



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA " DR. IGNACIO CHÁVEZ"

EVALUACIÓN DE LA FRECUENCIA Y VALOR PRONÓSTICO DEL PATRÓN INFLAMATORIO SÉRICO EN PACIENTES CON SÍNDROME AGUDO CORONARIO ISQUEMICO CON ELEVACION DEL SEGMENTO ST.

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA**

PRESENTA:

DR. OMAR ANDRES ALDUENDA BERNAL

ASESOR

DR. EDUARDO CHUQUIURE VALENZUELA

MEXICO, D.F 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “DR. IGNACIO CHÁVEZ”

EVALUACIÓN DE LA FRECUENCIA Y VALOR PRONÓSTICO DEL PATRÓN INFLAMATORIO SÉRICO EN PACIENTES CON SÍNDROME AGUDO CORONARIO ISQUEMICO CON ELEVACION DEL SEGMENTO ST.

Dr. José Fernando Guadalajara Boo

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

Instituto Nacional de Cardiología “Dr. Ignacio Chávez”

Dr. Eduardo Chuquiure Valenzuela

Asesor de Tesis

MEDICO ADJUNTO TERAPIA INTENSIVA POSTQUIRURGICA

Instituto Nacional de Cardiología “Dr. Ignacio Chávez”

Dr. Omar Andrés Alduenda Bernal

Médico Residente de Cardiología de tercer año

Instituto Nacional de Cardiología “Dr . Ignacio Chávez”.

INDICE

I. Marco teórico	4
Epidemiología	4
Fisiopatología	6
Inflamación y aterosclerosis	7
Complemente y cardiopatía isquémica	13
II. Objetivos	15
III. Definición de variables.	16
IV. Hipótesis	20
V. Diseño del Estudio	21
VI. Análisis estadístico	22
VII. Universo de Trabajo	23
VIII. Material y métodos	25
IX. Resultados	28
X. Discusión	31
XI. Conclusiones	35
XII. Bibliografía	36
XIII. Figuras	42
XIV. Tablas	47

MARCO TEÓRICO

EPIDEMIOLOGÍA

Las enfermedades cardiovasculares causan el 38 por ciento de todas las muertes en América del Norte y son la causa más común de muerte en hombres europeos menores de 65 años de edad y la segunda causa más común en mujeres.¹ La enfermedad cardiovascular isquémica se espera que sea la principal causa de muerte en todo el mundo dentro de los próximos 15 años debido a un rápido aumento de la prevalencia en los países en desarrollo y Europa Oriental,¹ aunado al aumento en la incidencia de obesidad y diabetes.²

En México el panorama es igual de sombrío dado que las enfermedades isquémicas del corazón representan el segundo lugar de todas las causas de mortalidad, correspondiendo al 10.8% del total de fallecidos en el año 2005, según cifras de la secretaría de salud,³ solo detrás de la Diabetes Mellitus 2, que representa la principal causa de mortalidad en el país. Cuando son incluidos los eventos cerebrovasculares, la enfermedad cardiovascular representa la principal causa de mortalidad en el país.

Por otra parte, de acuerdo a los datos recabados en la encuesta nacional de salud del año 2000,² los autores observaron un aumento en la prevalencia tanto de Diabetes Mellitus 2, que aumentó del 6.7% al 7.5%, pero que llega a ser hasta del 25% en la población entre los 70 y 79 años, (Fig 1) como de Hipertensión Arterial que pasó del 23.8% al 30.7%. Aunado a este hecho, la obesidad en los adultos mexicanos aumentó del 21.5%, en 1993⁴, al 23.7% en el año 2000, pero el aumento del sobrepeso en este periodo casi duplicó los hallazgos de 1993 por lo que se espera que la incidencia de enfermedades cardiovasculares se incrementen aun mas en la siguientes dos décadas.

Existen dos estudios epidemiológicos, uno realizado en 527 265 pacientes y publicado en 2006 que demostró un incremento de riesgo de muerte en todos los grupos de edad y grupo étnicos asociada con el exceso de peso durante la vida,⁵ un

estudio coreano, realizado en 1 212 829 pacientes encontró similares hallazgos, con mayor tasa de riesgos de muerte en población obesa que con peso normal, aunque es importante mencionar que en este estudio el efecto de la obesidad en personas mayores de 64 años se perdió, por lo que en esta población específica, el riesgo de muerte no estuvo relacionado al índice de masa corporal.⁶

FISIOPATOLOGÍA

Las lesiones ateroscleróticas son engrosamientos focales asimétricos de la capa más interna de la arteria, la íntima. Se componen de células, elementos de tejido conectivo, lípidos y desechos. Representando las células inflamatorias una parte muy importante del ateroma.⁷

El infarto del miocardio ocurre cuando se impide el flujo sanguíneo a través de la arteria. Se pensaba previamente que el estrechamiento luminal progresivo por el crecimiento continuo de células del músculo liso y de la placa era la principal causa del infarto, sin embargo, estudios angiográficos han identificado lesiones responsables que no causan una estenosis marcada.⁸ y es ahora evidente que la activación de la placa, con formación de un trombo en su superficie más que la estenosis es lo que precipita la isquemia y el infarto, en la mayoría de las ocasiones.⁹ siendo las dos principales causas de trombosis coronaria la ruptura de la placa en el 60-70% de los casos así como la erosión de la misma.¹⁰

Las lesiones ateromatosas continúan macrofagos, células T y mastocitos que en estado activado producen diversos tipos de moléculas como citoquinas inflamatorias, proteasas, factores de coagulación, radicales y moléculas vasoactivas que pueden desestabilizar la lesión ya que estas inhiben la formación una superficie fibrosa estable, atacan el colágeno de la superficie de la placa e inicial la formación de un trombo, por lo que todas estas reacciones pueden conducir a ruptura de la placa, trombosis e isquemia.

INFLAMACIÓN Y ATEROSCLEROSIS

El principal evento fisiopatológico en un síndrome coronario agudo (SCA) que es la ruptura de placa seguida por la formación de trombo. La asociación entre la enfermedad arterial coronaria (EAC) y la elevación de las concentraciones séricas de reactantes de fase aguda, como la PCR e IL-6, sugiere que la inflamación crónica de la pared arterial coronaria pueden desempeñar un papel importante. Existen varias observaciones que apoyan esta aseveración, los pacientes con SCA con elevación del ST tenían mayor concentración de PCR sérica que aquellos con angina estable. Los pacientes con angina inestable tenían una reducción significativa del contenido de mieloperoxidasas de los neutrófilos (una medida de inflamación) en la circulación coronaria izquierda, aun cuando la culpable fue la lesión en la arteria coronaria derecha, lo que sugiere inflamación difusa en las arterias coronarias y que la inflamación no se limita a la lesión culpable.¹¹

Existe evidencia clínica y experimental acumulada desde el año 1990 que el fenómeno de la inflamación contribuye importantemente en el proceso de la aterogénesis, así como a la vulnerabilidad de una lesión aterosclerótica a la ruptura o erosión, por lo que los síndromes coronarios isquémicos agudos existen diversas moléculas implicadas en este proceso. De los biomarcadores de inflamación mas ampliamente estudiados en las enfermedades cardiovasculares encontramos a la proteína C reactiva (PCR). Específicamente en los síndromes isquémicos coronarios agudos se han realizado estudios con PCR de alta sensibilidad (PCRas), dada su gran utilidad clínica este método se encuentra ampliamente estandarizado.¹²

La PCR es una proteína de fase aguda que se produce predominantemente por hepatocitos bajo la influencia de citoquinas como la interleucina 6 (IL-6) y del factor de necrosis tumoral alfa.

Múltiples estudios epidemiológicos han demostrado una asociación significativa entre concentraciones elevadas en suero o plasma de PCR con:

- Prevalencia de aterosclerosis subyacente.
- Recurrencia de eventos cardiovasculares entre los pacientes con la enfermedad.
- Incidencia de los primeros eventos cardiovasculares entre las personas en situación de riesgo para la aterosclerosis.¹³

Existe evidencia que plantea la posibilidad de que la PCR interactúa con otras moléculas en la progresión de la aterosclerosis y sus consecuencias clínicas. En un estudio la infusión de PCR se asoció con elevaciones en los marcadores de inflamación (IL-6, IL-8, y amiloide A sérico) y coagulación (factor von Willebrand antígeno, protrombina F1 +2, D-dímero, y el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1).¹⁴ En otro estudio con un modelo animal el tratamiento con PCR aumentó la zona de placa aórtica.¹⁵ Sin embargo, otros informes no han apoyado una función directa de la PCR en la aterogénesis.¹⁶

Además de promover la aterosclerosis, la PCR participa en el pronóstico adverso del infarto del miocardio que puede ser mediada en parte por una interacción con el complemento.¹⁷ El posible papel de la PCR fue evaluado en modelo murino de infarto de miocardio, donde los animales de experimentación recibieron una infusión de PCR humana, observaron el aumento en el tamaño del infarto, dicho efecto fue bloqueado por el tratamiento previo con un inhibidor de PCR.¹⁸

Además, una serie de medicamentos utilizados en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares modulan las concentraciones de PCR sanguínea. Por lo tanto, podemos considerar que la reducción de la inflamación contribuye a los efectos beneficiosos de estos medicamentos.

Los métodos tradicionales para determinar la concentración de PCR sérica se han desarrollado para su uso en pacientes con enfermedades infecciosas y trastornos

inflamatorios. A través de estos métodos señalan que el valor de referencia tienen un límite de detección en el rango de 3 a 5 mg / L, lo que está por encima de la concentración observada en la mayoría de los individuos aparentemente sanos. Los métodos de PCR de Alta sensibilidad (PCR-as) permiten detectar concentraciones menores de 0,3 mg/L. Lo que es necesario para la estratificación de riesgo cardiovascular, que se basa en la discriminación de niveles de PCR por debajo de esta cifra.

En la población general se clasificó el riesgo cardiovascular en: bajo, medio y alto de acuerdo a las cifras sanguíneas de PCR-as de <1, 1 a 3, y > 3 mg / L respectivamente. En cambio, se sugirió que un valor mayor de 3 mg/L predice impacto en el pronóstico en pacientes con angina estable.¹⁹ Los valores mayores de 10 mg/L predicen mal pronóstico en pacientes con un síndrome coronario agudo. Se ha propuesto además que la PCR es un predictor de aterosclerosis en un grupo de hombres y mujeres aparentemente sanos. Por lo que la medición de la PCR-as puede contribuir a la evaluación del riesgo cardiovascular.

Entre los pacientes con enfermedad coronaria estable, existe una fuerte correlación positiva entre la PCR-as medida durante la evaluación inicial y futuros eventos coronarios agudos.²⁰ En el estudio PEACE, que utilizó los criterios de clasificación de la CDC/AHA, señaló que el aumento de los niveles basales de PCR-as se asociaron significativamente con una mayor tasa de eventos cardiovasculares mayores en comparación con los que tienen PCR-as <1 mg / L, con un incremento en riesgo de sufrir un evento cardiovascular adverso mayor (MACE), muerte cardiovascular, IM, la readmisión por SICA, o una hemorragia cerebral del 57% en pacientes con PCR-as entre 1 y 3 y de hasta el 78% en caso de cifras de PCR-as mayores de 3.²¹ Además de la asociación con los resultados cardiovasculares, se ha señalado que los niveles séricos de PCR pueden predecir la progresión de la enfermedad, y ruptura de la placa vulnerable.²²

Por otro lado, la respuesta de fase inflamatoria aguda no es estimulada por los episodios isquémicos transitorios aislados.²⁴ Como resultado de ello, PCR-as está asociada con el riesgo para futuros eventos agudos en pacientes con angina estable, pero es sólo débilmente asociada con el grado de enfermedad coronaria valorado a través de estudios.²⁵

Otros estudios han sugerido que la PCR sérica elevada se asocia con la vulnerabilidad y la actividad de la placa en la enfermedad coronaria ya que se ha observado que entre los pacientes con síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST, los niveles séricos de PCR correlacionan con el número de estenosis complejas, no así con lesiones finas.²⁶

En cuanto al pronóstico posterior a un infarto del miocardio algunos estudios han encontrado que los niveles séricos de PCR predicen el riesgo de mortalidad a 30 días y a largo plazo después de infarto del miocardio.²⁷ Por el contrario, existen otros estudios en los cuales se midió la PCR en el plazo de seis horas de la aparición de los síntomas o en la presentación, y no se observó relación entre los niveles séricos elevados de PCR y el riesgo de muerte o infarto del miocardio no mortal en los siguientes 30 días o de la mortalidad a los tres años.^{28,29}

Las elevaciones de PCR en suero poco después de un IM agudo puede reflejar también el grado de reacción y de lesión del miocardio. Por lo que hay autores que sugieren que la determinación de PCR debería retrasarse por lo menos de cuatro a seis semanas hasta permitir la resolución de la reacción de la fase aguda.³¹

EFFECTO DE LA TERAPIA Una serie de medicamentos utilizados en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares y ciertas modificaciones dietéticas pueden reducir la PCR sérica. Por lo tanto, es posible que la reducción de la inflamación contribuye a los efectos beneficiosos de estos medicamentos.

Múltiples estatinas disminuyen significativamente PCR sérica en pacientes con hiperlipidemia; este descenso parece ser independiente de las reducciones de LDL-colesterol (LDL-C).³² El efecto de las estatinas sobre la PCR puede ser mediada en parte por la disminución en monocitos de la expresión de IL-6 y factor de necrosis tumoral-alfa o por la represión directa en la transcripción de genes PCR.^{33,34} Por lo que las observaciones de que la terapia con estatinas reduce la PCR en suero puede atribuirse, al menos en parte, a efectos antiinflamatorios.

Una reducción significativa en los eventos coronarios fue visto, no sólo en los pacientes con un colesterol total elevado, sino también en aquellos con una PCR sérica elevada, pero sin elevación proporcional de lípidos. En un estudio, 4497 pacientes con SICA fueron asignados aleatoriamente a terapia agresiva con estatinas (simvastatina 40 mg / día durante un mes, luego 80 mg / día) o al tratamiento conservador con estatinas (placebo durante cuatro meses, a continuación, simvastatina 20 mg / día).³⁵ En un mes, los pacientes en el brazo de terapia agresiva (tomando 40 mg de simvastatina) tenían una marcada reducción de LDL-C, pero no la reducción de la incidencia de MACE. En lugar de ello, el beneficio observado correspondía con el momento de una reducción de la PCR sérica visto cuando la dosis de simvastatina se incrementó de 40 a 80 mg / día.

Además la evaluación mostró que los niveles de PCR-as a los 30 días y cuatro meses después de síndrome coronario agudo se asociaron independientemente con la supervivencia a largo plazo. Este estudio también mostró que los pacientes tratados con más agresiva con estatinas tienen más probabilidades de alcanzar niveles más bajos de PCR-as.

Los pacientes con PCR-as > 3 mg / L a los 30 días tenían significativamente mayor tasas de mortalidad a dos años que aquellos con PCR-as entre 1 y 3 mg / L o PCR-as menores de 1 mg / L (6,1 frente a 3,7 frente a 1,6 por ciento), y los resultados

fueron similares con PCR-as medida a los cuatro meses. Los pacientes asignados a principios de la terapia intensiva con estatinas fueron significativamente más probabilidades de alcanzar los niveles de PCR <1 mg / L en 30 días y cuatro meses. A pesar de la casi total independencia de estos dos factores, también hubo una relación lineal entre los niveles de PCR logrado después de la terapia con estatinas y el riesgo de infarto del miocardio recurrente o muerte coronaria.

COMPLEMENTO Y CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

El complemento es un componente principal de sistema inmune innato, y complemento (de ahí su nombre) para el sistema inmune humoral. Consiste de proteínas plasmáticas y de membrana las cuales median una serie de reacciones enzimáticas en cascada que resulta en el depósito de componentes del complemento en sitios diana así como la liberación de fragmentos que promueven una respuesta inmune e inflamatoria.

El objetivo de las tres vías de activación del complemento es el depósito del fragmento C3 (C3b) en el sitio diana. El depósito de C3b marca el sitio de adherencia para el sistema inmune y la eliminación por las células fagocíticas. En condiciones patológicas la interacción de autoanticuerpos, complejos inmunes y la activación por parte del sistema del complemento contribuye al daño celular y tisular.

Los niveles del complemento pueden ser evaluados por pruebas funcionales y antigénicas. El más frecuentemente utilizado es el inmunoensayo para determinación de C3, C4 y complemento total hemolítico o CH50.

La activación del complemento acompaña una variedad de procesos infecciosos e inflamatorios, y la elevación se observa principalmente en muchas condiciones inflamatorias, y representan un incremento en la síntesis hepática de esta como parte de una respuesta de fase aguda; en cambio, niveles reducidos de complemento son de ayuda para el diagnóstico y monitoreo de ciertas enfermedades asociadas con complejos inmunes circulantes y autoanticuerpos como lupus eritematoso sistémico, crioglobulinemia mixta, vasculitis, glomerulonefritis entre otras y que pudieran condicionar hipocomplementemia adquirida.

En cuanto a la relación con la cardiopatía isquémica, hay estudios que demostraron que los niveles elevados persistentes de inmunocomplejos aceleran la aterosclerosis,³⁶ por otra parte en caso de infarto del miocardio, la activación del complemento ocurre en tejidos dañados como células necróticas o apoptóticas

resultando en un consumo y depleción de C3 y de C4.

Los niveles séricos de C3 han demostrado ser un poderoso indicador de riesgo de infarto del miocardio en hombres ya que para sujetos con niveles séricos de C3 en el tercil alto, el riesgo a 4 años se ha encontrado ser hasta 10 veces mayor.³⁸

Los pacientes con historia de infarto tienen unas cifras de C3 mayores a los que no tienen historia de infarto previo, esta relación no se observó con aterosclerosis extracoronaria, además de la historia de angina sin infarto previo.³⁹

Se ha especulado incluso que la fracción del complemento C3 podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus 2.⁴⁰ Aunque en otro estudio muscari et al. sugiere que mas bien es un marcador de un desbalance metabólico proaterogénico y que la elevación de C3 es mas bien un fenómeno coincidente con resistencia a la insulina.⁴¹

Por otra parte la fracción de complemento C3 puede jugar un papel importante en la aterogenesis dado que su fracción C3a-des-Arg ejerce funciones importantes en el control de los lípidos y el metabolismo de la glucosa, debido a estas propiedades y a su estricta asociación con infarto del miocardio, el C3 sérico podría considerarse como uno de los mas promisorios marcadores para la evaluación de el riesgo de eventos coronarios agudos.⁴²

No existen en la población mexicana estudios sobre el valor pronóstico de la elevación de los marcadores de respuesta inflamatorio en pacientes con infarto del miocardio con elevación del segmento ST en los que incluyan además de los niveles séricos de PCR, niveles séricos de C3 y C4 por lo que se decide realizar este estudio.

II. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Objetivo Primario

El determinar la frecuencia y el valor pronóstico del patrón inflamatorio (Proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-as), Fracciones de Complemento C3 y C4) en pacientes con síndromes isquémicos coronarios agudos (SICA) con elevación del segmento ST sometidos a revascularización coronaria.

Objetivos Secundarios

Determinar la asociación del patrón de respuesta inflamatorio con la mortalidad hospitalaria global.

Determinar la asociación del patrón de respuesta inflamatorio con eventos adversos cardiovasculares mayores:

- Mortalidad cardiovascular
- Reinfarto del miocardio.
- Nuevo evento de síndrome isquémico agudo.
- Necesidad de revascularización urgente.

III. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

A) Definición operacional de las variables

i. **Infarto agudo del miocardio:**

Definición operacional: angina de 30 o más minutos de duración con o sin síntomas acompañantes, igual o menor a 6 horas de evolución, con elevación del segmento ST en el electrocardiograma en dos o más derivaciones contiguas y con criterios por el laboratorio de elevación de los marcadores de isquemia (enzimas cardíacas).

Tipo de variable: Independiente.

Escala de medición: Dicotómica, ausencia o presencia.

Fuente de información: Expediente clínico

ii. **Reperusión coronaria:**

Definición operacional: estrategia de revascularización utilizada para resolver el infarto agudo del miocardio, puede ser farmacológica o por intervencionismo coronario.

Maniobra.

Escala de medición: Dicotómica, ausencia o presencia.

Fuente de información: Expediente clínico

iii. **PCR-as**

Definición Operacional: Proteína que reacciona con receptores de superficie celular y facilita la opsonización y fagocitosis.

Tipo de variable: Dependiente

Escala de Medición: Continua, medida en mg/l

Fuente de información: Del producto sanguíneo obtenido a cada enfermo.

iv. Fracciones del complemento, C3 y C4:

Definición Operacional: proteínas plasmáticas y de membrana la cuales median una serie de reacciones enzimáticas en cascada que resulta en el depósito de componentes del complemento en sitios diana así como la liberación de fragmentos que promueven una respuesta inmune e inflamatoria.

Tipo de variable: Dependiente

Escala de Medición: Continua, medida en mg/l

Fuente de información: Del producto sanguíneo obtenido a cada enfermo.

v. MACE (por sus siglas en inglés)

Definición Operacional: Presencia de Eventos Cardiológicos Mayores que es la combinación de aspectos clínicos durante la evolución hospitalaria caracterizados por la presencia de Muerte, necesidad de revascularización urgente, deterioro hemodiamico súbito, reinfarto.

Tipo de variable: Independiente

Escala de Medición: Nominal, presencia o Ausencia

Fuente de información: Expediente Clínico

vi. Riesgo TIMI

Definición Operacional: Clasificación que evalúa el pronóstico hospitalario en los enfermos con diagnóstico de infarto agudo del miocardio

Tipo de variable: Dependiente

Escala de Medición: Discreta, del 0 a 12 puntos

Fuente de información: Expediente Clínico.

vii. Killip y Kimball

Definición Operacional: Clasificación que expresa el estado clínico del enfermo portador de Infarto agudo del Miocardio.

Tipo de variable: independiente

Escala de Medición: Ordinal, KK 1, KK 2, KK 3 y KK 4

Fuente de información: Expediente Clínico

· A) VARIABLES DEPENDIENTES

Marcadores de Inflamación: Fracción de complemento C3 y C4, PCR-as

Marcadores Clínicos: Killip Kimball, TimiRisk, Evaluación Cardiovascular

B) VARIABLES INDEPENDIENTE

Evolución Hospitalaria

Muerte

Necesidad de Revascularización urgente.

Reinfarto del miocardio.

Disfunción ventricular aguda

C) VARIABLES CONFUSORAS

Tratamiento Concomitante Cardiovascular

IV. HIPÓTESIS

Hipótesis de nulidad

El nivel de los marcadores de inflamación determinado por el patrón de tipo inflamatorio (PCR-as, fracciones de complemento C3 y C4 elevados) cuantificada en los sujetos portadores de Infarto Agudo del Miocardio (IAM) con patrón inflamatorio al momento del ingreso a la Unidad Coronaria del Instituto nacional de Cardiología y durante las primeras 24 horas es equivalente al grupo de sujetos con infarto del miocardio sin patrón inflamatorio

Hipótesis de trabajo

El nivel de los marcadores de inflamación determinado por el patrón de tipo inflamatorio (PCR-as, fracciones de complemento C3 y C4 elevados) cuantificada en los sujetos portadores de Infarto Agudo del Miocardio (IAM) patrón inflamatorio al momento del ingreso a la Unidad Coronaria del Instituto nacional de Cardiología y durante las primeras 24 horas son diferentes al grupo de sujetos con infarto del miocardio sin patrón inflamatorio.

V. DISEÑO DEL ESTUDIO

En el diseño seleccionado declaramos de manera inicial la finalidad de evaluar la relación entre un factor y el resultado de la evolución clínica, la realización de un estudio analítico optamos por obtener las variables con secuencia temporal de tipo longitudinal; utilizamos una dirección que inicio de la enfermedad hacia el desenlace. Para la asignación de los factores de estudio, la exposición fue decidida por el investigador cardiólogo en la unidad coronaria del Instituto Nacional de Cardiología, dentro del proceso de habitual de atención en urgencias. La relación cronológica de los hechos de nuestra investigación fue prospectiva dado que la recolección de los datos o variables fue a medida de que fueron aconteciendo.

VI. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables continuas se expresarán en medias y desviación estándar, las variables cualitativas en frecuencias y porcentajes. Para las comparaciones de grupos independientes se utilizará la T de student o su equivalente no paramétrico para las variables continuas con distribución normal y la U de Mann-Whitey para aquellas con distribución no gaussiana. Se utilizará la prueba exacta de Fisher para la comparación de variables dicotómicas y la χ^2 cuadrada con corrección de Yate para variables ordinales. Para evitar un error tipo uno se aceptará un alfa de 0.05 y un poder de 0.80. Realizamos análisis estadístico con el programa STATA-9.

Determinación del tamaño de la muestra

Para la determinación del tamaño de la muestra utilizaremos el análisis para la comparación de dos proporciones considerando un valor alfa de 0.05, una proporción de evento de interés en situación de referencia del 0.50, un poder del 80% y diferencia a detectar con interés biológico de 0.20 con lo cual se estima un tamaño de muestra de 150 sujetos, le agregamos un 15% por pérdidas, quedando un 175 pacientes como mínimo.

VII. UNIVERSO DE TRABAJO

A) Población

La población a estudiar estará conformada por pacientes mayores de 18 años de edad que ingresen al departamento de Urgencias y Unidad Coronaria del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez con diagnóstico de infarto agudo del miocardio de menos de 6 horas de evolución.

B) Criterios de Inclusión

Los pacientes deberán de cumplir con todos los criterios de inclusión al momento del ingreso para ser elegibles en el ensayo:

1. Edad igual o mayor a 18 años de edad.
2. Mujeres en edad fértil con adecuada anticoncepción, con tratamiento quirúrgico de esterilización, o post-menopáusicas.
3. Diagnóstico de ingreso de síndrome isquémico coronario agudo del tipo del IAM de menos de 6 horas de duración, en quienes se realizó tratamiento de reperfusión.
4. Carta de consentimiento informado firmada.
5. Capacidad para recolectar una muestra sanguínea en las primeras 6 horas del ingreso.

C) Criterios de no inclusión

1. Sujetos que rechacen previo al momento del ingreso hospitalario su participación en la presente investigación.
2. Que exista duda diagnóstica, en los parámetros clínicos o electrocardiográficos, del Infarto Agudo del Miocardio

D) Criterios de Exclusión

Los pacientes que presenten cualquiera de los siguientes deberá ser rechazado para participar en el ensayo:

1. Mujeres en período de embarazo o lactancia.
2. Cuadro clínico sugestivo de disección aórtica.
3. Hipertensión arterial sistémica con PA sistólica >180 mmHg o PA diastólica >110 mmHg previo a recibir terapia de reperfusión.
4. Alto riesgo de desarrollar hemorragia severa.
5. Historia de enfermedades vasculares cerebrales o de daño estructural del sistema nervioso central.
6. Pacientes que hayan sido incluidos en el presente estudio previamente.
7. Sospecha o diagnóstico definitivo de infección.
8. Enfermedades Reumatológicas.

VIII. PROGRAMA DE TRABAJO

Material y Método

Todos los pacientes que ingresaron a la Unidad de Urgencias y Cuidados Coronarios del Instituto Nacional de Cardiología con diagnóstico de infarto del miocardio con elevación del segmento ST de hasta 6 horas de evolución fueron incluidos en el estudio. En los consultorios de urgencias se realizó la valoración y diagnóstico inicial y se procedió de manera inmediata a dar aviso a los investigadores quienes informaron al paciente sobre el estudio, corroboramos la presencia de los criterios de inclusión y la ausencia de los de exclusión y obtuvimos el consentimiento firmado.

Se extrajeron muestras sanguíneas, basal (previa al inicio de cualquier acción terapéutica) y posteriormente cada 8 horas por las siguientes 24 horas, para la determinación de marcadores de daño miocárdico y los marcadores de patrón inflamatorio PCR-as, fracciones de complemento C3 y C4 a través de acceso venoso periférico por la que obtuvimos una muestra sanguínea venosa de 20 ml la cual se colectó en dos tubos secos. Las muestras de sangre fueron enviadas al laboratorio central del propio Instituto donde se procedió a la determinación de la PCR-as, fracciones de complemento C3 y C4, dicho procedimiento fue elaborado por el personal del laboratorio central, en el periodo de la determinación de los mencionados productos no tuvo ninguna información clínica acerca de los sujetos en investigación. El reporte de los resultados fue transcrito en la hoja de reporte de casos para su comparación posterior.

La obtención de la muestra de sangre, de cada paciente, para la búsqueda de los marcadores inflamatorios fue realizada inmediatamente posterior al interrogatorio y revisión clínica integral, ante la sospecha diagnóstica, realizamos, a través de la vena basílica, venopunción mínimamente traumática. La sangre inmediatamente fue centrifugada a 3000 rpm a 4°C por espacio de 15 minutos, para una posterior

determinación de PCR, C3 y C4, conformamos alícuotas, que fueron almacenadas en congeladores a - 70°C.

La medición de los marcadores inflamatorios séricos

La detección y cuantificación de PCR-as se realizó empleando un equipo que mide la velocidad de incremento de la dispersión de un haz de luz que incide sobre una suspensión de antígeno y anticuerpo. Si se han formado complejos macromoleculares antígeno/anticuerpo el cambio medible se cuantifica en el nefelómetro de Beckman Coulter Inc. empleando el equipo diagnóstico correspondiente IMAGE™ de la misma fuente. Hay un control de calidad incluido, se calibra en cada nuevo lote.

Antes de proceder el alta hospitalaria a su domicilio o en los primeros días (lo que suceda primero) Se realizaron mediciones clínicas de la presencia de eventos cardiológico mayores o de muerte.

La evaluación de los Factores de Riesgo Cardiovascular

El enfermo era evaluado en posición acostado en los cubículos de urgencias, de manera inicial, en la exploración física cardiovascular fueron cuantificados los signos vitales (presión arterial sistémica, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria), como la revisión clínica integral (del aparato cardiovascular, pulmonar, y orientada por aparato y sistemas acorde con el interrogatorio) de manera simultánea obtuvimos el electrocardiograma estándar de 12 canales y círculo cardíaco fue cuantificada dentro de la evaluación en los consultorios de urgencias.

Se obtuvo muestra sanguínea, que de manera rutinaria es extraída a los enfermos, para la realización de pruebas de glucosa, creatinina, Sodio, potasio y Cloro Sérico, Biometría

hemática, Troponina I, Creatinfosfokinasa, fracción MB, Creatinfosfoquinasa total, Mioglobina,

La información de los antecedentes médicos, como el interrogatorio fue obtenida directamente del enfermo o los familiares y del expediente

IX. RESULTADOS

Del primero de noviembre del 2002 al 31 de marzo del 2003 evaluamos consecutivamente a 313 enfermos con diagnóstico Síndrome Isquémico Coronario Agudo con elevación del segmento ST. Las características de los antecedentes generales observados fueron, el 80% eran de género masculino, que correspondió a 250 pacientes. Determinamos una edad promedio de 63 ± 13 años. En 172 sujetos (55%) existía el antecedente de hipertensión arterial. En cambio en 131 enfermos (42%) tenían historia de diabetes Mellitus 2. Solo el 12% (38 pacientes) habían padecido de un evento de Infarto miocárdico previo (Tabla 1).

La distribución de la región miocárdica del infarto agudo fue: En 160 pacientes (51%) en la porción anterior, correspondiendo al 49% (153 enfermos) en segmento miocárdico Inferior. Al momento del ingreso a urgencias el registro de los signos vitales mostró: La frecuencia cardiaca media de 80 ± 20.15 ; Una presión arterial sistólica promedio de 130 ± 26.73 mmHg. y la presión arterial diastólica promedio de 80 ± 16.51 mmHg. Observamos que 241 pacientes (77%) se encontraban en un estadio hemodinámico Killip-Kimbal (KK) de I. En 253 pacientes (81%) obtuvimos al momento de ingreso al servicio de Urgencias del Instituto Nacional de Cardiología “Dr. Ignacio Chávez” un puntaje menor de tres de acuerdo a la clasificación TIMI-Risk. (Tabla 2)

Determinamos el impacto de los antecedentes clínicos en el grupo de pacientes estudiados, a través de la ponderación de la razón de momios con sus intervalos de confianza del 95%, de esta forma para hipertensión arterial obtuvimos 1.04 (1.01 – 1.06), para el género masculino 1.12 (1.03 – 1.26), En cambio para los pacientes con historia de diabetes mellitus fue de 1.39 (1.24 – 1.67). El grupo con historia de infarto del miocardio previo se determinó una razón de momios de 2.01 (1.93 – 2.23).

De esta forma determinamos al ingreso al Instituto Nacional de Cardiología “Dr. Ignacio Chávez”, la ponderación de mortalidad cuando en el grupo de los enfermos la frecuencia cardiaca se encontraba fuera del rango de la normalidad, el riesgo univariado para predecir mortalidad cuantificado a través de la razón de momios fue de 1.55 (1.42 – 1.67). En cambio cuando el paciente ingresaba con cifras de hipotensión arterial la razón de momios era de 4.43 (4.28 – 4.56) Por otro lado, los pacientes hipertensos al momento del ingreso presentaban el riesgo de 4.22 (4.05 – 4.65). Los sujetos que ingresaron con estado hemodinámico clase Killip-Kimbal de 2 a 4 su riesgo de muerte fue de 2.32 (1.99 – 2.96). Cuando se cuantificó el riesgo TIMI con un puntaje mayor a 3 al momento del ingreso al servicio de urgencias, el riesgo fue de 3.11 (2.86 – 3.20). (tabla 4).

La mortalidad global hospitalaria fue observada en 17 sujetos (5.4%) (Tabla 5), y la presencia del constructo MACE (muerte, revascularización urgente, nuevo evento isquémico cardiaco) fue observado en 36 sujetos (11.6%) durante la estancia hospitalaria. (Tabla 6).

Al comparar los pacientes en los percentiles altos Vs los pacientes en los percentiles bajos, encontramos que existió diferencia significativa en los niveles séricos de PCR-as entre los enfermos que presentaron un evento de MACE y no (57.13 ± 14 mg/ml vs 28.6 mg/ml ± 11.8 , $p < 0.001$, RM 3.44 (3.22-3.67) IC_{95}) (figura 2), C3 (145.72 ± 2.5 μ g/ml vs 135.8 ± 2.5 μ g/ml, $p < 0.05$ RM 2.72 (2.53-2.81) IC_{95}) (figura 3) y de C4 (45.4 ± 16.9 μ g/ml vs 35.3 ± 0.83 μ g/ml, $p < 0.05$ RM 2.19 (2.03-2.31) IC_{95}) (figura 4).

Los enfermos que fallecieron tuvieron mayores niveles séricos basales de PCR-as (57.13 ± 14 mg/ml vs 28.6 ± 11.8 mg/ml, $p < 0.05$), C3 (145.72 ± 2.5 μ g/ml vs 135.8 ± 2.5 μ g/ml, $p < 0.05$) y C4 (45.4 ± 16.9 μ g/ml vs 35.3 ± 0.83 μ g/ml, $p < 0.05$).

En la evolución a largo plazo a los 4 años, el grupo con niveles mayormente elevados del patrón inflamatorio (PCR-as y fracciones del complemento C3 y C4 elevados), presentó una mayor mortalidad (9.3% vs 2.4%, $p < 0.001$) así como de la presentación de nuevos eventos coronarios (11.2% vs 3.5%, $p < 0.001$) y de rehospitalización (23% vs 4.3%, $p < 0.001$). (figura 5).

DISCUSIÓN.

La enfermedad arterial coronaria es una patología de alta incidencia en nuestro país,³ con una importancia que ha ido en incremento dada la alta prevalencia de factores de riesgo para enfermedad aterosclerosa, principalmente sobrepeso y diabetes mellitus, prevalencia que según las encuestas nacionales de salud se encuentra en ascenso progresivo.²

Dado que la enfermedad arterial coronaria tiene un impacto importante en la mortalidad general de nuestra población mexicana,³ es primordial para un tratamiento adecuado, estadificar adecuadamente e identificar los factores que indiquen mal pronóstico, esto con objeto de mejorar conductas de tratamiento, especialmente en pacientes considerados de riesgo alto y tratar de disminuir con esto el impacto en la mortalidad de esta enfermedad.

En nuestro estudio el grupo de enfermos se encontraba entre la sexta y la séptima década de la vida en su mayoría, que es una edad promedio aproximada similar a la encontrada en otros informes de la literatura que estudiaron la relación de PCR como marcador pronóstico en enfermedad aterosclerosa,^{21, 27, 30} incluyendo uno realizado en nuestro país; característicamente, en nuestra población estudiada existió un franco predominio de la población masculina, ya que esta representó el 80% del total de nuestra población estudiada, y aunque en la totalidad de los estudios sobre cardiopatía isquémica es franco el predominio del género masculino, por lo general, el promedio en el porcentaje de la población masculina en el grueso de los estudios es de alrededor del 60%,^{21,30} que es una cifra ligeramente menor al encontrado en nuestro estudio; aunque en un estudio realizado por Suleiman et al. El porcentaje del predominio de la población masculina fue muy similar a la nuestra, siendo esta del 79%.²⁷

En cuanto a los factores de riesgo predominante, los principales fueron los antecedentes de hipertensión y diabetes mellitus 2, ya prácticamente la mitad de la población contaban con dicho antecedente, nos llama la atención que en nuestra población las cifras de diabetes mellitus 2 fueron discretamente mayores a las informadas en otros estudios,^{21,27,30} mencionando que ninguno de estos estudios se realizó en población mexicana; existe un estudio realizado en nuestro país por Jerjes-Sánchez y cols.⁴⁷ que mostró una prevalencia de Diabetes mellitus muy similar a la encontrada en nuestro estudio por lo que consideramos que estas mayores cifras de diabetes mellitus 2 están en relación a la mayor prevalencia de tal patología en nuestro país. Los patrones univariados para predecir mortalidad revelaron que los pacientes hipotensos al momento de su ingreso hospitalario tienen un mayor riesgo, hallazgo que consideramos esperado ya que estos pacientes por lo general tienen una mayor extensión de daño miocárdico, o una enfermedad aterosclerosa de mayor cuantía; por otra parte, los pacientes que acudieron con hipertensión arterial al departamento de urgencias tuvieron también un mayor riesgo de muerte de acuerdo al análisis univariado, esto probablemente en relación a que este grupo de pacientes, si bien, por lo general cuentan con parámetros hemodinámicos que pudiéramos considerar adecuados, estos están mantenidos por la importante respuesta compensadora adrenérgica. Consideramos que en el presente estudio la escala de riesgo de TIMI se encuentra validada debido a que cuando el puntaje era de 3 o más, el riesgo de muerte fue dos veces mayor que los enfermos que presentaban puntaje de riesgo TIMI menor de 3. Aunado a estos datos con las características de la gran mayoría del grupo de la clase por Killip-Kimbal y con un puntaje de TIMI Risk, consideramos que nuestra población analizada en el presente trabajo según lo antes mencionado es de un riesgo bajo para eventos mayores combinados y mortalidad. Llama atención, que en el análisis univariado para predecir mortalidad, el factor más importante fue el antecedente de infarto del miocardio previo,

seguido del antecedente de diabetes mellitus, y de menor cuantía la hipertensión arterial y el género masculino. (tabla 3)

La cifra de mortalidad y la cifra de eventos cardiovasculares mayores adversos a 30 días esta ligeramente disminuida con respecto a los informado en otro estudios relacionando PCR y mortalidad a 30 días,²⁷ esto a pesar de que los enfermos analizados en nuestro estudio cubren todo el espectro de la enfermedad isquémica aguda, desde pacientes sin compromiso hemodinámico hasta el choque cardiogénico.

Los niveles séricos de C3 han demostrado ser un poderoso indicador de riesgo de infarto del miocardio en hombres ya que para sujetos con niveles séricos de C3 en tertil alto, el riesgo a 4 años se ha encontrado ser hasta 10 veces mayor.^{¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.}

Observamos que los enfermos que tuvieron un evento adverso cardiovascular mayor durante la evolución hospitalaria presentaban mayor nivel de la fracción 4 del complemento al momento del ingreso hospitalario en comparación con los que no presentaron un evento cardiovascular mayor. De igual forma los enfermos que presentaban elevación de la fracción C3 del complemento presentaron mayor eventos de eventos adversos cardiovasculares mayores, encontrando una diferencia estadísticamente significativa. Lo anterior esta de acuerdo con los estudio realizados por Palikhe et al. en el que concluye que el incremento de estos marcadores predice eventos cardiovasculares mayores.⁴²

Por otro lado, los enfermos que llegaron con mayor niveles séricos de PCR-as tuvieron mayores eventos cardiovascular mayores tanto a 30 días como en el seguimiento a 4 años, que aquellos que se presentaron con niveles bajos, esto concordando con los hallazgos de Suleiman et al. quien encontró una correlación positiva entre las cifras de PCR tomadas entre las 12 y 24 hrs de ingreso con la mortalidad y el desarrollo de

insuficiencia cardiaca, solo esto último no pudo ser reproducido en nuestro estudio,^{¡Error!}
No se encuentra el origen de la referencia. y que se encuentra en contra de lo informado por Zebrack y
cols. Que informaron que los niveles séricos de Proteína C reactiva no se encuentran
asociados con muerte o eventos coronarios recurrentes en pacientes con infarto agudo
del miocardio.⁴⁵

La mortalidad de acuerdo al patrón inflamatorio analizado estuvo mayormente elevada en
comparación con el grupo de sujetos que al momento del ingreso hospitalario tuvieron
menores niveles de PCR-as como de las fracciones del complemento C3 y C4, lo que
previamente esta señalado por otros autores.^{¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.,42}
hallazgos que concuerdan con los encontrados en el estudio GUSTO IV ACS donde se
observó que la tasa de mortalidad a 30 días aumentó de 2 a 6,3 por ciento a partir del
primer cuartil de PCR.

En el seguimiento a largo plazo de nuestro grupo de pacientes comparamos aquel grupo
que al momento del ingreso tenían elevado del patrón inflamatorio (PCR-as y fracciones
del complemento C3 y C4) contra el grupo de sujetos que presentaron niveles bajos de
PCR, observamos que los factores basales persistían como factores pronósticos en la
evolución clínica cardiovascular de estos pacientes de manera estadísticamente
significativa.

CONCLUSIONES

1. La actividad inflamatoria juega un papel preponderante en el contexto de los síndromes coronarios agudos con elevación del segmento ST y constituye un marcador importante de actividad de la misma.
2. La cardiopatía isquémica representa una patología de predominio francamente en el género masculino.
3. La prevalencia de diabetes mellitus 2 en población mexicana con cardiopatía isquémica es mayor que la encontrada en otros países.
4. Los niveles séricos de proteína C reactiva de alta sensibilidad, fracciones de complemento C3 y C4 elevados a su ingreso se relacionó positivamente con la presencia de eventos cardiovasculares mayores, tanto a 30 días, como en su seguimiento a 4 años.
5. Dado que elevaciones mínimas de proteína C reactiva tienen significancia estadística en cuanto a la posibilidad de presentar un evento adverso cardiovascular mayor se prefiere la PCR de alta sensibilidad para realizar la estratificación clínica.
6. Consideramos importante determinar además de los niveles séricos de proteína C reactiva de alta sensibilidad, las fracciones del complemento C3 y C4 como parte de la estratificación de riesgo durante la evaluación inicial en un síndrome coronario agudo ya que sus niveles séricos han demostrado estar relacionado positivamente con la posibilidad de presentar un evento adverso cardiovascular mayor.

REFERENCIAS.

1. Murray CJ, Lopez AD, et al. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1436-1442.
2. Encuesta Nacional de Salud, año 2000.
3. INEGI/Secretaría de Salud.Dirección General de Información en Salud.
4. Encuesta nacional de Salud, año 1993
5. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med.* 2006;355:763-778.
6. Jee SH, Sull JW, Park J, et al. Body-mass index and mortality in Korean men and women. *N Engl J Med.* 2006;355:779-787.
7. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, 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. *Circulation* 1995;92:1355-1374
8. Hackett D, Davies G, Maseri A, et al. Pre-existing coronary stenosis in patients with first myocardial infarction are not necessarily severe. *Eur Heart J* 1988;9:1317-23.
9. Davies MJ, et al. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis: the Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation* 1996; 94:2013-20.
10. Falk E, Shah PK, Fuster V, et al. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657- 71.

11. Buffon A, et al. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med* 2002 Jul 4;347(1):5-12
12. Roberts W, Moulton L, Law T, et al. Evaluation of nine automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. Part 2. *Clin Chem* 2001; 47:418.
13. Pearson T, Mensah G, Alexander R, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107:499
14. Bischoff R, Kastelein J, Levels J, et al. Activation of inflammation and coagulation after infusion of C-reactive protein in humans. *Circ Res* 2005; 96:714.
15. Schwedler S, Amann K, Wernicke K, et al. Native C-reactive protein increases whereas modified C-reactive protein reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation* 2005; 112:1016.
16. Clapp B, Hirschfield G, Storry C, et al. Inflammation and endothelial function: direct vascular effects of human C-reactive protein on nitric oxide bioavailability. *Circulation* 2005; 111:153.
17. Lagrand W, Niessen H, Wolbink G, et al. C-reactive protein colocalizes with complement in human hearts during acute myocardial infarction. *Circulation* 1997; 95:97.
18. Pepys M, Hirschfield G, Tennent G, et al. Targeting C-reactive protein for the treatment of cardiovascular disease. *Nature* 2006; 440:1217.

19. Pearson, TA, Mensah, GA, Alexander, RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107:499.
20. Arroyo-Espliguero R, Avanzas P, Cosin-Sales J, et al. C-reactive protein elevation and disease activity in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2004; 25:401
21. Sabatine MS, Morrow DA, Jablonski KA, et al. Prognostic significance of the Centers for Disease Control/American Heart Association high-sensitivity C-reactive protein cut points for cardiovascular and other outcomes in patients with stable coronary artery disease. *Circulation*. 2007 Mar 27;115(12):1528-36
22. Zouridakis E; et al Markers of inflammation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris. *Circulation* 2004 Sep 28;110(13):1747-53.
23. Berk, B, Weintraub, W, Alexander, W. Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 65:168,
24. Liuzzo, G, Biasucci, LM, Rebuffi, AG, et al. Plasma protein acute-phase response in unstable angina is not induced by ischemic injury. *Circulation* 1996; 94:2373.
25. Zebrack, JS, Muhlestein, JB, Horne, BD, Anderson, JL. 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.
26. Arroyo-Espliguero R; et al C-reactive protein elevation and disease activity in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2004 Mar;25(5):401-8.

27. Suleiman, et al. Admission C-reactive protein levels and 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction. *Am J Med* 2003; 115:695
28. Zebrack, JS, et al. Usefulness of high-sensitivity C-reactive protein in predicting long-term risk of death or acute myocardial infarction in patients with unstable or stable angina pectoris or acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002; 89:145.
29. Mega, JL, et al. B-type natriuretic peptide at presentation and prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: an ENTIRE-TIMI-23 substudy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:335.
30. Nikfardjam, M, et al. The association between C-reactive protein on admission and mortality in patients with acute myocardial infarction. *J Intern Med* 2000; 247:341.
31. Zebrack, JS, et al. Should C-reactive protein be measured routinely during acute myocardial infarction?. *Am J Med* 2003; 115:735
32. Jialal, I, Stein, D, Balis, D, et al. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation* 2001; 103:1933.
33. Ferro, D, Parrotto, S, Basili, S, et al. Simvastatin inhibits the monocyte expression of proinflammatory cytokines in patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:427.
34. Kleemann, R, Verschuren, L, de Rooij, BJ, et al. Evidence for anti-inflammatory activity of statins and PPAR alpha activators in human C-reactive protein transgenic mice in vivo and in cultured human hepatocytes in vitro. *Blood* 2004; 103:4188.

35. De Lemos, JA, Blazing, MA, Wiviott, SD, et al. Early intensive versus a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2004; 292:1307.
36. Wissler RW, Vesselinovitch D, Ko C. The effects of circulating immune complexes on atherosclerotic lesions in experimental animals and in younger and older humans. *Transplant Proc* 1989;21:3707– 3708.
37. Wissler RW. Update on the pathogenesis of atherosclerosis. *Am J Med* 1991;91(suppl):3S–9S.
38. A, Bozzoli C, Puddu G M et al. Association of serum C3 levels with the risk of myocardial infarction. *Am J Med* 1995; 98: 357–64.
39. Muscari A, Massarelli G, Bastagli L, Relationship of serum C3 to fasting insulin, risk factors and previous ischaemic events in middle-aged men *Eur Heart J* 2000; 21: 1081–1090.
40. Engström G, Hedblad B, et al. Complement C3 is a risk factor for the development of diabetes: a population-based cohort study. *Diabetes*. 2005 Feb;54(2):570-5.
41. Muscari A. Et al, relationship of serum c3 to fastin insulin, risk factors and previous ischaemic events in middle-age men. *Eur Heart J* 200;21:1081-1090.
42. Baldo A, Sniderman AD, St-Luce Set al. The adipsin-acylation stimulating protein system and regulation of intracellular triglycerides synthesis. *J Clin Invest* 1993; 92: 1543–7.
43. A, Bozzoli C, PudduGMet al. Association of serum C3 levels with the risk of myocardial infarction. *Am J Med* 1995; 98: 357–64.

44. Anil Palickhe, Juha Sinisalo, et al. Serum complement C3/C4 ratio, a novel marker for recurrent cardiovascular events. *Am J Card* 2007;99:890-895.
45. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11^a substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1460±5.
46. Zebrack JS, Anderson JL, Maycock CA, et al. Usefulness of high-sensitivity C-reactive protein in predicting long-term risk of death or acute myocardial infarction in patients with unstable or stable angina pectoris or acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2002;89:145–149.
47. Jerjes-Sánchez C, Comparan A, Ibarra M y cols. Marcadores hemostáticos y de inflamación en síndromes coronarios agudos y su asociación con eventos cardiovasculares adversos *Arch Cardiol Mex* 2006; 76: 366-375.

FIGURAS.

Fig 1. Pie de figura. Prevalencia de Diabetes mellitus 2 en la población mexicana, por grupo de edad y sexo, año 2000.

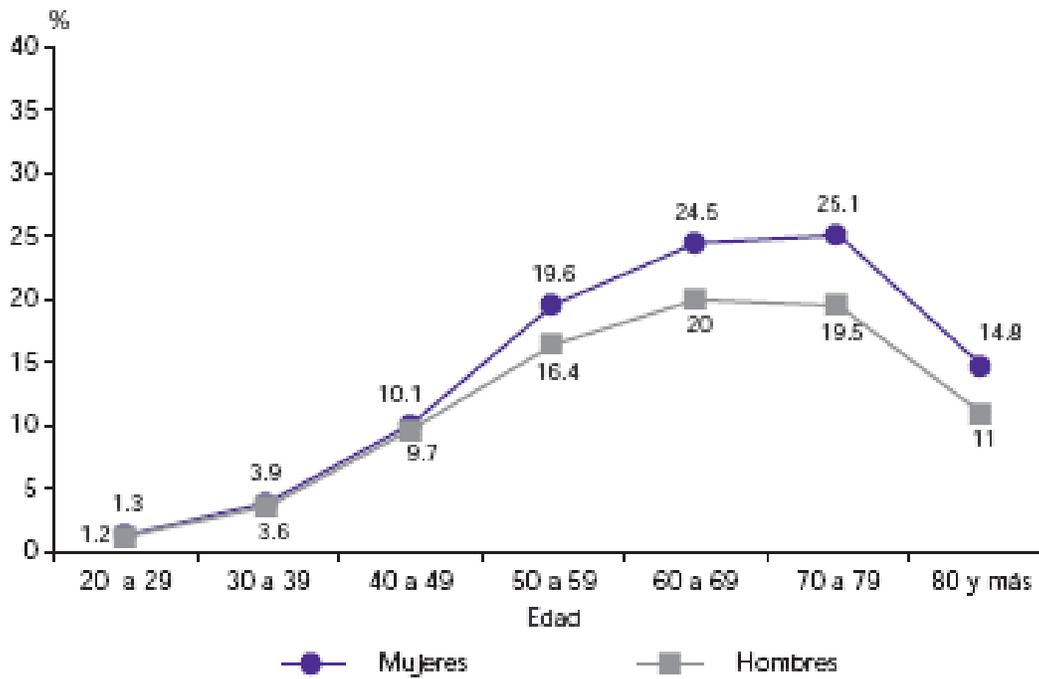


Figura 2. Niveles sérico de de PCR en mg/ml en 313 pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST y el pronóstico 4 años.

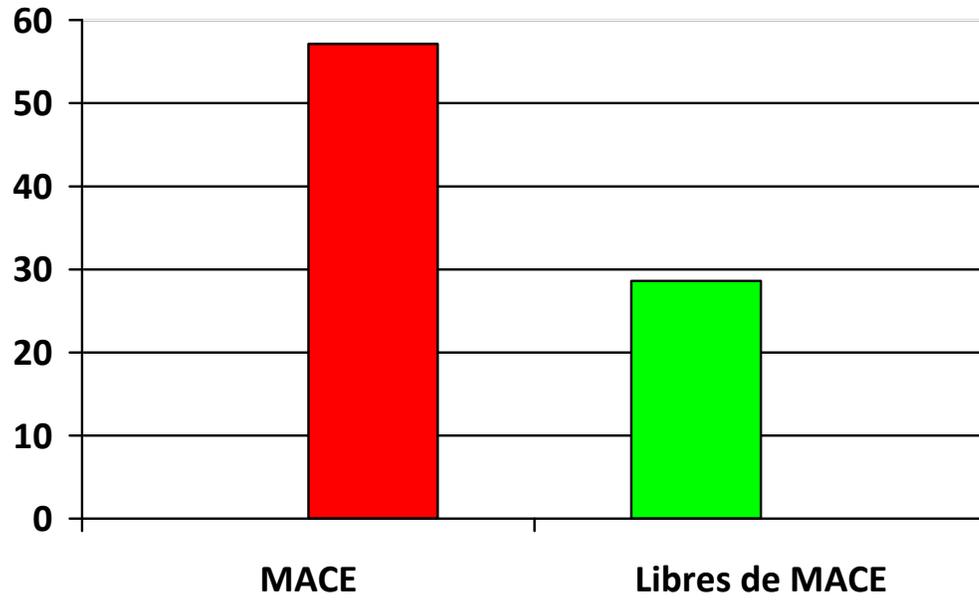


Figura 3. Niveles sérico de de C3 en $\mu\text{g/ml}$ en 313 pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST y el pronóstico 4 años.

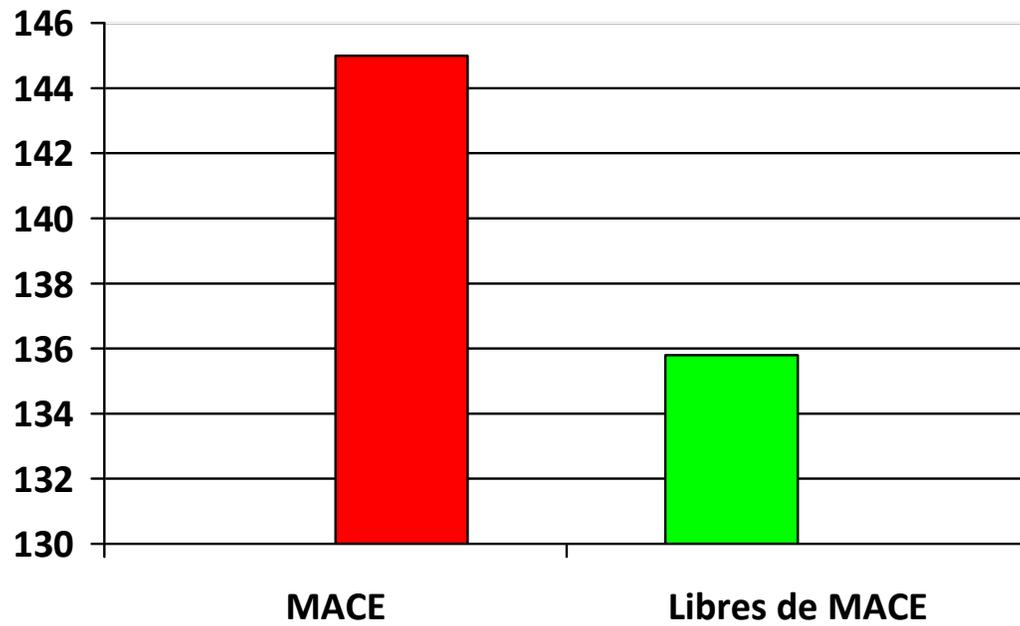


Figura 4. Niveles sérico de de C4 $\mu\text{g/ml}$ en 313 pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST y el pronóstico 4 años.

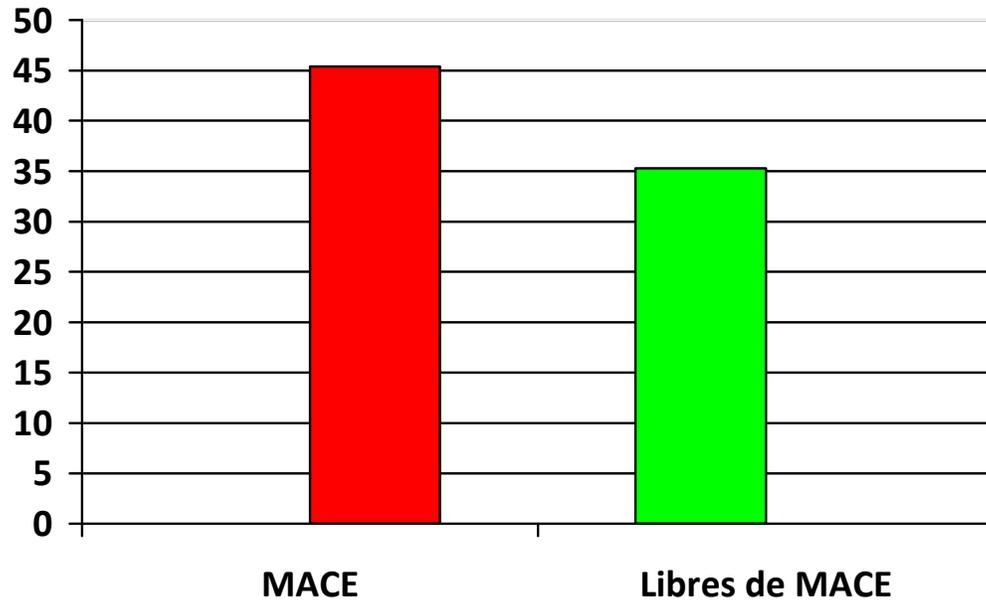
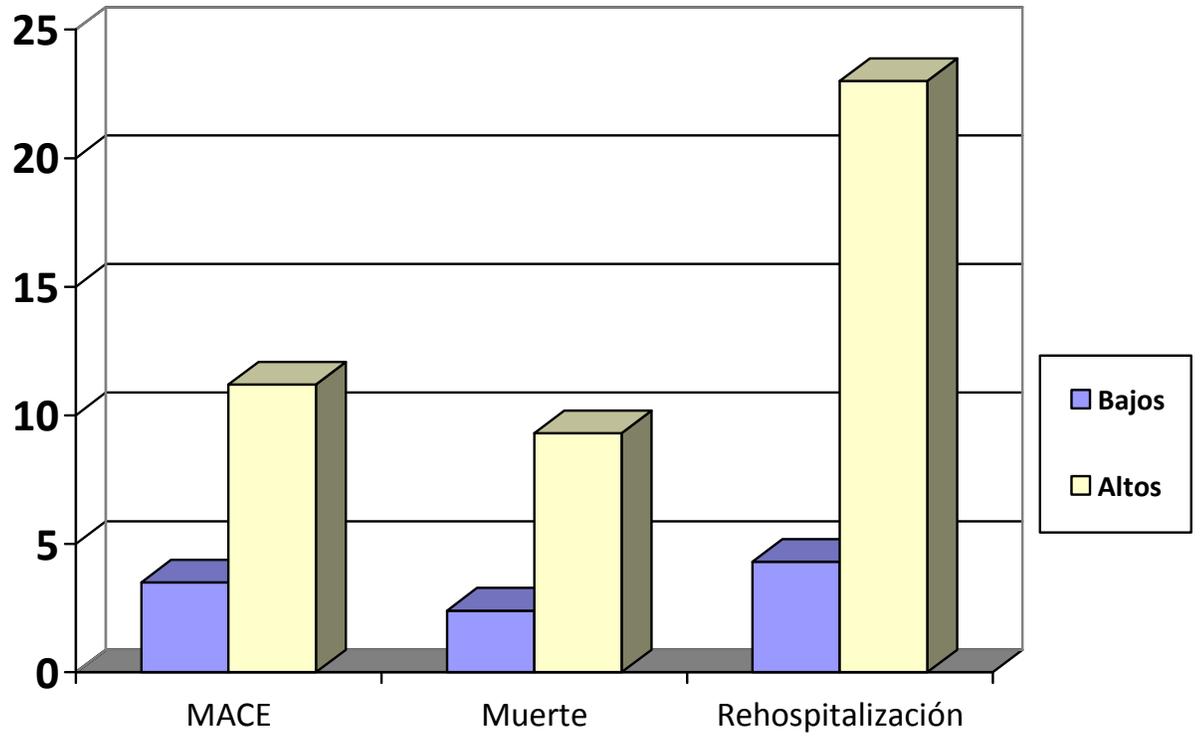


Figura 5. Patrón inflamatorio y su relación con el pronóstico a 4 años de 313 pacientes con infarto del miocardio con elevación del segmento ST.



TABLAS.

Tabla 1. Características generales de 313 pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST.

	N (%)
Edad	63 ± 13
Masculino	250 (80)
Hipertensión arterial	172 (55)
Diabetes Mellitus 2	131(42)
IM previo	38 (12)

Tabla 2. Relación de signos vitales y localización del infarto del miocardio en 313 pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST.

	N (%)
Localización anterior de IM	160 (51%)
Localizacion Inferior de IM	153 (49%)
Frecuencia cardiaca media	80 \pm 20.15
Presión arterial Sistólica	130 \pm 26.73
Presión arterial diastólica	80 \pm 16.51

Tabla 3. Distribución de la razón de momios para predecir mortalidad de acuerdo a los factores de riesgo al momento del ingreso al Instituto Nacional de Cardiología “Dr. Ignacio Chávez” en 313 pacientes.

	RM IC ₉₅
Edad	
Masculino	1.12 (1.03 – 1.26)
Hipertensión arterial	1.04 (1.01 – 1.06)
Diabetes Mellitus 2	1.39 (1.24 – 1.67)
IM previo	2.01 (1.93 – 2.23)

Tabla 4. Variables hemodinámicas y de clasificación relacionadas a mortalidad.

	RM IC ₉₅
Frecuencia cardiaca media	1.55 (1.42 – 1.67)
Hipotensión arterial	4.43 (4.28 – 4.56)
Hipertensión arterial	4.22 (4.05 – 4.65)
KK I	2.32 (1.99 – 2.96)
Riesgo TIMI < 3	3.11 (2.86 – 3.20)

Tabla 5. Distribución de la mortalidad global hospitalaria en 313 pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST en el Instituto Nacional de Cardiología “Dr. Ignacio Chávez”

	Frecuencia	Porcentaje
Muerto	17	5.4
Vivo	296	94.6
Total	313	100

Tabla 6. Distribución de los eventos mayores adversos en 313 pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST en el Instituto Nacional de Cardiología “Dr. Ignacio Chávez”

	Frecuencia	Porcentaje
MACE	36	11.6
Ausencia	277	88.4
Total	313	100

MACE: Muerte, necesidad de revascularización urgente, deterioro hemodinámico súbito, reinfarto