IL6 a 20 pg/ml (sensibilidad 67.7%, especificidad 53%, área bajo la curva .671, $p=0.007$). El grupo con < 20 pg/dl (I) de 46 pacientes, con promedio de 11.1 ± 4.57 (4 a 19.8 pg/ml), y en el grupo con > 20 pg/ml (II) de 54 pacientes con promedio de 61.1 ± 44 pg/ml (20 a 197 pg/ml). No hubo correlación significativa entre los niveles de IL-6 y los de CK, CK MB ni la fracción de expulsión. El grupo II tuvo mayoritariamente mujeres (31.5 contra 17.4), pacientes con edad mas avanzada (64 ± 11 contra 61 ± 10 años), aunque no estadísticamente significativa. El grupo II se relacionó con más eventos de arritmias (13% contra 2.2%, $p=0.049$, RR 6.7 IC 95% 0.79-56.6), reinfarto (7.4% contra 2.2%, $p=0.235$) y muerte hospitalaria (13% contra 2.2%, $p=0.049$, RR 6.7 IC 95% 0.79-56.6). El MACE durante la hospitalización también fué significativamente mayor en este grupo (38.9% contra 21.7%, $p=0.05$ RR 2.29 IC 95% 0.94-5.57).

CONCLUSIONES: Los niveles de IL 6 por arriba de 20 pg/ml en las primeras 24 hrs de evolución de IAM CEST se asocia significativamente a más eventos de muerte hospitalaria, arritmias y MACE hospitalario, así como mayor tendencia a infarto no fatal.

ANTECEDENTES

En su fase aguda, la cardiopatía isquémica se manifiesta como angor inestable, infarto agudo del miocardio (IAM), arritmias, insuficiencia cardiaca e incluso muerte súbita afectando la población adulta en especial en la económicamente activa ⁽¹⁾.

El infarto agudo del miocardio, descrito por primera vez por Herrick en 1912 ⁽²⁾, es uno de los problemas de salud más serios que enfrenta la sociedad occidental. A pesar de los considerables avances en el tratamiento, la mortalidad todavía resulta alta. A comienzos de la década de los 60's, se introdujeron las unidades coronarias en un intento por controlar la alta mortalidad por medio de la mejor detección y tratamiento de las alteraciones del ritmo ^(3, 4). La mortalidad hospitalaria disminuyó, pero la mortalidad de las enfermedades coronarias se modificó poco, ya que de los pacientes que mueren por un infarto agudo al miocardio lo hacen dentro de las primeras horas después del comienzo de los síntomas, a menudo antes de haber recibido atención médica ⁽⁵⁾.

En México, las enfermedades cardiovasculares representan la primera causa de muerte y de estas la enfermedad coronaria representa la mayor parte. En mayores de 60 años, la cardiopatía isquémica es la primera causa de muerte siendo la segunda en la población en general, responsable de 50,000 muertes en el 2003, equivalente al 10% de todas las causas de mortalidad ⁽⁶⁾. El infarto agudo del miocardio puede ser la primera manifestación de la enfermedad coronaria o presentarse en forma repetida en paciente con la enfermedad establecida. El término de infarto del miocardio debe de ser usado cuando existe evidencia de necrosis miocárdica en un contexto clínico de isquemia miocárdica. La Organización Mundial de la Salud (OMS) definió los criterios

diagnóstico tomando 2 de 3 de los siguientes: 1) dolor precordial, en brazo o cuello relacionado a isquemia de por lo menos 30 minutos de duración, 2) cambios evolutivos del electrocardiograma incluyendo el segmento ST (elevación, descenso e inversión de la onda T) o la aparición de una nueva onda Q persistiendo por lo menos 24hrs, 3) elevación de enzimas cardiacas en suero en especial de CPK y CPK MB.

Posteriormente la European Society of Cardiology/American College of Cardiology (ESC/ACC) redefinieron en conjunto el concepto de IAM en 5 puntos: clínico, patológico, bioquímico electrocardiográfico y de imagen ⁽⁷⁾.

Clínico: dolor precordial, epigástrico, en brazos, mandíbula desencadenados por el ejercicio o en reposo, de duración de al menos 20 minutos y que puede estar asociado a disnea, diaforesis o náuseas.

Patológico: necrosis se define como la muerte celular por isquemia prolongada, histológicamente debe de pasar de 4 a 6 horas para hacerse evidente.

Bioquímico: determinación de marcadores de daño miocárdico, siendo las troponinas I y T las preferidas por su gran especificidad. La CPK MB así como la mioglobina son útiles en la etapa temprana del IAM. La CPK y DHL mucho menos específicas se incrementan en etapas más tardías del evento isquémico.

Electrocardiográfico: se define como elevación del segmento ST en 2 derivaciones contiguas de 0.2 mV en hombres y de 0.15 en mujeres en V2 y V3 y de 0,1 mV en el resto de las derivaciones o la presencia de bloqueo de rama izquierda u ondas Q de novo.

Imagen: la presencia de nuevas alteraciones en la movilidad segmentaria en los estudios de ecocardiografía, medicina nuclear, angiografía y/o resonancia magnética.

Los criterios para infarto agudo del miocardio entonces se determinan por la presencia de elevación de biomarcadores en especial troponina, por arriba del percentil 99 del límite máximo de referencia acompañado de síntomas de isquemia, cambios electrocardiográficos o de imagen ya descritos. Sin embargo debe de incluirse también la presencia de muerte súbita que se presenta como paro cardiaco asociados a sintomatología isquémica o evidencia eléctrica o de imagen sugestiva antes de la titulación de los biomarcadores. En pacientes sometidos a intervencionismo coronario se consideran los niveles de biomarcadores por arriba de 3 veces la percentila 99 del limite superior admitido y para paciente sometidos a revascularización quirúrgica los niveles deben de ser mayor a 5 veces ⁽⁸⁾.

La fisiopatogenia de la aterosclerosis en los Síndromes Coronarios Agudos (SCA) fue descrita por Libby en el 2001, definiendo la secuencia de eventos que concluyen en la formación de la placa aterosclerótica la vulnerabilidad de la misma, que se manifiesta entonces en sus diferentes espectros clínicos: angina inestable, infarto del miocardio sin y con elevación del segmento ST ⁽⁹⁾.

Lesión inicial: las células endoteliales activadas por factores de riesgo como la hiperlipoproteinemia expresan adhesión y las moléculas quimiotácticas reclutan leucocitos inflamatorios como monolitos y linfocitos T, los lípidos extracelulares se acumulan en la íntima.

Etapa fibrograsa: los monolitos reclutados se convierten en macrófagos y expresan receptores que ligan lipoproteínas modificadas. Los macrófagos se convierten en células espumosas al fagocitar estas lipoproteinemias. Los leucocitos secretan citocinas inflamatorias y desarrollan factores que amplifica el reclutamiento de leucocitos lo que incrementa la migración y proliferación celular a la capa muscular.

Evolución de la lesión: conforme la lesión progresa los mediadores inflamatorios causan expresión de I factor tisular, un potente procoagulante y proteinasas degradantes de la matriz (las metaloproteinasas) que debilitan la capa fibrosa de la placa.

Ruptura de la placa: sucede en el punto más delgado de la placa conocido como el “hombro de la placa”. Lo que ocasiona que factores de coagulación induzcan trombogenicidad, formación de un trombo y finalmente un SCA. En algunos casos el trombo surge de una erosión superficial del endotelio originando un trombo mural llegar a ocasionar un IAM.

Etapa fibrosa avanzada: se produce cuando se reabsorbe el trombo, los productos asociados a la degeneración plaquetaria y trombina pueden cuasar una respuesta cicatrizante, incremento de acumulación de colágeno y crecimiento celular de la capa muscular, de esta manera la lesión fibrosa puede evolucionar a una placa fibrosa avanzada y frecuentemente calcificada que puede causar estenosis significativa y producir sintomatología de angina estable.

Se define placa vulnerable o de alto riesgo aquella que tiene mayor probabilidad de complicarse ya sea por ruptura o erosión, y producir finalmente un SCA siendo este el mecanismo fisiopatológico común de la angina inestable, infarto sin y con elevación del segmento ST. Las características de estas placas son 1) un cor lipídico mayor del 40% del área de la lesión, 2) lesiones del menos del 50% de estenosis, 3) capa fibrosa delgada, 4) lesiones ricas en células inflamatorias, y con un número reducido de células musculares ⁽¹⁰⁾. La evidencia angiográfica de formación de trombo puede observarse el más del 90% con los pacientes con IAM CEST pero solo en 1% de los paciente con angina estable y en el 35-75% de los que presentan angina inestable ⁽¹¹⁾.

Se han descrito la participación de diferentes mecanismos de señalización celular en cada una de las etapas de la aterosclerosis y así llevando a una respuesta inflamatoria sistémica ⁽¹²⁾.

Al morir el miocito, la membrana sarcolémica se rompe y las macromoléculas intracelulares (los biomarcadores) salen al intersticio cardiaco y de ahí al torrente sanguíneo. La velocidad a la que estos marcadores alcanzan la circulación sistémica depende de diferentes factores, incluyendo su localización intracelular, peso molecular, flujo sanguíneo o linfático local y su depuración de la sangre. Un rápido ascenso y descenso de los marcadores es un reflejo de la reperfusión del vaso culpable del evento coronario. La elevación de la CPK inicia a las 4 a 8 horas alcanzando el pico a las 24 horas hasta mantenerse por 3 a 4 días. La fracción miocárdica de la misma, CPK MB, es mucho más específica. Las troponinas tanto I como T (TnI y TnT respectivamente) inician su incremento a las 3 a 6 horas de iniciado los síntomas. A consecuencia de la liberación sostenida desde el aparato contractil en degeneración a partir del miocito necrótico, la elevación de estos marcadores persistirá hasta por 10 a 14 días, lo cual limita su utilidad para diagnosticar un reinfarto. Por esta elevación tardía, habrán pacientes sin la elevación de estos marcadores a su ingreso al servicio de urgencias. La mioglobina por lo contrario se libera en forma muy temprana, detectándose a las 2 horas del inicio del cuadro con un pico a las 4 a 8 horas, sin embargo la falta de especificidad de este marcador, ya que se encuentra también en músculo esquelético, hace imprescindible la realización de otros marcadores como la TnI o la CPK MB para corroborar el diagnóstico de infarto.

Se han descrito diferentes biomarcadores de la inflamación en los SCA, entre ellos se encuentran la IL-6, siendo su principal papel la inducción de la respuesta de fase

aguda, la proteína quimioattractante de monocitos (MCP-1) que favorece la migración de monocitos así como activador del factor tisular; el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina 8 (IL-8) este induce la expresión de interferón- γ (INF- γ) un mediador de la progresión de la placa. Finalmente la interleucina 10 (IL-10) con una actividad por el contrario antiinflamatoria ⁽¹⁴⁾. Dentro de los reactantes de fase aguda, se encuentra en primer lugar la proteína C reactiva (PCR) la cual es inducida principalmente por IL1 y 6, que además no solo formaría parte de la respuesta de la fase aguda, sino que además induce también la progresión de la placa aterosclerótica por disfunción endotelial así como la activación del complemento. El amiloide A sérico (SAA), otro reactante de fase aguda, que comprende en realidad 3 apolipoproteínas funcionalmente ligadas que por ende alteran el metabolismo del colesterol de alta densidad (HDL) y por lo tanto la formación de la placa. Los marcadores de activación endotelial dentro de los que destacan el factor de von Willebrand (vWF) que induce la activación y adhesión plaquetaria así como la familia de inmunoglobulinas de adhesión intercelular (ICAM-1) o las moléculas de adhesión vascular (VCAM-1) y las formas solubles de la E-selectina que en su conjunto favorecerán la adhesión del leucocito a la pared del endotelio ⁽¹⁵⁾. Dentro de los marcadores del estrés oxidativo que se encuentra presente son los niveles de mieloperoxidasa que favorecen la inestabilidad de placa, la disfunción endotelial y la oxidación del colesterol de baja densidad (LDL), este último favoreciendo la formación de la placa. La fosfolipasa A2 igualmente es un marcador de estrés oxidativo. Los factores de crecimiento angiogénico son también promotores del avance en la progresión de la placa, entre ellos el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento placentario, y hepático (PIGF y HGF respectivamente) ⁽¹⁶⁾. Finalmente por un lado las metaloproteínas de la matriz (1, 2 y 9) contribuyen en la estabilidad de la placa como ya se comentó, así como en la toxicidad

cardiaca, por el otro la P selectina y el ligando CD40 soluble favorecen también la activación plaquetaria ⁽¹⁷⁾.

En los años de 1950's, los investigadores clínicos reportaron por primera vez la liberación de proteínas desde los miocitos cardiacos necróticos que podían ser detectados en el suero y que podían ayudar al diagnóstico de infarto agudo del miocardio ⁽¹⁸⁾. En los siguientes 40 años la mejoría en la especificidad de marcadores de necrosis cardiacos, así como la mejoría de la sensibilidad y especificidad clínica de los mismos en su usos para el diagnóstico de infarto agudo del miocardio. En la última década el valor de la determinación de la troponina para guiar la terapéutica ha cambiado dramáticamente la toma de decisiones de los pacientes con síndromes coronarios agudos ⁽¹⁹⁾. Con la emergencia de nuevos biomarcadores sensibles de inflamación como la PCR, CD40L, de necrosis miocárdica como la troponina I y T, la aterosclerosis acelerada como la hemoglobina glucosilada, el daño vascular manifestado por la microalbuminuria y la depuración de creatinina, y el estrés hemodinámico representado por lo niveles de BNP, NT pro-BNP, es posible caracterizar de forma no invasiva la participación de los mecanismos de daño. Así es caso del uso de la PCR altamente sensible marcador de inflamación sistémica, ayuda a demostrar la presencia de inflamación sistémica que indica un mayor riesgo de aterotrombosis, enfermedad vascular así como peor pronóstico a corto y largo plazo en pacientes con SCA ⁽²⁰⁾. Múltiples biomarcadores, mejoran la estratificación del riesgo que utilizando únicamente las troponinas, en pacientes con SICA ⁽²¹⁾.

El proceso aterogénico se compone divide en diferentes fases como se menciona anteriormente. Cada fase entonces se caracteriza entonces con la secreción de los diferentes marcadores. De esta forma tenemos que durante la formación de la placa

aterosclerótica entre otros se encuentra: interleucina 6, 10 y 18, lipoproteínas de baja densidad oxidadas, proteína C reactiva, fibrinógeno y factor de necrosis tumoral. Sin embargo durante la fase de placa inestable y/o ruptura de la misma se encuentran expresado otros factores como las metaloproteinasas, las moléculas de adhesión como las VCAM y ICAM, ligando soluble de CD40, y la mieloperoxidasa. Durante el evento de trombosis intracoronaria se incrementan los niveles de factor de von Willebrand, inhibidor del activador del plasminógeno, dímero D, péptido natriurético cerebral (BNP), finalmente el factor tisular y la interleucina 6 de nueva cuenta. Se han descrito como se menciono anteriormente, los marcadores de la lesión miocárdica (troponinas y CPK) pero también del remodelamiento ventricular como el pro-BNP ⁽²²⁾. Estos biomarcadores han sido utilizados cada vez más frecuentemente para identificar grupos de mayor riesgo para eventos cardiovasculares.

Últimamente se ha puesto especial interés en el papel de los marcadores de inflamación y su interacción con el sistema de coagulación, en especial en la interleucina 6 que como se mencionó no solo se expresa al inicio de la formación de la placa, sino también en el momento de la formación de la trombosis. En el momento de la ruptura de la placa se exponen diferentes sustancias a la sangre, entre ellas el factor tisular, una proteína transmembrana de 45 kDa producida por los macrófagos por el estímulo sostenido de citosina proinflamatorias como la IL-6 y la proteína quimioattractante de monocitos, El factor tisular estimula en forma directa la trombina para formación de fibrina, activación plaquetaria y estas dos formar un trombo. Sin embargo la IL-6 parece ser el estímulo más importante ya que la inhibición de esta con anticuerpos monoclonales bloquea completamente la formación de trombina dependiente del factor tisular.

Por otro lado el factor tisular induce también la expresión de citocinas proinflamatorias como la IL-1 y el Factor de Necrosis Tumoral α (TNF- α) los cuales inhiben el sistema anticoagulante fisiológico así como el fibrinolítico este último por la disminución del inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno (PAI-1). Sin embargo otra citosina que las induce es la IL-6 con lo que se cierra entonces el círculo y se perpetúa esta respuesta ⁽²³⁾.

Se ha demostrado también que la IL-6 tiene efectos directos en la cascada de la coagulación al activar el factor VIII así como el factor de von Willebrand, al inhibir la proteína S y la antitrombina, además de activar directamente las plaquetas ⁽²⁴⁾.

La IL-6 es entonces un inductor de la expresión génica en la respuesta de fase aguda y se cree que su polimorfismo 174G > C incrementa el riesgo de trombosis y enfermedad arterial coronaria, según se demostrado también en otros estudios ⁽²⁵⁾.

En conclusión, la interacción inflamatoria y del sistema de coagulación produce un estado hipofibrinolítico, procoagulante ideal para la formación de un trombo y por ende culminar en un SCA (Figura 1), siendo la IL-6 una de las moléculas de mayor actividad.

Anteriormente ya se han diseñado estudios para relacionar los niveles de IL-6 con eventos cardiovascular. De los más importante se encuentra el estudio FRISC II (Fragmin and/or early Revascularization during In Stability in Coronary artery disease) el cual estudió a pacientes con SCA a los cuales se les tomó los niveles séricos de interleucina 6 en un promedio de 40 horas después del inicio del evento agudo, valorándose a los 6 y 12 meses posteriores. Se concluyó en este estudio que niveles mayores a 5 ng/mL de los cuales se incluyeron 897pacientes, la mortalidad fue de 7.9% y que a niveles menores de 5 ng/L, grupo en el que se estudio a 2372, la mortalidad fue de 2.5 %. Determinando entonces un riesgo relativo de 3.4. Sin embargo cuando los

pacientes con IL-6 mayor a 5 ng/L que se sometieron a tratamiento invasivo temprano se disminuyó la mortalidad a 5.1% ⁽²⁶⁾.

Hartford et al determinó los niveles de IL-6, PCR, ICAM-1 así como de fosfolipasa A₂ del grupo IIA (sPLA₂-IIA) en 134 pacientes con SCA en los días 1, 4 y a los 3 y 30 meses, que sobrevivieron por 30 meses. Los niveles más altos de IL-6 se encontraron a las 24hrs, y estos se correlacionaron con la severidad de la enfermedad así como a la clasificación de Killip Kimball, al igual que la PCR y la sPLA₂-IIA solo que estos el pico máximo se presentó hasta los 4 días. Así mismo los niveles de estos marcadores se correlacionaron con la presencia de IAM CEST, la disminución en la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, la severidad del daño miocárdico, manteniéndose incluso a largo plazo. Este estudio no fue diseñado para determinar la relación de los niveles de IL-6 con la morbilidad y mortalidad de estos pacientes y por lo tanto no logro evidenciar este vínculo. En este estudio se determinó como punto de corte en los niveles de IL-6 en 20 pg/mL ⁽²⁷⁾.

Hasta la fecha, no se logrado determinar si la IL-6 es un marcador pronóstico adecuado en los pacientes con IAM CEST.

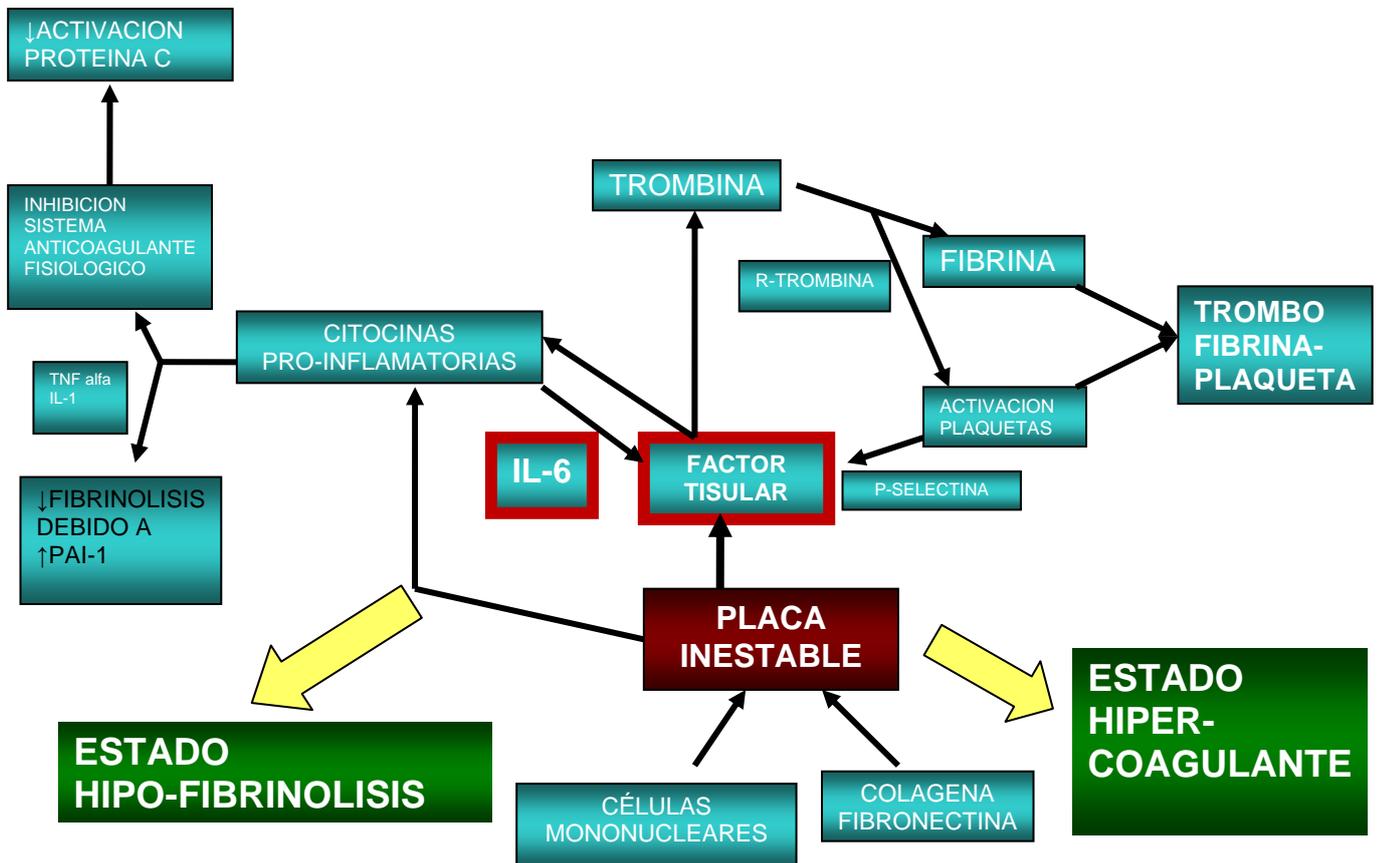


Figura 1: Representación esquemática la activación de la anticoagulación y la inflamación en la ruptura de la placa aterosclerótica.

JUSTIFICACION

En nuestro país, cada año se incrementa el número de casos que sufren un evento coronario agudo, por lo que se requiere, una concientización de la población para controlar adecuadamente los factores de riesgo coronarios. En el reporte del año 2000 de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) sobre México, reporta una tasa de mortalidad por enfermedades cardiovasculares de 71/100,000 habitantes. Una incidencia anual de 294/100,000 habitantes y una incidencia anual de enfermedad isquémica del corazón de 61/100,000 habitantes.

La medición de diferentes biomarcadores ayuda a caracterizar de forma no invasiva la participación de los mecanismos de daño para determinar una mejor estrategia terapéutica.

Como se vió anteriormente, en los mecanismos fisiopatológicos del IAM CEST, el fenómeno aterotrombótico es uno de los pilares de este fenómeno, la IL-6 es un determinante en esta respuesta ya que lleva al paciente a un estado procoagulante e hipofibrinolítico, al romperse a placa atersclerosa e incrementar los niveles de la interleucina se llega entonces a la formación del trombo determinante del evento al ocluir la arteria culpable del infarto. Al permanecer elevados los niveles de IL-6 en los pacientes posinfartados, entonces el paciente se encuentra expuesto aun al determiante de la formación del trombo y por lo tanto los niveles de este marcador nos proporcionarán información sobre el estado inflamatorio y protrombótico, por lo que se podría entonces determinar la posibilidad de que ocurra un nuevo evento coronario.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el contexto fisiopatológico del IAM, un estado hipercoagulante e hipofibrinolítico genera la formación de un trombo y ocasiona la obstrucción total de la arteria responsable, por lo que se precisa la apertura de la misma mediante intervencionismo coronario o fibrinólisis. Un número determinado de pacientes que presentan reperfusión espontánea, alrededor del 15%. Si la IL-6 es entonces un mediador importante para este fenómeno entonces:

¿Los niveles de interleucina-6 mayores de 20 pg/mL se asocian a una mayor frecuencia de eventos cardiovasculares en paciente con IAM CESST?

HIPOTESIS

Ho

Los niveles de IL-6 mayores de 20 pg/mL no se asocian a una mayor frecuencia de eventos cardiovasculares en pacientes con IAM CESST.

Hi

Los niveles de IL-6 mayores de 20 pg/mL se asocian a una mayor frecuencia de eventos cardiovasculares en pacientes con IAM CESST.

OBJETIVOS

GENERAL

Determinar la relación existente entre los niveles elevados de interleucina-6 con la presencia de eventos cardiovasculares mayores y/o muerte en pacientes con infarto del miocardio con elevación del segmento ST, como un marcador indirecto de un estado protrombótico.

ESPECIFICOS

1. Determinar la relación existente entre los niveles elevados de interleucina-6 con la presencia de angina recurrente en pacientes con infarto del miocardio con elevación del segmento ST.
2. Determinar la relación existente entre los niveles elevados de interleucina-6 con la presencia de infartos no fatales en pacientes con infarto del miocardio con elevación del segmento ST.
3. Determinar la relación existente entre los niveles elevados de interleucina-6 con la presencia de muerte de origen cardiaco en pacientes con infarto del miocardio con elevación del segmento ST.
4. Determinar la relación existente entre los niveles elevados de IL-6 con la presencia de arritmias en pacientes con IAM CESST.
5. Determinar la relación existente entre los niveles elevados de IL-6 con la presencia de falla cardíaca en pacientes con IAM CESST.

MATERIAL Y MÉTODOS

A. UBICACIÓN ESPACIO TEMPORAL:

Este estudio se realizará en el servicio de la Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del primero de enero 2007 al primero de enero de 2008.

B. UNIVERSO DE TRABAJO:

POBLACIÓN FUENTE: Pacientes atendidos en el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del primero de enero 2007 al primero de enero del 2008

POBLACIÓN ELEGIBLE: Pacientes atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios.

C. DISEÑO DE ESTUDIO:

- Por el objetivo: Comparativo.
- Por el número de mediciones del evento: Longitudinal.
- Por direccionalidad: Prospectivo.
- Por el tiempo de obtención de la información: Prolectivo.
- Por el sitio de captura de datos: Unicéntrico.

- Tipo de estudio: Cohorte.

D. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

CRITERIOS DE INCLUSIÓN: Pacientes que presenten las siguientes características

- a. Edad: 18 a 80 años
- b. Ambos sexos
- c. Diagnóstico de IAM CESST, de acuerdo a los siguientes criterios clínico, electrocardiográficos y enzimático.
 - i. Clínico: dolor característico de angina por más de 20 minutos, acompañado o no de disnea, diaforesis, náusea y/o vómito.
 - ii. Electrocardiográfico:
 1. Elevación del segmento ST en por lo menos 2 derivaciones contiguas (0.2 mV hombres, 0.15 mujeres en V2-V3 y 0.1 mV en otras derivaciones).
 2. Bloqueo completo de rama izquierda de novo o presumiblemente de novo.
 3. Ondas Q de novo.
 - iii. Enzimático: elevación de biomarcadores específicamente de troponina I y CK MB a más de la percentila 99.
- d. Pacientes debidamente informados y que haya firmado el consentimiento informado.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes que tengan sus estudios incompletos.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes que tengan patologías previas con elevación crónica de interleucina 6:

- Cardiomiopatías.
- Valvulopatías.
- Enfermedades congénitas.
- Neoplasias.
- Insuficiencia renal crónica o niveles de creatinina sérica mayor de 1.5.
- Negativa a firmar consentimiento informado

E. VARIABLES DE ESTUDIO

INDEPENDIENTES

- Niveles de IL-6: es una citosina crucial para la activación leucocitaria y endotelial. Los niveles altos se correlacionan con el proceso inflamatorio y con el estado protrombótico e hipofibrinolítico. Se determinan sus niveles por quimioluminiscencia. Se definió como punto de corte- ROC un valor por arriba de 20 pg/mL. Es una variable cuantitativa continua con escala de medición nominal.

DEPENDIENTES

- Arritmia: es un ritmo cardíaco diferente al sinusal, como reflejo de la presencia de isquemia miocárdica, puede manifestarse como taquicardia ventricular, fibrilación ventricular o auricular entre otras. Es una variable cualitativa dicotómica con escala de medición presente/ausente.
- Angina: es la presencia referida en forma subjetiva por parte de paciente, de dolor o sensación de opresión precordial relacionada a la actividad física o no, y acompañado en ocasiones de un cortejo neurovegetativo, en este caso como reflejo de enfermedad coronaria activa en 2 o más vasos. Es una variable cualitativa dicotómica con escala de medición presente/ausente.
- Infarto no fatal: es el resultado de la oclusión de una arteria coronaria y causante de un infarto de miocardio, con elevación nuevamente del segmento ST así como de enzimas cardíacas. Es una variable cualitativa dicotómica con escala de medición presente/ausente.
- Falla cardíaca: es la presencia de una función cardíaca deteriorada que se manifiesta en forma subjetiva con la presencia de disnea por parte de paciente, como reflejo de enfermedad coronaria activa en 2 o más vasos y de falla ventricular izquierda. Es una variable cualitativa dicotómica con escala de medición presente/ausente.
- Muerte: se define como el cese de la actividad celular, es el término de la vida, cese de la actividad cerebral y del corazón. Esta puede ser resultado de una

patología cardíaca o de origen diferente a este. Es una variable cualitativa, dicotómica con escala de medición: presente/ausente.

- MACE: o eventos cardiovasculares mayores, se define como la combinación de las variables previas, arritmia, angina, infarto no fatal y muerte de origen cardíaco. Es una variable cualitativa, dicotómica con escala de medición: presente/ausente.

CONFUSORAS

- Diabetes Mellitus tipo 2: es una enfermedad endócrina que se caracteriza por el incremento de la glucosa sérica por resistencia a la insulina, y por el incremento de la glucemia central en ayuno por arriba de 110 mg/dL, este padecimiento se relaciona con un peor pronóstico en los pacientes con cardiopatía isquémica. Es una variable cualitativa dicotómica con escala de medición presente/ausente.
- Hipertensión arterial sistémica: es una enfermedad que se caracteriza por el incremento de las cifras de presión arterial la cual se ha relacionado con la presencia de mayores efectos adversos, como se ha demostrado ya en estudios previos. Es una variable cualitativa dicotómica con escala de medición presente/ausente.
- Insuficiencia renal: es la presencia de elevación de azoados ya sea de forma crónica o aguda, relacionada al deterioro de la función renal, esta se a realacionado con peor pronóstico en el paciente cardíopata. Es una variable cualitativa dicotómica con escala de medición presente/ausente.

- Killip Kimball: se refiere a la clasificación clínica de la falla cardiaca en el paciente infartado al momento del ingreso hospitalario, es una variable cualitativa ordinal con escala de medición en I, II, III y IV.
- Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo: determinanda por ventriculografía o ecocardiografía es la cuantificación de la función contráctil del ventrículo izquierdo. Es una variable cuantitativa continua con escala de medición nominal.
- Éxito de la trombolisis: es la aplicación de un agente fibrinolítico con el fin de disolver el trombo ocluidor en la arteria culpable del infarto, cuando es exitosa se presentan criterios clínicos electrocardiográficos y enzimático. Es una variable cualitativa dicotómica con escala de medición si/no.
- Éxito del intervencionismo coronario percutáneo: es el procedimiento mediante el cual se intenta abrir de manera mecánica la arteria responsable del infarto ya sea mediante únicamente angioplastia o con colocación de dispositivos endovasculares (stent). El éxito angiográfico se definirá como la presencia de un flujo normal ya descrito como TIMI 3 (se opacifica el vaso distal en 3 latidos o menos. Es una variable cualitativa dicotómica con escala de medición si/no.
- Presión arterial: se refiere a la detección y medición del impulso de sangre dentro de los vasos sanguíneos a través de un método no invasivo, ya sea por auscultación o por monitor. Es una variable cualitativa ordinal y su medición es hipotensión, normotensión e hipertensión.

F. SEGUIMIENTO:

Se realizará el seguimiento de los pacientes durante su la estancia hospitalaria.

G. ESTRATEGIA DE MUESTREO:

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

- Se realizó un cálculo de diferencia de eventos.

$$Z_{1-\alpha/2}(1-\pi)$$

- $n = \frac{\quad}{(\pi_0 - \pi)}$

- El número de pacientes requeridos para el estudio fueron:110.

ANALISIS ESTADISTICO

- Medidas de tendencia central y dispersión (normalidad)
- Variables cualitativas: χ^2
- Variables cuantitativas: t de Student
- Riesgo Relativo, Intervalo de Confianza 95%
- Análisis de regresión logística.
- Valor estadísticamente significativo con $p < 0.05$

PROCEDIMIENTOS

- Marcadores de necrosis: se realizan la 24 horas del día por el servicio de laboratorio del hospital, se determinará lo siguiente.

- Determinación de troponina I, Creatinin fosfocinasa y su fracción MB :
Inicial, 6 horas, 24hrs y al egreso.
- Determinación de Deshidrogenasa Láctica: Inicial, 24hrs y al egreso.
- Interleucina-6: se realiza a las 24 horas por un servicio de laboratorio subrogado, a través del método de quimioluminiscencia. Se conservan las muestras en congelación en espera de que sean procesadas.
- Electrocardiograma: el hospital cuenta con electrocardiógrafos en todos los servicios y disponibles las 24 hrs para la realización del estudio. Se realizan electrocardiogramas de 12 derivaciones así como toma inicial de derivaciones derechas y posteriores.
- Ecocardiograma: el hospital cuenta con un servicio de gabinetes disponible para la realización de ecocardiogramas de lunes a viernes de 7:00hrs a 20:00hrs, cuenta con 5 equipos. Además existen otros equipos en diferentes servicios como urgencias, unidad de cuidados intensivos coronarios, unidad de terapia posquirúrgica, hemodinamia y cardiopatías congénitas.
- Fibrinólisis: disponible las 24 hrs, se cuentan con diferentes fibrinolíticos desde estreptocinasa, alteplase y tenecteplase principalmente. El primero se administra a dosis de 1,500,000 unidades a pasar en una hora, el segundo se inicia con un bolo inicial de 15 mg y posteriormente 0.75 mg/kg en los 30 minutos siguientes (sin sobrepasar dosis de 50mg), y finalmente 0.5mg/kg en los 60 minutos siguientes (sin sobrepasar los 35mg). El último se aplica a una dosis de 0.5mg/kg en bolo (sin superar los 50 mg) en forma concomitante con enoxaparina 30 mg endovenosos.

- Angioplastía primaria: se trata de un procedimiento intervencionista que se realiza mediante una punción arterial por vía femoral o braquial, a través de la técnica de Seldinger modificada, se introduce una guía 0.014 y se coloca de preferencia un introductor 6 o 7 Fr. A través de este se pasan catéteres para la realización del estudio diagnóstico, posteriormente se cambia a sistema cerrado y se realiza angioplastía, dilataciones con balones de diferentes diámetros, y después colocación de stent convencionales o en su caso liberadores de fármaco, a la arteria responsable del infarto. Se cuentan con 3 salas de hemodinamia en el hospital para la realización de este procedimiento.
- Monitoreo hemodinámico: se coloca por medio de fluoroscopia o por curva de presiones un catéter de flotación (Swan Ganz) a través del cual se realizan las mediciones de las presiones de la auricular derecha, presión en cuña pulmonar así como determinación del gasto cardíaco por técnica de termodilución. Además de la toma de presión por monitoreo no invasivo.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Enero 2007 -enero 2008

- Inicio de captura de pacientes
- Toma de muestra de interleucina 6.

Enero 2008 -junio del 2008

- Análisis estadístico.

Junio 2008 - julio 2008

- Análisis estadístico.
- Redacción del informe final.

Agosto 2008

- Entrega de Tesis.

RESULTADOS

Las características de la población estudiada se resumen en la tabla 1. Se estudiaron un total de 103 pacientes, 78 (75.7%) hombres y 25 (24.3%) mujeres (Figura 2). La edad promedio fue de 63 ± 10.9 años. Los factores de riesgo para aterosclerosis se distribuyeron de la siguientes manera: 51 (49.5%) portadores de diabetes melitus, 53 (51.5%) de hipertensión arterial sistémica, 59 (57.3%) de dislipidemia y 70 (68%) con antecedentes de tabaquismo (Figura 3). En su historia cardiovascular: 11 (10.7%) pacientes tenían infarto previo, 15 (14.6%) portadores de angina inestable previo al infarto y solo 5 (4.9%) con antecedentes de revascularización de algún tipo. El vaso culpable del IAM más frecuente fue la descendente anterior con 38 casos (36.9%) seguido de la coronaria derecha en 37 casos (35.9%) (Figura 6). Solo 9 de los pacientes (8.7%) presentó arritmias durante la hospitalización, 6 pacientes (5.8%) presentó angina durante la hospitalización, 8 (7.8%) a los 3 meses y 1 (1%) a los 6 meses. Se presentaron 5 casos (4.9%) de infarto no fatal y en total 5 muertes de causa cardiaca (8.7%).

Por medio de una curva ROC se identificó como mejor punto de corte de IL6 para identificar mayor riesgo de eventos cardiovasculares, 20 pg/ml. Con una sensibilidad de 67.7% y especificidad 53%, área bajo la curva .671, $p=0.007$. El grupo con < 20 pg/dl (I) se formó con 46 pacientes, con promedio de 11.1 ± 4.57 (4 a 19.8 pg/ml), mientras que en el grupo con > 20 pg/ml (II) fueron 54 pacientes con un promedio de 61.1 ± 44 pg/ml (20 a 197 pg/ml). En el grupo II los niveles de CPK total y MB fueron más elevados (2426 ± 2043 U comparados con 1847 ± 1706 para CPK total y 238 ± 190 U comparados con 185 ± 136 U para CPK-MB). La fracción de expulsión fue menor en el grupo II (41 ± 10 contra 45.6 ± 11.9) (Tabla 3). Los niveles >20 pg/ml se presentaron con mayor

frecuencia en el género femenino (31.5 contra 17.4%), así como en edad más avanzada (64 ± 11 comparado con 61 ± 10 años), aunque en ningún caso esto representó diferencia estadísticamente significativa.

Los factores de riesgo se presentaron con mayor frecuencia en el grupo II, excepto la dislipidemia (Tabla 1, Figura 3). En el caso de diabetes mellitus fue más frecuente en el grupo de niveles altos de IL6, con diferencia estadísticamente significativa (59.3% contra 39.1%, $p=0.035$).

Los niveles de IL-6 > 20 pg/ml se relacionaron con más eventos de arritmias (13% contra 2.2%, $p=0.049$, RR 6.7 IC 95% 0.79-56.6), reinfarto (7.4% contra 2.2%, $p=0.235$) y muerte hospitalaria (13% contra 2.2%, $p=0.049$, RR 6.7 IC 95% 0.79-56.6). Cuando evaluamos la frecuencia de MACE durante la hospitalización también resultó significativamente mayor en el grupo de niveles elevados de IL-6 (38.9% contra 21.7%, $p=0.05$ RR 2.29 IC 95% 0.94-5.57). (Tabla 6 y Figura 9).

DISCUSIÓN

Desde el descubrimiento de los biomarcadores de daño miocárdico incrementó el interés mundial en conocer su relación con el pronóstico del paciente. Como es de esperarse, conforme se fueron describiendo los mecanismos fisiopatológicos del SCA, surgieron cada vez marcadores de mayor sensibilidad y especificidad de daño miocárdico, pero también de pronóstico adverso. Más recientemente se ha descrito el papel de la inflamación en el proceso de aterosclerosis así como en la ruptura de la placa y la presentación de un SCA.

Como se ha comentado anteriormente, la IL-6 se encuentra íntimamente involucrada en el proceso de inflamación, trombosis y un estado hipofibrinolítico, de tal manera que se ha demostrado una asociación entre los niveles elevados de esta citosina y los eventos cardiovasculares adversos. En el estudio FRISC II se demostró que los pacientes con altos niveles de la citosina presentaban mayores eventos adversos, pero este riesgo disminuye potencialmente al someter al sujeto a tratamiento invasivo temprano. Hartford et al describieron en su artículo la curva de elevación de la IL-6 en el IAM CEST, alcanzando su máxima elevación a las 24 hrs del inicio del evento, a diferencia de otros marcadores como la PCR, sPLA₂-IIA y la ICAM-1 cuya elevación pico se presenta a los 4 días. Incluso describieron la mayor elevación de estos marcadores se presentó en pacientes con IAM CEST. No es de sorprenderse que la IL-6 sea la primera en elevarse ya que estimula la producción de reactantes de fase aguda en el hígado. El descenso se produce rápidamente del día 1 a 2. Un descenso más lento de este marcador estará en relación a la extensión del tejido necrótico pero también el aumento más paulatino a la presencia de tejido viable ⁽²⁸⁾. Al igual que el estudio FRISC II y el estudio de Hartford, nuestro estudio no demostró significancia

estadística para reinfarto, sin embargo los niveles de IL-6 así como de PCR se han correlacionado de forma inversamente proporcional a la fracción de eyección del ventrículo izquierdo así como en la presencia de falla ventricular durante el periodo de hospitalización, así como una mayor mortalidad a largo plazo ^(26, 27). En nuestro estudio se demostró efectivamente la presencia de una correlación estadísticamente significativa entre los niveles de IL-6 y los puntos finales de muerte hospitalaria, arritmia y MACE.

Los puntos de corte de los niveles varían de un estudio a otro, sin embargo los niveles mayores de 20 pg/mL parecen estar más asociados a los eventos mayores cardiovasculares al igual que en nuestro estudio.

Otros autores han descrito asociaciones de otros marcadores inflamatorios como el fibrinógeno, el TNF- α , las moléculas de adhesión como las VCAM-1, así como marcadores tromboticos y fibrinolíticos como el tPA, la antitrombina III, las proteínas C y S, el factor VII y el vWF. Se ha concluido finalmente que los pacientes con un SCA presentan un incremento importante de los marcadores inflamatorios y protromboticos así como una disminución de la actividad fibrinolítica, sin embargo esta respuesta es mayor en los pacientes con IAM CEST en comparación de los que presentan angina inestable. Es decir un estímulo inflamatorio y trombotico similar, con una respuesta del endotelio vascular diferente en cada entidad ⁽²⁹⁾. Cabe mencionar que muchos de estos marcadores son secretados o inhibidos en respuesta al estímulo de las citocinas, entre ellas la IL-6 es de las más importantes. E incluso se han realizado estudios donde se correlaciona la actividad de la IL-6 con la de PCR y el fibrinógeno, la cual es significativa. Aquí también se demostró que la IL-6 se encuentra asociada fuertemente a los eventos cardiacos y a la mortalidad ⁽³⁰⁾.

Se han realizado estudios genéticos en búsqueda de factores promotores del gen de IL-6 que inducirían una respuesta inflamatoria diferente e inherente al individuo. Se ha propuesto el alelo -174 G>C, sin embargo solo algunos artículos lo han demostrado, en contradicción a otros, por lo que se necesitan un mayor número de estudios para determinar la influencia genética en la expresión de IL-6 ⁽³¹⁾.

Es de llamar la atención que los niveles elevados de IL-6 se encuentra en especial en ciertos grupos como son las mujeres, los diabéticos y los pacientes de edad avanzada. Sin embargo ya anteriormente se ha descrito una mayor prevalencia de niveles de IL6 en las mujeres. En un estudio irlandés se demostró que no solo la obesidad estaba relacionanda a un estado proinflamatorio sino que además existían diferencias entre ambos sexos y esto debido en especial a la distribución grasa diferente entre ambos sexos siendo la más importante la presente a nivel de la cadera ⁽³²⁾.

En el caso de la diabetes mellitus tipo 2 esta bien descrito la implicación de un proceso inflamatorio, e incluso se ha descrito la presencia de elevación crónica de la IL-6 en estado de resistencia a la insulina como es la obesidad. Incluso se ha descrito igualmente diferentes polimorfismos de los alelos promotores de la citosina como variantes en la presencia de la diabetes mellitus ^(33, 34).

En los pacientes ancianos o de edad avanzada también se ha demostrado que los niveles elevados de IL-6 así como en número de placas aterosclerosas en carótidas son factores fuertes de predicción de mortalidad ⁽³⁵⁾.

CONCLUSIONES:

Los niveles de IL 6 por arriba de 20 pg/ml en las primeras 24 hrs de evolución de IAM CEST se asocia significativamente a más eventos de muerte hospitalaria, arritmias y MACE hospitalario, así como mayor tendencia a infarto no fatal. Lo cual podría apoyar la teoría de un estado protrombotico e hipofibrinolitico con mayor frecuencia de eventos cardiovasculares, en donde la IL-6 juega un papel muy importante.

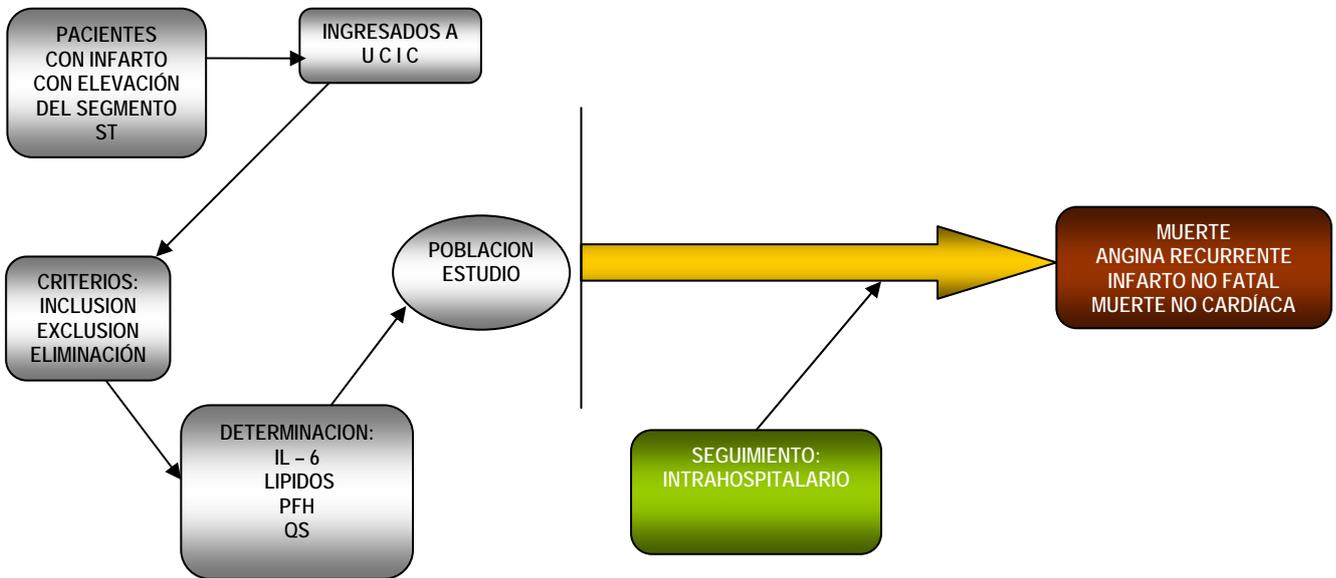
En nuestro medio contamos con intervencionismo coronario percutáneo y trombolisis como estrategias de reperfusión, a pesar de ello un gran porcentaje de nuestros pacientes acude o son referidos en forma tardía, no siendo beneficiados con estas terapéuticas. La IL-6 podría entonces utilizarse para detectar pacientes en riesgo de desarrollar posibles eventos adversos y de esa forma someterlos a una terapia invasiva temprana.

ANEXOS

GRÁFICA DE GANTT

	Enero 2007 – enero 2008	Enero 2008 – Junio 2008	Junio 2008 – Julio 2008	Agosto 2008
Captura de pacientes	XXX			
Medición de niveles de IL-6	XXX	XXX		
Análisis estadístico		XXX	XXX	
Redacción de informe final			XXX	
Entrega de tesis				XXX

Flujograma de captación y seguimiento de pacientes



INFRAESTRUCTURA CON LA QUE CUENTA EL HOSPITAL DE CARDIOLOGIA.

1. Servicio de hemodinámia con disposición de 3 salas.
2. Servicio de ecocardiografía: disponiendo de 5 equipos en total, además de los disponibles en los diferentes servicios como urgencias, Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios, Terapia Posquirúrgica y Pediatría.
3. Laboratorio con el equipo necesario para la realización de los estudios requeridos para este protocolo.

**CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA**

Hoja de recolección de datos:**DATOS GENERALES:**

NOMBRE _____ AFILIACIÓN _____ NUMERO _____

FECHA DE ING A UCIC _____, FECHA DE EGRESO _____

1. SEXO: FEMENINO (), MASCULINO (), 2. EDAD : _____, TELEFONO: _____

FACTORES DE RIESGO:**HISTORIA CARDIOVASCULAR:**

	SI	NO		SI	NO	ANT	IN	LAT	VD
DIABETES	()	()	IM PREVIO	()	()	()	()	()	()
HIPERTENSION	()	()	ANGINA	()	()	ESTABLE	()	INESTABLE	()
DISLIPIDEMIA	()	()		()	()				
TABAQUISMO	()	()		()	()				

SINTOMAS:**DURACION :****EVOLUCION:****HRS**

	SI	NO	< 20 MIN	> 20 MIN	< 48 HRS	>48 HRS	C/ NEUROVEGETATIVOS
ANGINA	()	()	()	()	()	()	()
DISNEA	()	()	KK I()	KK II()	KK III()	KK IV()	

SIGNOS: TA: _____ FC: _____ FR: _____ EN URGENCIAS O HEMODINAMIACONGESTION PULMONAR SI () NO () 3^{ER} RUIDO SI () NO ()

INSUFICIENCIA MITRAL SI () NO ()

ELECTROCARDIOGRAMA: INGRESO:**RADIOGRAFIA DE TÓRAX:**

	ANT.	INF.	LAT.	VD.		SI	NO
1. ↑ ST (>1 MM)	()	()	()	()	1. CMG	()	()
2. ↓ ST (>1 MM)	()	()	()	()	2. HVCP	()	()
3. Q SIGNIFICATIVA	()	()	()	()	3. EDEMA PULM	()	()
4. ECG PRE ICP VS POST ICP: % ↓ ST _____, % ↑ ST _____.							
5. DATOS POST ICP: BRADICARDIA (), RITMO IDV (), TV (), FA (), ASSIT ().							

ECOCARDIOGRAMA: FECHA: _____ HORA _____

VENTRICULO IZQUIERDO: DDVI _____ DSVI _____ SEPTUM _____ PP _____ FEVI _____ %

MOVILIDAD DEL VI: _____

VENTRICULO DERECHO: FEVD _____ %

LABORATORIO: GLU _____ UREA _____ CREAT _____ CPK _____ PICO _____ HRS _____ MB _____

TNI _____ BNP _____ MIOGLOB _____ HB _____ PLT _____ LEUC _____, FIB _____ IL6 _____

ANGIOGRAFIA CORONARIA

	TIMI INICIAL	TMP INICIAL	TIMI FINAL	TMP FINAL	OBSTRUCCION PRE POST
TCI					
DA PROX NO					
1DX					
CIRCUNFLEJA 1 2					
1MO					
2MO					
C. DERECHA 1 2 3					
DP					
PL					
PUENTE AMI					
PUENTE VSR 1					
PUENTE VSR 2					

FEVI: _____ %, VI _____, D2 _____

MOVILIDAD _____

INSUF MITRAL _____ OTRAS COMPLICACIONES _____

MONITOREO HEMODINAMICO

	BASAL	30 MIN	90 MIN	24 HRS	48HRS
FECHA					
FC					
TA					
PMAO					
TAP					
TAPM					
PCP					
PVC					
GC					
IC					
VL					
RVS					
RVP					
ITLVI					
ITLVD					
DOPA					
DOBUTA					
LEVO	BOLO	INFUSION			
NORA					
URESIS					
BNP					
BIAOCP					

DIAGNOSTICO _____

CIRUGIA: FECHA: _____

1. RVM () 2. NUMERO DE PUENTES (), PENTES: _____

3. CIRUGIA VALVULAR: () M () Ao () TRIC ()

4 OTRA: _____

DCP: _____ PAo: _____

COMPLICACIONES :

FALLA POST BOMBA ()

IAM POST ()

OTROS: _____

SEGUIMIENTO HOSPITALARIO:

ARRITMIAS ANGINA REIAM NO FATAL FALLA CARDIACA MUERTE CARD/NOC

() () () () () / ()

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA****CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO:**

Por la presente, yo: _____ autorizo al Dr. Alex Daniel Pacheco Bouthillier y colaboradores para que me incluya en el protocolo de investigación titulado **“Valor Pronóstico De La Interleucina-6 En Pacientes Con Infarto Agudo Del Miocardio Con Elevación Del Segmento ST”** del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional siglo XXI, el cual consiste en la determinación de los niveles de interleucina 6, así como realización de otros estudios como de medicina nuclear, ecocardiografía y otros necesarios que se realizan en este hospital como parte del manejo de mi padecimiento.

Mi participación en este estudio es voluntaria, se me ha explicado ampliamente de los riesgos y posibles ventajas de participar en este estudio. En caso de negarme esto no mermará en lo absoluto en mi atención médica, además se me ha aclarado que toda la información se manejará con absoluta discreción.

ATENTAMENTE.

Paciente _____

Nombre completo y firma

No. De Seguridad Social _____

Testigo: _____

Nombre completo y firma

Testigo: _____

Nombre completo y firma

Ciudad de México, a _____ de _____ de 2007

Tabla 1. Características basales de la población

	n (%)
Número de pacientes	103 (100)
Masculino	78 (75.7)
Femenino	25 (24.3)
Edad	63 ± 10.9 años
Factores de Riesgo:	
Diabetes Mellitus	51 (49.5)
Hipertensión Arterial	53 (51.3)
Dislipidemia	59 (57.3)
Tabaquismo	70 (68)
Historia Cardiovascular:	
Infarto previo	11 (10.7)
Angina previa	
Estable	15 (14.6)
Inestable	9 (8.7)
Revascularización	5 (5)
Síntomas	
Angina	102 (99)
Killip Kimball	
I	73 (70.9)
II	17 (16.5)
III	9 (8.7)
IV	4 (3.9)

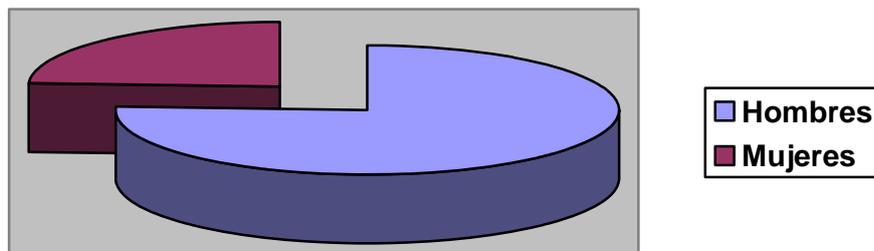


Figura 2: Proporciones de hombres y mujeres

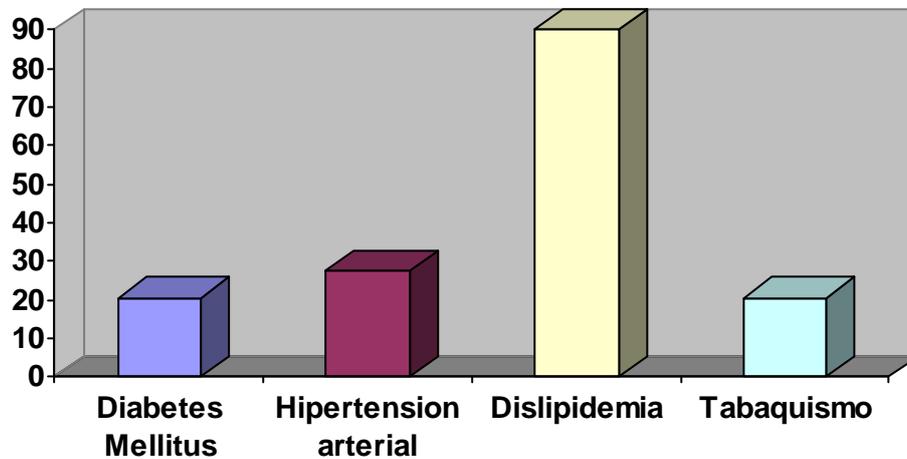


Figura 3: Distribución de los factores de riesgo cardiovascular (la diabetes fue mas frecuente estadísticamente significativo en el grupo II (59.3 VS 39.1, $p=0.035$))

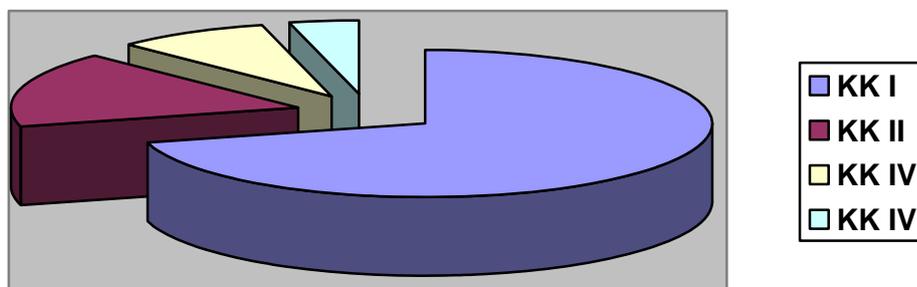


Figura 4: Distribución en la clasificación Killip Kimball en los pacientes

Tabla 2. Signos vitales

	Valor	Rango o porcentaje
Presión sistólica	119 ± 27 mmHg	50-200
Frecuencia cardíaca	81 ± 19 lpm	30-120
Congestión pulmonar	26 Pacientes	25.2%
Insuficiencia mitral	3 Pacientes	2.9%

Tabla 3. Niveles de biomarcadores y fracción de expulsión

	Unidad	Rango
Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo	43 ± 1%	15-70
CPK	2184 ± 1924	103-9991
CPK MB	215 ± 168	28-975
Tnl	17.3 ± 18.58	1-120
IL-6	38 pg/ml	4-197

Tabla 4. Localización del infarto, características angiográficas y tipo de intervención

	N (%)
Localización del IAM	
Anterior	47 (45.6)
Inferior	18 (17.4)
Posteroinferior y lateral bajo	28(27.1)
Ventriculo derecho	26 (25.3)
Vaso afectado	
Descendente anterior proximal	30 (29.1)
Descendente anterior distal	8 (7.8)
Circunfleja	8 (7.8)
Coronaria Derecha	37 (35.9)
Diagonal	1 (1)
Marginal obtusa	4 (3.9)
Descendente posterior	1 (1)
Trombo	42 (40.8)
Numero de vasos enfermos	
1	10 (9.7)
2	27 (26.2)
Múltiples vasos	40 (38.8)
Tronco coronario izquierdo y múltiples vasos	12 (11.7)
Desconocido	14 (13.6)
Stent	
Descendente anterior	27 (26.2)
Circunfleja	7 (6.8)
Marginal obtusa	1 (1)
Coronaria Derecha	32 (31.1)
Descendente posterior	1 (1)
Tronco coronario izquierdo	2 (1.9)
Intervencionismo percutáneo	
Exitoso	56 (54.4)
No exitoso	18 (17.5)
Trombolisis	
Exitoso	4 (3.9)
No exitoso	1 (1)
Sin tratamiento de reperfusión	24 (23.2)

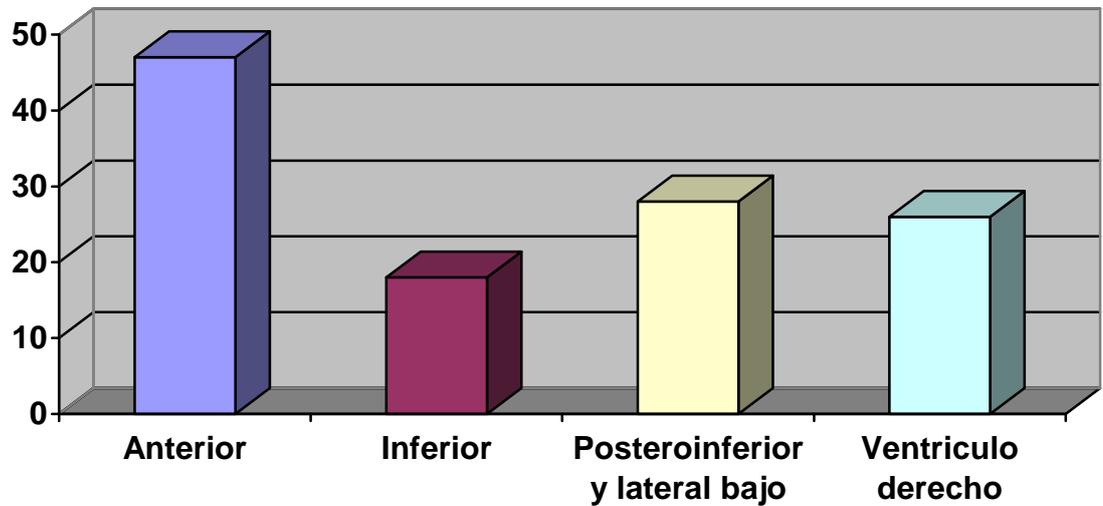


Figura 5: Frecuencia de localización del infarto. el infarto del ventrículo derecho se presentó siempre asociado a infarto de otra localización (inferior o posteroinferior)

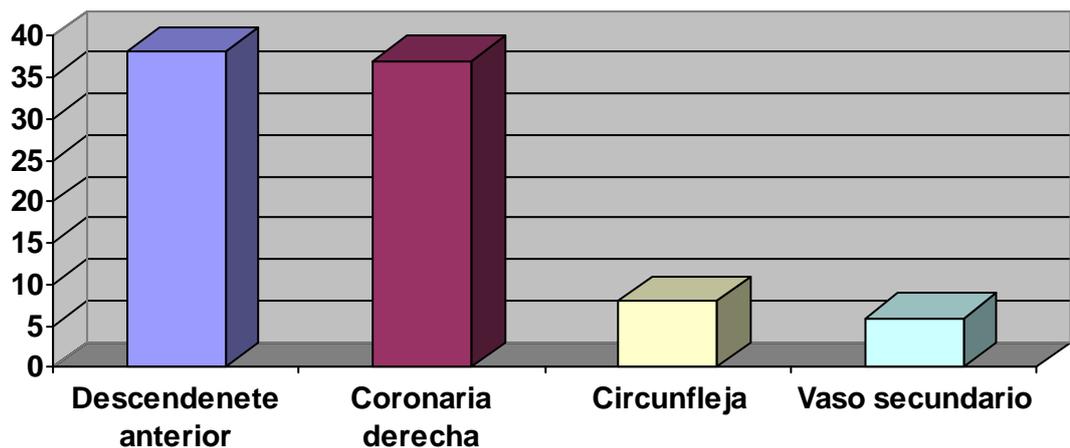


Figura 6: Orden de frecuencias de vasos afectados.

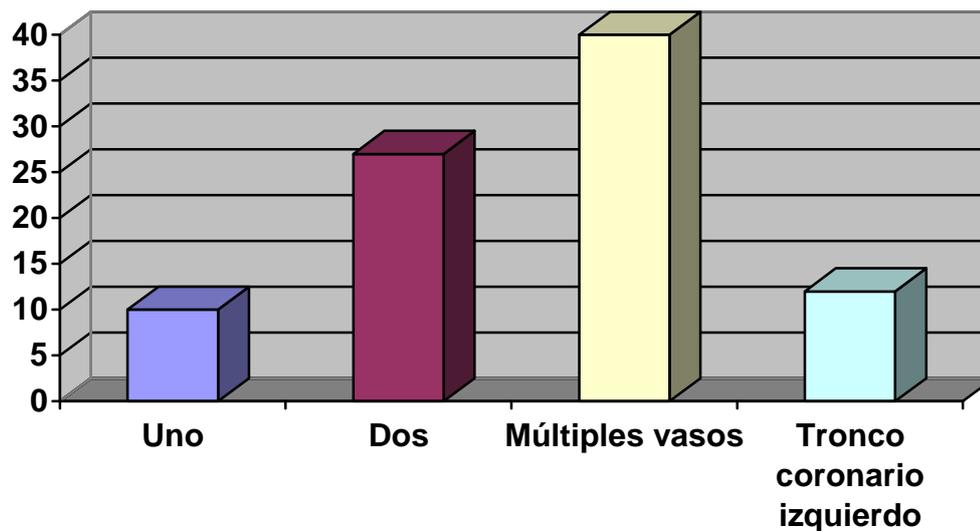


Figura 7: Número de vasos afectados.

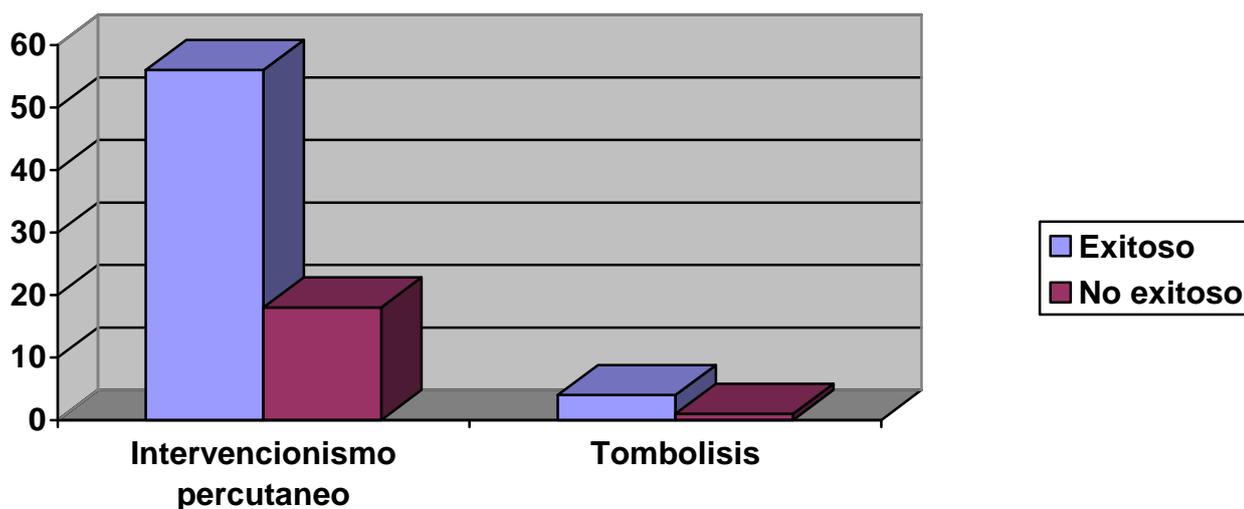


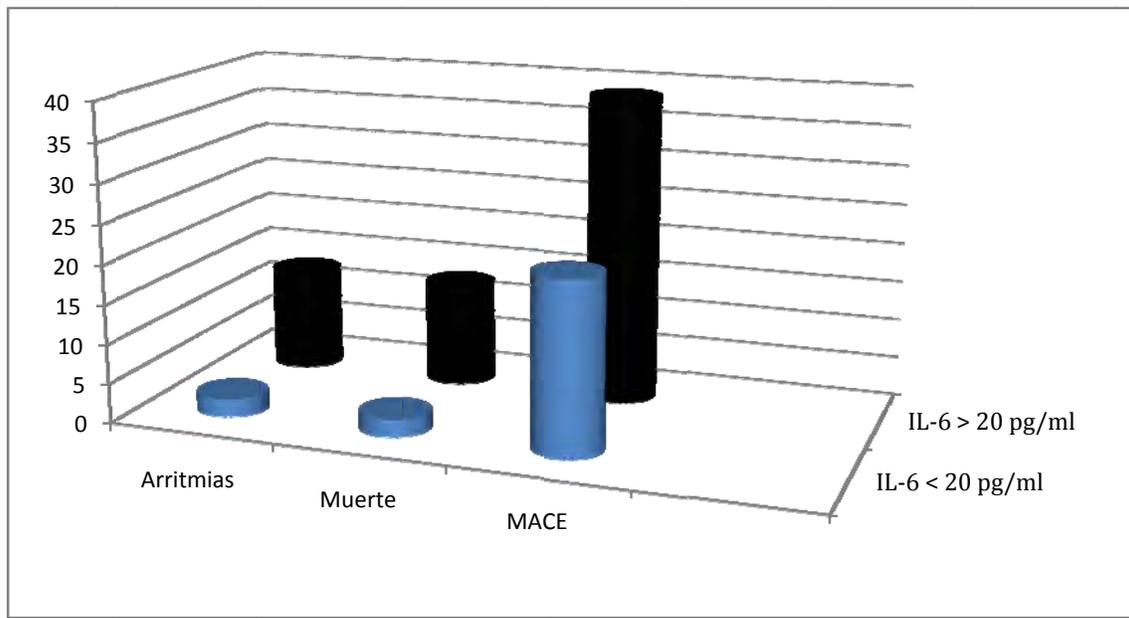
Figura 8: Éxito de las terapias de reperfusión.

Tabla 5. Correlación de niveles de IL-6 con otros marcadores.

	Niveles de IL-6		Valor de p
	< 20 pg/mL	> 20 pg/mL	
CPK	1847± 1706	2426 ±2043	No Significativa
CPK MB	185 ±136	238 ±190	No Significativa
Fracción de expulsión	45.6±11.9	41±10	No Significativa

Tabla 6. Riesgo de eventos cardiovasculares con los niveles de IL-6.

	Niveles de IL-6		RR	IC 95%	Valor de p
	< 20 pg/mL	> 20 pg/mL			
Arritmias	2.2	13	6.7	95 0.79.56.6	0.049
Muerte	2.2	13	6.7	95 0.79.56.6	0.049
MACE	21.7	38.9	2.29	95 0.94.5.57	0.05



1.

Figura 9: Riesgo de eventos cardiovasculares con los niveles de IL-6

BIBLIOGRAFÍA

1. American Heart Association, Heart and Stroke Facts: 1995 statistical supplement. Dallas; AHA. 1995.
2. Herrick, J.b. Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. JAMA. 1912; 59: 2015
3. Brown, K. W. G.; MacMillan, R.L.; Forbath, N.; et al. Coronary care unit, an intensive car center for acute myocardial infarction. Lancet. 1963; 2: 349.
4. Day, H.W. An intensive coronary care area. Dis Chest. 1963; 44: 423.
5. Killip, T. and Kimball, J.T. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A tow year experience with 250 patients. Am J Cardiol. 1967
6. Secretaría de Salud, Comunicado de Prensa N°206, 12/septiembre/2004; <http://www.salud.gob.mx/apps/htdocs/estadisticas/datos/2004-09-12-991-htlm>. Sistema nacional de información para la Salud (SINAIS). Principales causas de mortalidad general, 2002 nacional, <http://www.salud.gob.mx/apps/htdocs/estadisticas/mortalidad/mortalidad.html>.
7. Boeersma , E.; Mercado, N.; Poldermans, D. Acute Myocardial Infarction. Lancet 2003; 361: 847-58
8. ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal Definition of Myocardial Infarction. Circulation 2007;116;2634-53.
9. Libby, P. Current Concepts of the Pathogenesis of the Acute Coronary Syndromes. Circulation 2001;104: 365-72.
10. Muntaner, J.; Badimon, J.; Piredda, A. Placa y sangre vulnerable. Rev CONAREC 2006; (22), 86:176-182
11. Burke, A.; Virmani, R. Pathophysiology of Acute Myocardial Infarction. Med Clin N Am 2007; 91: 553–72.

12. Bonvini, R.; Hendiri, T.; Camenzind, E. Inflammatory response post-myocardial infarction and reperfusion: a new therapeutic target? *Eur Heart J.* 2005; 7, Sup 1: 127–36.
13. Alpert, J.; Thygesen, K.; Antman, E. Myocardial infarction redefined: a consensus of the document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36: 959-69.
14. Karmen, A, Wroblewski F, LaDue JS. Transaminase activity in human blood. *J Clin Invest.* 1955; 34: 126 –133.
15. Armstrong, E; Morrow, D. Sabatine, M. Inflammatory Biomarkers in Acute Coronary Syndromes. Part I: Introduction and cytokines. *Circulation.* 2006; 113: e72-e75.
16. Armstrong, E; Morrow, D. Sabatine, M. Inflammatory Biomarkers in Acute Coronary Syndromes. Part II: Acute phase reactant and biomarkers of endothelial cell activation. *Circulation.* 2006; 113: e152-e155.
17. Armstrong, E; Morrow, D. Sabatine, M. Inflammatory Biomarkers in Acute Coronary Syndromes. Part III: Biomarkers of oxidative stress and angiogenic growth. *Circulation.* 2006; 113: e289-e292.
18. Armstrong, E; Morrow, D. Sabatine, M. Inflammatory Biomarkers in Acute Coronary Syndromes. Part IV: Matrix metalloproteinases. *Circulation.* 2006; 113: e382-e385.
19. Morrow DA. Troponins in patients with acute coronary syndromes: biologic, diagnostic, and therapeutic implications. *Cardiovascular Toxicology.* 2001;1:105–110.
20. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation.* 2002;105:1760 –1763.
21. Morrow, D. and Braunwald, E. Future of Biomarkers in Acute Coronary Syndromes. Moving Toward a Multimarker Strategy. *Circulation* 2003;108:250-252.

22. Vasan, R. Biomarkers of Cardiovascular Disease: Molecular Basis and Practical Considerations. *Circulation*. 2006;113:2335-2362
23. Levi, M.; van der Poll, T.; Büller, H. Bidirectional Relation Between Inflammation and Coagulation. *Circulation* 2004;109;2698-2704
24. Kerr, R. Interleukin 6 And Haemostasis. *British Journal of Haematology*, 2001, 115: 3-12.
25. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation*. 2003;108:275–281.
26. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease. *JAMA*. 2001; 286: 2107 -13.
27. Hartford, M.; Wiklund, O.; Hultén, L.; et al. CRP, interleukin-6, secretory phospholipase A₂ group IIA, and intercellular adhesion molecule-1 during the early phase of acute coronary syndromes and long term follow-up. *Int J Cardiol*. 2006; 108: 55-62.
28. Kosmala, W.; Przewlocka-Kosmala, M.; Mazurek, W. Proinflammatory cytokines and myocardial viability in patients after acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2005; 101: 449-56.
29. Tousoulis, D.; Antoniades, C.; Bosinakou, E.; Differences in inflammatory and thrombotic markers between unstable angina and acute myocardial infarction. 2007; 115: 203-7.
30. Fisman, E.; Benderly, M.; Esper, R. Interleukin-6 and the risk of future cardiovascular events in patients with angina pectoris and/or healed myocardial infarction. 2006; 98: 14-18.

31. Bennermo, M.; Held, C.; Green, F.; et al. Prognostic value of plasma interleukin-6 concentrations and the -174 G>C and -572 G>C promoter polymorphism of the interleukin-6 gene in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *Atherosclerosis*. 2004; 174: 157-63.
32. Thorand, B.; Baumert, J.; Döring, A.; et al. Sex differences in the relation of body composition to markers of inflammation. *Atherosclerosis* 184 (2006) 216–224.
33. Testa, R.; Olivieri, F.; Bonfigli, A. et al. Interleukin-6–174 G > C polymorphism affects the association between IL-6 plasma levels and insulin resistance in type 2 diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2006; 71: 299–305.
34. Petersen, K.; Shulman, G. Etiology of Insulin Resistance. *Am J Med*. 2006; 119: 10S-16S.
35. Störk, S.; Feelders, R.; van den Beld, A.; et al. Prediction of Mortality Risk in the Elderly. *Am J Med*. 2006; 119: 519-25.