

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “IGNACIO CHAVEZ”

“LA CAPACIDAD ANTIOXIDANTE Y EL ESTRÉS OXIDATIVO EN PACIENTES CON
INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO. ESTUDIO OBSERVACIONAL EN PACIENTES
DIABÉTICOS Y NO DIABÉTICOS”

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA

PRESENTA:

DR. CARLOS ANTONIO LINARES KOLOFFON

DIRECTOR DE ENSEÑANZA
DR JOSÉ FERNANDO GUADALAJARA BOO

ASESOR DE TESIS:

DR GUSTAVO SETH PASTELÍN HERNÁNDEZ
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA



MEXICO, D.F.

JULIO 2013



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

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

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “IGNACIO CHAVEZ”

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA

TÍTULO:

**“LA CAPACIDAD ANTIOXIDANTE Y EL ESTRÉS OXIDATIVO EN PACIENTES CON
INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO. ESTUDIO OBSERVACIONAL EN PACIENTES
DIABÉTICOS Y NO DIABÉTICOS”**

PRESENTA:

**DR. CARLOS ANTONIO LINARES KOLOFFON
RESIDENTE DE CARDIOLOGIA**

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR JOSÉ FERNANDO GUADALAJARA BOO

ASESOR DE TESIS:

**DR GUSTAVO SETH PASTELÍN HERNÁNDEZ
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA**

ASESOR METODOLOGICO:

**DR. EDUARDO BUCIO RETA
MÉDICO ADSCRITO A LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA POSTQUIRÚRGICA**



MEXICO, D.F. JULIO 2013

DR. JOSÉ FERNANDO GUADALAJARA BOO
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHAVEZ"

DR. GUSTAVO SETH PASTELÍN HERNÁNDEZ
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHAVEZ"

DR CARLOS ANTONIO LINARES KOLOFFON
MEDICO RESIDENTE DE CARDIOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHAVEZ"

INDICE:**Página**

Agradecimientos.....	5
Resumen.....	6
Abreviaturas.....	8
1- Introducción y Antecedentes.....	9
2- Planteamiento del problema.....	23
3- Justificación.....	24
4- Pregunta de investigación.....	25
5- Hipótesis.....	25
6- Objetivo.....	26
7- Metodología.....	27
8- Análisis estadístico.....	31
9- Resultados.....	32
10-Discusión y Conclusiones.....	43
11-Bibliografía.....	46

Agradecimientos:

El tiempo pasó más rápido de lo esperado, una de las primeras enseñanzas en la Universidad, fue aquella que se refería a la gratitud. Años más tarde comprendo que este sentimiento se forma a partir de: generosidad, paciencia, tolerancia y educación; pero también del sentido común y del sentido de corresponsabilidad.

Siempre mi gratitud para con:

Mis padres quienes me enseñaron la incondicionalidad y la generosidad en el camino de la vida.

Mi esposa, quien me enseñó la luz de la felicidad que tanto busque y no encontré hasta que la señaló enfrente de mí.

Mi hermana por su apoyo y fortaleza a pesar de que el oleaje suba y el temporal arrecie.

Mis suegros por su sabiduría tan especial.

Mis maestros por ser un ejemplo de paciencia, y generosidad. Nunca pensé encontrar personas como el Dr. Jorge Castro, la Dra. Becker, la Dra. Dulce María D'Ector, Dr. Erasmo de la Peña, Dr. González Camid, Dr. Jerjes, cada uno en sus diferentes vocaciones, siempre han trabajado con entrega.

Al Dr. Gustavo Pastelín, y a los miembros del Laboratorio de analítica del Departamento de Farmacología "Dr. Rafael Méndez" del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chavez".

Dr. Eduardo Bucio y Dr. Leonardo del Valle Mondragón que sin su ayuda no hubiera sido posible la realización de este trabajo.

A la Dra. Nidia Avila por permitirme leer su trabajo.

Roberto Mendoza quien colaboró tenazmente en este trabajo y quien logrará grandes cosas en el futuro.

Todos mis colegas en las buenas y en las malas.

Todas las enfermeras del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chavez", por su profesionalismo y vocación.

Resumen:

Introducción: Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en nuestro país. Su evolución natural produce mortalidad y discapacidad en la población de edad productiva. La presentación de un síndrome coronario agudo en su categoría de infarto del miocardio es la culminación de un proceso patológico que inicia con la disfunción del endotelio de las arterias coronarias y finaliza con un fenómeno de trombosis y oclusión de estas mismas. Cuando son diagnosticados a tiempo el potencial daño al órgano puede ser debidamente acotado y la disfuncionalidad miocárdica revertida. El estudio de la función endotelial en su estado fisiológico y patológico se realiza a través de marcadores subrogados como el óxido nítrico (**NO**), la capacidad antioxidante (**CAT**) y el malondialdehído(**MDA**), sustancias que dan cuenta del estado de equilibrio en que se encuentra dicha función lo que se conoce como estrés oxidativo. La diabetes mellitus se considera factor de riesgo cardiovascular y se asocia con la aceleración del proceso de aterosclerosis. En México la prevalencia de diabetes mellitus en pacientes con infarto del miocardio es casi el doble de lo reportado a nivel mundial, lo que otorga un panorama futuro de enfermedad crónica y discapacidad. **Objetivo del estudio:** El objetivo de este estudio fue describir y analizar las características clínicas, angiográficas, y del comportamiento de los marcadores subrogados de función endotelial: capacidad antioxidante total, óxido nítrico y malondialdehído, en pacientes diabéticos y no diabéticos con diagnóstico de infarto agudo del miocardio. **Métodos:** Se estudió una cohorte de 16 pacientes con diagnóstico de infarto agudo del miocardio, que se dividió en 2 grupos: diabéticos y no diabéticos. A su ingreso se midieron los diferentes marcadores de función oxidativa, bioquímicos, angiográficos, clínicos y se compararon los resultados entre ambos grupos. A los 6 meses de su egreso se describieron los cardiovasculares finales en cada grupo tales como muerte, insuficiencia cardíaca, reingreso, nuevo evento isquémico coronario y complicaciones mecánicas y de la conducción.

Resultados: En promedio la capacidad antioxidante fue de menor magnitud en el grupo de pacientes diabéticos en comparación con el grupo de pacientes no diabéticos: CAT promedio: 217 mmoles/L (diabéticos) vs CAT promedio 366.46 mmoles/L (No diabéticos). La combinación de eventos cardiovasculares finales comparada con la respuesta por grupo de pacientes fue significativa.

Conclusiones: se observó que durante el síndrome coronario agudo ambos grupos montan una respuesta antioxidante mayor a los valores de referencia ante tal estímulo; se encontró que el grupo de pacientes con diabetes mellitus posee una respuesta antioxidante de menor magnitud en comparación con el grupo de pacientes no diabéticos. Se observa que la producción de MDA es mayor en el grupo de diabéticos, lo que indica que en este grupo existe un proceso oxidativo y de formación de ROS de mayor envergadura que en el grupo de pacientes no diabéticos. Todo esto sugiere la existencia de una relación causal entre la disfunción endotelial y una mayor severidad en la enfermedad coronaria y los eventos cardiovasculares finales en los pacientes diabéticos. Lo que permitirá la elaboración de hipótesis y métodos de detección temprana de disfunción endotelial en pacientes susceptibles a ella.

Abreviaturas:

SICA: Síndrome isquémicocoronario agudo

IAMCEST: Infarto agudo al miocardio CON elevación del segmento ST

IAMSEST: Infarto agudo al miocardio SIN elevación del segmento ST

EDHF: Factor hiperpolarizante derivado del endotelio

eNOS: Sintasa del óxido nítrico

BH4: Tetrahidrobiopterina

NFKB: Factor nuclear kappa-B

ROS: Especies reactivas de oxígeno

CAT: Capacidad antioxidante total

MDA: Malondialdehído

ApoB: apoproteína B

Óxido nítrico: ON

oxLDL: Lipoproteínas de baja densidad oxidadas

AGEs: Productos finales avanzados de la glucosilación

RAGE: Receptores de superficie para AGEs

PKC: Proteínas cinasas

PDGF: Factor derivado de plaquetas

TROP: Troponina I

FEVI: Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo

1. Introducción y Antecedentes

LA CAPACIDAD ANTIOXIDANTE Y EL ESTRÉS OXIDATIVO EN PACIENTES CON INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO. ESTUDIO OBSERVACIONAL EN PACIENTES DIABÉTICOS Y NO DIABÉTICOS.

1.1 Factores de riesgo cardiovascular y epidemiología de los síndromes coronarios agudos en México.

Las enfermedades del corazón son la primer causa de muerte en México en donde de todo el conjunto de ellas el 11% de los decesos correspondió a padecimientos isquémicos de los que se ha calculado una prevalencia anual de 300 000 casos.¹

La aterosclerosis es un proceso multifactorial; diferentes factores de riesgo cardiovascular como: la hipertensión arterial (estado de resistencia a la insulina)², tabaquismo, dislipidemia, sobrepeso y obesidad, sumados a la susceptibilidad genética individual implicada en este proceso conforman la base para el desarrollo de la disfunción endotelial vista como la fase inicial del proceso ateroscleroso, en un continuo que finaliza con el desarrollo de la placa y la subsecuente erosión de esta y el desarrollo de trombosis lo que da lugar al infarto agudo del miocardio, término que se utiliza cuando existe la evidencia de necrosis miocárdica en un contexto clínico de importante disminución del flujo coronario (isquemia)³, la que puede manifestarse con cambios electrocardiográficos relacionados a la oclusión coronaria de manera total (elevación del segmento ST) o subtotal (sin elevación del segmento ST) con la consiguiente lesión miocárdica a nivel epicárdico o subepicárdico. La mortalidad reportada por la Secretaria de Salud es del 7.85% en los pacientes con infarto agudo del miocardio. El acceso a tratamiento de reperfusión (farmacológico o invasivo) aún es reducido.¹

En el país la esperanza de vida es del 73.1 años para hombres y de 77.8 años para mujeres, con un promedio de 75.4 años. Lo cual muestra la tendencia poblacional al envejecimiento y por tanto al aumento de enfermedades crónicas.¹

Es importante destacar que el grupo de edad que comprende de los 25 a 55 años posee gran parte de los factores de riesgo cardiovascular de la siguiente manera: diabetes 19.2%, hipertensión 30.8%, hipercolesterolemia 26.5%. El sobrepeso y la obesidad afectan al 70% de la población, y esta es más frecuente en mujeres en el grupo de edad que va entre los 30 y 60 años.

Se ha reportado que la prevalencia de síndrome metabólico (en una muestra de 854 pacientes mexicanos) fue de 68.7%, lo que arrojó datos interesantes en cuanto al género y edad, la cual era más elevada en mujeres y personas mayores de 45 años, en el contexto de que la resistencia a la insulina por si misma promueve la aterogénesis en ausencia de hiperglucemia debido a que incrementa la liberación de ácidos grasos libres (contenidos en los triglicéridos), lo que permite la oxidación de estos ácidos en las células endoteliales.¹

En los Estados Unidos de América el 30% de los pacientes hospitalizados por infarto agudo del miocardio son diabéticos y el 35% poseen resistencia a la insulina. Como parte de las complicaciones vasculares secundarias a la diabetes, el 60% de las amputaciones no traumáticas corresponden a este grupo.⁴

Al comparar los diferentes estudios observacionales de síndrome coronario agudo, destaca la alta prevalencia de diabetes en los pacientes mexicanos que presentaron Síndrome Isquémico coronario agudo (**SICA**), la cual según lo indican los registros nacionales (RENASICA II y RENASCA: Registro Nacional de Síndrome isquémico Coronario Agudo) es del 44% en comparación con el registro GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) que es un

estudio observacional multicéntrico y multinacional el cual reportó una prevalencia porcentual de diabetes del 21%.¹

La población mexicana se encuentra en una transición epidemiológica que en un futuro podría tener un matiz importante de género, que a pesar del avance en las diferentes modalidades terapéuticas existentes, se enfrenta a una epidemia de sobrepeso y diabetes en pacientes de edad productiva con miras a un futuro de longevidad, enfermedad crónica y discapacidad.

La causa de tan alarmantes cifras no es motivo de este estudio y deberán revisarse en otro tipo de estudios.

1.2 Integridad y función endotelial.

La integridad del sistema vascular se mantiene a través del endotelio, el cuál es un órgano activo que controla la relajación y contracción vascular (modulación), la fibrinólisis y adhesión plaquetaria por medio de la interacción entre la producción de factores vasodilatadores tales como el óxido nítrico, prostaciclina, factor hiperpolarizante derivado del endotelio (**EDHF**) y los diferentes factores vasoconstrictores como la endotelina-1.^{5,6}

1.2.1 Óxido nítrico.

La producción del óxido nítrico ocurre en los estados basales normales y puede ser estimulada por diversas sustancias y condiciones como la exposición a acetilcolina (**ACh**), trombina, productos de la agregación plaquetaria (serotonina y ADP) y el flujo sanguíneo.⁶

El óxido nítrico se produce a partir de la estimulación de los receptores agonistas de la célula endotelial por sustancias como la acetilcolina, histamina o serotonina, en donde se cataliza la formación de óxido nítrico a partir de la L-arginina. Dicha producción requiere de diferentes enzimas entre ellas la sintasa del óxido nítrico (**eNOS**) la cual depende para su formación de un cofactor: la tetrahidrobiopterina(**BH4**). Ya formado del óxido nítrico inicia su función relajante del músculo liso a través de la activación de la guanilil-ciclase(**G-cyclase**) y la posterior formación del cGMP.^{5,6}

1.2.2 Disfunción endotelial.

La disfunción endotelial se presenta cuando la disposición de óxido nítrico se encuentra disminuida; esta disminución en su disponibilidad puede ser secundaria a un daño químico, físico o mecánico al endotelio, lo cual tiene como resultado la activación de el factor nuclear kappa-B (**NFKB**) el cual se encuentra unido al óxido nítrico en situaciones de normalidad.

El NFKB es un mediador de la expresión genética de la inflamación, por tanto su forma activada (no unida al óxido nítrico) incrementa los niveles de moléculas de adhesión lo cual promueve condiciones proliferativas, pro inflamatorias y pro coagulantes que facilitan el daño vascular con lo que se inicia el proceso de aterogénesis.⁵

Ya establecida la disfunción, el endotelio se encuentra en un estado crónico inflamatorio, por lo que se expresan moléculas de adhesión, lo que permite la adherencia de leucocitos a la pared vascular a través de selectina(**ICAM-1 y VCAM-1**), las cuales facilitan la adhesión leucocitaria a la pared vascular, y la penetración de estas células a la íntima, con lo que se limitan las acciones moduladoras del endotelio. Por tanto la disfunción endotelial es un predictor de enfermedad aterosclerótica temprana.

1.2.3 Efecto paradójico vasoconstrictor en la disfunción endotelial.

En personas sanas la administración intracoronaria de acetilcolina (**ACh**) produce vasodilatación a través de la producción de óxido nítrico, sin embargo en condiciones de enfermedad y disfunción endotelial (ej. aterosclerosis), la administración intracoronaria de ACh produce un efecto paradójico de vaso constricción lo cual refleja la capacidad disminuida de la producción de óxido nítrico en estados de enfermedad vascular.⁶

1.2.4 Estrés oxidativo y capacidad antioxidante total.

La vida en un ambiente aeróbico requiere de la producción de especies reactivas de oxígeno (**ROS**) por la mitocondria; dichos compuestos bioquímicos participan en una serie de vías de señalización celular y regulación del metabolismo necesarias para la vida, sin embargo por su naturaleza oxidante producen daño celular.

La pérdida del equilibrio entre la proporción de reactivas de oxígeno (ROS) y la actividad antioxidante da como resultado un estado de estrés oxidativo.^{7,8,9}

Este equilibrio está conformado por un sistema amortiguador antioxidante, el cual puede ser evaluado a través de la **capacidad antioxidante total (CAT)**, la cual ofrece un boceto de cómo se encuentra el conjunto de la respuesta antioxidante. Las técnicas desarrolladas para medir la capacidad antioxidante total de las muestras biológicas se basan en comprobar cómo un agente oxidante induce daño oxidativo a un sustrato oxidable, daño que es inhibido o reducido en presencia de un antioxidante. Esta inhibición es proporcional a la actividad antioxidante del compuesto o la mezcla.^{10,12}

En condiciones patológicas las ROS y el óxido nítrico reaccionan para generar especies tóxicas de nitrógeno, particularmente el di-nitrógeno trióxido y peroxinitrilo(**ONOO-**) que producen daño significativo a los componentes celulares (proteínas, membranas, ácido nucleicos) lo cual da lugar a alteraciones cromosómicas, nitrogenación de las proteínas y peroxidación de los lípidos.⁸

El estrés oxidativo se puede conocer a través de la cuantificación de malondialdehído(**MDA**) que es el producto de la descomposición por oxidación de los ácidos grasos, que junto al 4 hidroxinonenal forman enlaces covalentes con los residuos de lisina de la apoproteína B (**apoB**) dando lugar a una apoB modificada que posee propiedades inmunológicas.⁸

La oxidación del cofactor tetrahidrobiopterina (BH4) para la formación de eNOs, a su forma bihidrobiopterina(**BH2**) se asocia a la disminución del óxido nítrico lo cual da lugar a un incremento en el estrés oxidativo y disfunción endotelial.⁵

Ante la evidencia clínica o de laboratorio de daño endotelial, el incremento de la capacidad antioxidante total (**CAT**) indica la presencia de estrés oxidativo y una respuesta antioxidante del organismo, lo que implica un sobregasto de antioxidantes así como la necesidad de una intervención terapéutica.¹¹

Por otro lado durante un evento isquémico y de daño celular la reducción de la capacidad antioxidante total indica la disminución en la generación de antioxidantes o un insulto oxidativo de tal magnitud que supera la capacidad antioxidante.^{12,13}

1.3 Enfermedad coronaria, lípidos y estrés oxidativo.

El efecto de las especies reactivas de oxígeno (ROS) sobre los lípidos, el ácido desoxirribonucleico (**DNA**) y proteínas se controla a través de antioxidantes exógenos como las

vitaminas E, C, compuestos fenólicos y antioxidantes endógenos como la superóxidodismutasa y glutatión peroxidasa.¹⁴

La oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (**oxLDL**) es un punto clave en el desarrollo de la aterosclerosis.

Ante tal insulto oxidativo el sistema inmune produce anticuerpos contra oxLDL(**OLAB**), que se encargan de neutralizar y remover dichos compuestos oxidados, lo que refleja el grado de modificación oxidativa de la LDL, por lo que se consideran predictores de la progresión de aterosclerosis carotídea y la ocurrencia de infarto agudo del miocardio.⁸

La modificación oxidativa de las **LDL** por radicales libres tiene como resultado efectos negativos en el funcionamiento vascular tales como la apoptosis endotelial, incremento de la proliferación celular de músculo liso y la síntesis de moléculas proinflamatorias.⁹

Altos niveles de **oxLDL** se encuentran en pacientes con síndrome isquémico coronario agudo y en receptores de trasplante cardíaco lo cual traduce una importante disfunción endotelial mediada en parte por el sistema inmune.

El estrés oxidativo se mantiene alto en pacientes con enfermedad coronaria estable a pesar de llevar tratamiento médico.⁸

Niveles elevados de lipoproteínas de muy baja densidad (**VLDL**) se correlacionan con tasas de aterosclerosis acelerada; lo que indica que el depósito en exceso de colesterol en las arterias coronarias contribuye al estrechamiento y oclusión vascular. El papel de los triglicéridos (**TG**) en la enfermedad coronaria reside en su asociación con los remanentes de colesterol que son

incorporadas directamente por los macrófagos lo que contribuye a un estado aterotrombótico.⁸ En tanto que el papel fundamental de las lipoproteínas de alta densidad (**HDL**) es poseer actividad antioxidante y por consiguiente protectora.^{8,9,14}

1.4 Diabetes y estrés oxidativo.

En los pacientes diabéticos la principal causa de muerte es la enfermedad cardiovascular. Para cualquier grado de isquemia miocárdica los pacientes diabéticos se encuentran en un riesgo considerablemente alto de mortalidad cardíaca con respecto a aquellos pacientes que no padecen la enfermedad; esto se encuentra relacionado en gran parte a la disfunción vascular coronaria que precede a la aterosclerosis.^{4,15}

El conocimiento temprano de la disfunción vascular coronaria es una herramienta que identifica a los pacientes de alto riesgo que no son detectados por los métodos actuales de estratificación. Por tanto como resultado de dichos antecedentes la diabetes se considera como un equivalente de enfermedad coronaria.¹⁶

Las complicaciones microvasculares y macrovasculares de la diabetes se encuentran descritas ampliamente y su relación con la enfermedad aterosclerótica se ha demostrado en estudios observacionales.¹⁶ Entre ellos los destacan los que han medido el grado de severidad de la retinopatía diabética y su correlación directa con el grado de enfermedad coronaria medida por métodos invasivos y no invasivos de imagen.¹⁷

Las personas que padecen diabetes además de poseer un gran riesgo aterogénico⁴, frecuentemente presentan comorbilidades asociadas tales como: obesidad, niveles bajos de HDL, hipertrigliceridemia, niveles altos de LDL, hipertensión arterial sistémica, un estado

procoagulante⁵, así como un permanente estado pro-inflamatorio, con el consecuente incremento del estrés oxidativo y una gran cantidad de productos finales de avanzados de la glucosilación(**AGEs**).¹⁸

A nivel vascular las placas ateroscleróticas en los pacientes diabéticos poseen un gran contenido de lípidos y una mayor infiltración de macrófagos, lo que incrementa el riesgo de ruptura y trombosis (inestabilidad).

El proceso aterosclerótico es más difuso en los diabéticos en donde los territorios vasculares afectados son más dispersos, lo cual incrementa que estos paciente presenten con mayor frecuencia enfermedad coronaria de múltiples vasos. Lo que representa un reto para las diversas estrategias de revascularización coronaria.⁴

En el paciente diabético con isquemia miocárdica, la generación de nuevos vasos coronarios colaterales se encuentra impedida lo cual resulta en el retraso de la cicatrización, tal como se observa en el pie diabético.^{4,17}

El estrés oxidativo es fundamental en el desarrollo de complicaciones vasculares. Las anormalidades metabólicas de la diabetes causan una sobreproducción superóxido en las mitocondrias de células endoteliales tanto a nivel vascular como miocárdico. Esta producción incrementada de superóxido a través de la activación de 5 diferentes vías fisiopatológicas da como resultado las complicaciones a nivel micro-macrovascular, así como las propias del miocardio en dicha enfermedad.¹⁵

1.4.1 Mecanismos de daño al endotelio mediados por la hiperglucemia

Se han descrito 5 mecanismos⁴ a través de los cuales la hiperglucemia produce daño a la célula endotelial: 1) Incremento del flujo de glucosa a través de la vía del polyol. 2) Incremento de la formación intracelular de productos finales avanzados de la glucosilación (**AGEs**). 3) Incremento de la expresión de los receptores para los AGEs. 4) Activación de las isoformas de proteincinasa C (**PKC**). 5) Sobreactividad de la vía de la hexosamina.

Estos 5 mecanismos de daño endotelial tienen la característica de ser activados por 1 solo evento: la sobreproducción mitocondrial de especies reactivas de oxígeno (ROS).^{4,18}

Las complicaciones microvasculares producidas por una exposición prolongada a niveles altos de glucosa son determinadas por las características genéticas de cada individuo y por factores independientes que aceleran el daño endotelial como la hipertensión y la dislipidemia. Sin embargo se ha observado la selectividad de la hiperglucemia en el daño celular endotelial, lo cual refleja la falla de dichas células para disminuir la captura de glucosa cuando esta se encuentra elevada en el espacio extracelular, en donde no se observa un cambio significativo en la tasa de transporte de la glucosa cuando la concentración de glucosa es elevada, lo que resulta en hiperglucemia intracelular.

1.4.1.1. Vía del polyol.

En la vía del polyol, la glucosa a través de la catalización por la aldosa reductasa se convierte en sorbitol, cuando este último es oxidado a fructosa por acción de la enzima sorbitol deshidrogenasa (**SDH**) utilizando el **NAD+** como cofactor. La aldosa reductasa se encuentra en tejido nervioso, retina, glomérulo y endotelio. En estos tejidos la toma de glucosa celular es

mediada por canales GLUT independientes de insulina, lo cual se traduce en que el estado hiperglucémico mantendrá concentraciones altas de glucosa.

Existe un incremento de stress redox causado por el consumo del NADPH el cual es un cofactor necesario para la producción de glutatión reducido que actúa como un antioxidante. Así mismo la sobreexpresión de aldosa reductasa incrementa la aterosclerosis y reduce la expresión de genes que regulan la regeneración de glutatión.

La restauración de los niveles de óxido nítrico en animales diabéticos incrementa el glutatión celular e inhibe la actividad de la aldosa reductasa lo cual previene la acumulación de sorbitol.⁴

1.4.1.2. Daño mediado por el sistema AGES-RAGE.

Los productos finales avanzados de la glucosilación (**AGES**) se forman por la reacción no enzimática de glucosa y la oxidación de proteínas, ácidos nucleicos y ácidos grasos en las células endoteliales particularmente en el corazón.¹⁸

En condiciones normales los AGES se encargan de modular múltiples funciones a nivel tisular y celular a través de los receptores de superficie para AGES (**RAGE**). Su producción y acumulación es considerada un biomarcador de senescencia y se conoce su correlación con la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.

Su sobreproducción y acumulación se ha descrito en la diabetes mellitus así como durante el envejecimiento, la enfermedad renal y la inflamación crónica. Por tanto existe una asociación entre la cantidad de AGES y las complicaciones macro y microvasculares de la diabetes, contribuyendo al desarrollo acelerado de la aterosclerosis y la severidad de la enfermedad coronaria, a través de efectos deletéreos en la vasculatura al unirse a través de sus receptores

(RAGE) localizados en las células endoteliales, músculo liso y monocitos, induciendo una respuesta que desencadena una reacción inflamatoria, aterogénesis y vasoconstricción lo cual da lugar a disfunción coronaria, aterosclerosis y trombosis. Así mismo poseen un efecto directo sobre el miocardio independiente de sus acciones vasculares en parte por una vía de cruzamiento con las proteínas cardíacas extracelulares mediadas por RAGE localizados en el miocardio, lo cual apoya la asociación entre estos y la disfunción sistólica y diastólica característica de la miocardiopatía diabética.

Dichos compuestos alteran la estructura de las LDL previniendo su aclaramiento de la sangre, lo cual las hace más disponibles para su oxidación e internalización por las células endoteliales y los monocitos, lo cual da lugar a la formación de células espumosas las cuales contribuyen a la patogénesis de la aterosclerosis.^{4,18}

Cabe mencionar que la estimulación del RAGE induce la formación de ROS, los cuales activan el Factor nuclear Kappa-Beta (**NKFB**), con la consiguiente expresión de moléculas de adhesión y activación de una respuesta inflamatoria, lo cual se conoce como el eje RAGE-NFKB.¹⁸

1.4.1.3. Daño por PKC, apoptosis y vía de la hexosamina.

Las proteínas cinasas(**PKC**) son una familia de enzimas que fosforilan diferentes compuestos. Su actividad es dependiente de Ca^{+2} y fosfatidilserina lo cual se incrementa con el diacylglicerol(**DAG**). Su activación de manera persistente se da a partir de la interacción entre los AGEs y su receptor (RAGE) lo que da como resultado la síntesis de DAG a partir de la glucosa. La hiperglucemia activa directamente las isoformas Beta y delta de la PKC dando lugar a una cascada de activación que finalmente produce la desfosforilación del receptor B del

factor derivado de plaquetas (**PDGF**) y la disminución en su señalización lo que resulta en apoptosis de los pericitos.

Esta misma vía puede ser activada por la oxidación de los ácidos grasos en células del endotelio arterial y miocárdico en pacientes con resistencia a la insulina, lo que contribuye por igual al desarrollo de aterosclerosis como de cardiomiopatía diabética.⁴

La sobreactividad de la PKC se encuentra implicada en la disminución de la síntesis de óxido nítrico en el músculo liso y en la inhibición de la expresión de la eNOS. Su activación por la hiperglucemia induce la expresión génica que permite la expresión de la permeabilidad vascular, así como la acumulación de matriz proteínica a nivel microvascular a través de la inducción en la expresión del factor de crecimiento transformador-Beta₁ (**TGF-B₁**), fibronectina y colágeno tipo IV. Por último la activación de la PKC está implicada en la sobreexpresión del inhibidor de la fibrinólisis, inhibidor del activador del plasminógeno(**PAI-1**) y en la activación del NFKB.

En cuanto a la vía de daño endotelial a través de incremento del flujo de hexosamina⁴, se menciona que se debe al incremento del flujo de la fructosa 6 fosfato lo cual incrementa la transcripción de TGF- α , TGF-B₁ y PAI-1 con el consecuente daño endotelial y miocárdico.

Esta vía se encuentra implicada en el ciclo del Ca dentro del miocardiocito al reducir la actividad de la SERCA 2a.

1.5. Factores comunes, memoria hiperglucémica y otras vías no glucémicas de daño oxidativo.

En conclusión la hiperglucemia afecta de manera selectiva las células endoteliales y del miocardio, las diferentes vías analizadas poseen como detonador común la sobreproducción de las especies reactivas de oxígeno (ROS). Es importante mencionar la actividad de los AGEs, los cuales son indicadores de envejecimiento natural encontrándose implicados en la apoptosis y que en los estados hiperglucémicos se encuentran con un alza importante en su producción.¹⁸

A pesar del conocimiento generado, los pacientes se enfrentan al fenómeno de memoria hiperglucémica en donde a pesar de corregir todas las vías nocivas anteriormente tratadas, aún el daño endotelial es persistente, lo cual da lugar a diferentes hipótesis las cuales involucran no únicamente a la hiperglucemia como factor detonante de la sobreproducción de ROS, si no también a otras vías relacionadas al sistema renina angiotensina aldosterona **(RAS)**¹⁹ lo cual puede dar una explicación más completa de estos mecanismos fisiopatológicos con la finalidad de alcanzar nuevos objetivos terapéuticos.

2. Planteamiento del problema

En México existe una gran cantidad de pacientes diabéticos con enfermedad cardiovascular isquémica. La disfunción endotelial, a partir del desequilibrio entre los diferentes productos oxidantes y las moléculas antioxidantes necesarios para el correcto funcionamiento metabólico celular dan como resultado un estado de estrés oxidativo lo que da pie a las fases más tempranas de la aterosclerosis, la cual se encuentra acelerada en los estados hiperglucémicos. El desconocimiento de la capacidad de respuesta antioxidante, ante un insulto oxidativo severo y crónico como en los pacientes diabéticos puede llevar a la larga importantes connotaciones funcionales, de morbilidad y discapacidad.

3. Justificación

Actualmente se cuenta con métodos de análisis bioquímico que permiten conocer por medio de diferentes marcadores el estrés oxidativo y por tanto deducir como se encuentra la respuesta antioxidante de los enfermos y de manera indirecta conocer el estado de la función endotelial.

El conocimiento y comportamiento de los diferentes marcadores de la función endotelial es necesario para determinar el grado de afectación vascular en los diferentes grupos de pacientes y clasificar que grupo se encuentra con enfermedad cardiovascular más temprana, severa y por tanto incapacitante.

Lo que dará lugar a protocolos diagnósticos y terapéuticos más integrales, seguros y con mejor costo-beneficio.

4. Pregunta de investigación

¿La capacidad de montar una adecuada respuesta antioxidante en el paciente diabético con infarto agudo del miocardio es igual a la de un paciente no diabético que se presenta con infarto agudo del miocardio?

5. Hipótesis

Hipótesis nula: La respuesta antioxidante y el estrés oxidativo en pacientes con diabetes mellitus que se presentan con infarto del miocardio son diferentes a los obtenidos en pacientes no diabéticos con infarto agudo del miocardio.

Hipótesis alterna: La respuesta antioxidante y el estrés oxidativo en pacientes con diabetes mellitus que se presentan con infarto del miocardio son iguales a los obtenidos en pacientes no diabéticos con infarto agudo del miocardio.

6. Objetivo

Describir y analizar las características clínicas, angiográficas, y de la respuesta antioxidante a través del comportamiento de marcadores subrogados de función endotelial: capacidad antioxidante total, óxido nítrico y malondialdehído, en pacientes una muestra de pacientes diabéticos y no diabéticos con diagnóstico de infarto agudo del miocardio.

7. Metodología

7.1. Tipo de estudio y metodología: Se trata de un estudio de serie de casos, comparativo, transversal y prospectivo. Se analizaron las características clínicas, angiográficas y oxidativas de pacientes con infarto agudo del miocardio que acudieron al servicio de urgencias del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

7.2. Descripción de la población de estudio:

- Población objetivo: Pacientes con diagnóstico de infarto agudo al miocardio atendidos en el servicio de urgencias del Instituto Nacional de cardiología Ignacio Chávez.
- *Criterios de inclusión:* Pacientes mayores de 18 años, ambos sexos, al tiempo de ingreso al servicio de urgencias , con diagnóstico de infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST, infarto agudo del miocardio sin elevación del segmento ST, en un periodo no mayor a 7 días, sin tratamiento médico específico para dicho evento.
- *Criterios de exclusión:* Pacientes con síndrome isquémico coronario agudo del tipo angina inestable, embarazo, hepatopatía.
- *Criterios de eliminación:* Pacientes sin evidencia bioquímica de lesión miocárdica.

7.3. Tamaño de la muestra:

Muestreo no probabilístico, no aleatorizado, selectivo de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de infarto agudo del miocardio, tomado a conveniencia de los pacientes que acudieron al servicio de urgencias entre septiembre y octubre del 2012, debido a las **condiciones y cuidados necesarios para la toma y conservación de las muestras para el análisis de la capacidad antioxidante, óxido nítrico y malondealdehído**. Estudio piloto y descriptivo, por lo que no se calculó tamaño de la muestra. Se estudiaron 16 pacientes en total.

7.4. Medición del estrés oxidativo.

La medición del estrés oxidativo se realizó a través de la determinación de los niveles de óxido nítrico, malondialdehído y capacidad antioxidante. La toma de las muestras se realizó por punción directa, se centrifugó a 3500 rpm durante 15 minutos, se retiró el sobrenadante y se congeló a -6°C durante las primeras 24 horas, posteriormente la muestra se congeló a -40°C.

7.4.1. Cuantificación de Óxido Nítrico (ON)

La cuantificación de óxido nítrico se realizó por el método de Tenorio, para lo cual, en una placa de 96 pozos para espectrofotometría UV-Visible, se agregan por pozo: 20 microL de la muestra y posteriormente 100 microL de cloruro de vanadio (III) al 0.8% en ácido fosfórico 1 M. Se homogeniza suavemente y se adicionan 50 L de sulfanilamida al 2% en ácido fosfórico al 5%. Se homogeniza vigorosamente y se agregan 50 microL de *N*-(1-naftil)-etilendiamina al 0.2% en agua destilada. Se homogeniza suavemente y se deja reposar por espacio de 45 minutos. Transcurrido el tiempo de incubación se lee la placa espectrofotométricamente a 572 y 587 nm, ajustando previamente a cero de absorbancia con un blanco de reactivos. Se utiliza la diferencia de absorbancias ($\Delta\text{Abs} = \text{Abs}_{572\text{nm}} - \text{Abs}_{587\text{nm}}$) para los cálculos. La concentración de óxido nítrico se determina mediante la elaboración de una curva estándar de nitrito de sodio grado HPLC libre de humedad, en un rango de 0 a 500 pmoles/mL.

Otorgando un **valor de referencia de 4-50 pmoles/mL**.²²

7.4.2. Cuantificación de la Capacidad Antioxidante Total (CAT)

En una placa de 96 pozos se colocan 35 microL de plasma. Posteriormente se adicionan 145 microL de amortiguador de fosfatos 0.1 M a pH 7.5 y se homogeniza a 500 rpm durante 200 s. Inmediatamente después se transfieren 100 microL del plasma diluido al pozo adyacente y se le adicionan 50 microL de CuCl_2 0.01 M y se homogeniza a 500 rpm durante 200 s. Al cabo de

este tiempo se adicionan 50 microL de batocuproina 0.01 M y se homogeniza nuevamente a 500 rpm durante 200 s. Ambas muestras (muestra diluida y muestra tratada) se leen a una longitud de onda de excitación de 490 nm y a 190 nm de emisión, ajustando previamente el equipo con un blanco de amortiguador de fosfatos. La capacidad antioxidante total se expresa en micromoles/L y se calcula mediante la elaboración de una curva estándar en un rango de 0 a 2500 micromoles/L. Se tomaron como **valores de referencia 450-965 mmoles/L.**¹⁰

7.4.3. Cuantificación de Malondialdehído (MDA)

El malondialdehído se determinó en suero o plasma por electroforesis capilar de zona, según el método de Claeson y Cols. La muestra se desproteíniza con metanol frío en proporción 1:1, se centrifugó a 16'000g durante 15 minutos y se filtró con filtros de membrana de nitrocelulosa de 0.22 μ m, se diluye 1:10 con hidróxido de sodio 0.1 M frío y se analiza directamente. Para tal efecto, se utiliza el sistema P/ACE™ MDQ de BeckmanCoulter, al cual se le preacondiciona el capilar haciendo pasar una solución 0.1 M de hidróxido de sodio durante 10 min, posteriormente agua destilada por espacio de 10 min y finalmente el amortiguador de corrida (boratos 10 mM + CTAB 0.5 mM a pH 9.0) durante 10 min. Las muestras se inyectan bajo presión hidrodinámica a 0.5 psi/10 s. La separación se realiza a -25 kV durante 4 min a 267 nm. El capilar se lava entre corridas con NaOH 0.1 M durante 2 minutos, agua destilada por espacio de 2 min y amortiguador durante 4 min. La concentración de MDA se expresa en μ moles/mL y se determina mediante la elaboración de una curva estándar. **Se tomaron como valores de referencia 0.77 a 1.17 mmoles/mL.**²³

7.5. Variables de estudio:

Variable	Definición operacional	Tipo
Edad	Tiempo que ha vivido una persona.	Cuantitativa discreta
Sexo	Condición orgánica para designar hombre o mujer	Cualitativa Nominal
Capacidad Antioxidante ¹⁰	Marcador de la función endotelial. Indica la presencia de estrés oxidativo y una respuesta antioxidante del organismo. Valores de referencia 450-965 mmoles/L.	Cuantitativa continua
Oxido nítrico ²²	Marcador de la función endotelial. Regulador endógeno del tono vascular por medio de su difusión a través del músculo liso arterial por un mecanismo dependiente del guanosin-monofosfato cíclico (cGMP). Valores de referencia de 4-50 pmoles/mL.	Cuantitativa continua
Malondialdehído ²³	Marcador de la función endotelial. Producto de la descomposición por oxidación de los ácidos grasos. Valores de referencia 0.77 a 1.17 mmoles/mL.	Cuantitativa continua

Diabetes mellitus ²¹	Niveles plasmáticos de glucosa en ayuno mayores de 126 mg/dL (7.0 mmol/L), glucosa plasmática en una toma aleatorizada mayores de 200 mg/dL (11.1 mmol/L), Hemoglobina glicosilada (HbA1c) mayor de 6.5%.	Categórica nominal
Infarto agudo del miocardio ²⁰	Presencia de angina o equivalentes anginosos, con cambios electrocardiográficos sugerentes de isquemia y/o lesión y evidencia bioquímica de daño miocárdico.	Categórica nominal
Eventos cardiovasculares finales	Presencia de eventos clínicos tales como: muerte, insuficiencia cardíaca, evento vascular cerebral, nuevo síndrome isquémico coronario agudo, reingreso hospitalario y complicaciones mecánicas y de la conducción.	Cuantitativa discreta

8. Análisis estadístico

Se realizaron pruebas para variables demográficas y estadísticas de comparación de medias según la distribución de la muestra, se consideró estadísticamente significativo $p < 0.05$.

9. Resultados

9.1. Características demográficas, epidemiológicas y angiográficas.

Se estudiaron 16 pacientes, de los cuales 13 de ellos fueron hombres y 3 mujeres. La muestra se dividió en dos grupos el primero fue de pacientes diabéticos, el segundo grupo fue de pacientes sin diabetes. Las variables demográficas se expresan en la **tabla No. 1**.

Tabla 1. Características demográficas, epidemiológicas y angiográficas.

GRUPO	DIABETES n: 7	NO DIABETES n:9
EDAD	56.71 ± 8.1 AÑOS	64.8 ± 1.75 AÑOS
SEXO	Hombres: 7 (100%) Mujeres: 0	Hombres: 6 (66.7%) Mujeres: 3 (33.3%)
IMC Normal: 18.5-24.9 kg/m ² Sobrepeso: 25-29.9 kg/m ² Obesidad: mayor de 30 kg/m ²	28.5 ± 4	25.26±0.5
HTA	3 (42.9%)	5 (55.6%)
TABAQUISMO	2 (28.6%)	7 (77.8%)
DISLIPIDEMIA	4 (57.1%)	4 (44.4%)
CARDIOPATIA ISQ. PREVIA	1 (14.3%)	2 (22.2%)

En cuanto al tipo de infarto con que se presentaron los pacientes, se observó que el infarto con elevación del segmento ST fue de 57.1% para el grupo de diabéticos con respecto al 55.6% en el grupo de pacientes NO diabéticos.

La pared anterior fue la localización más frecuente en el infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST en el grupo de pacientes diabéticos, mientras que la localización en la pared inferior lo fue en el grupo de no diabéticos.

Con respecto a los hallazgos angiográficos, se encontró una mayor incidencia de enfermedad trivascular en el grupo de pacientes diabéticos; sin embargo en el grupo de pacientes NO diabéticos se encontró mayor enfermedad coronaria crónica consistente en circulación colateral, ectasia y lesiones crónicas. **Ver tabla 2.**

Tabla 2. Características angiográficas.

	DIABETES n: 7	NO DIABETES n:9
ENFERMEDAD DE 1 VASO	3 (42.9%)	6 (66.7%)
ENFERMEDAD DE 2 VASOS	2 (28.6%)	1 (11.1%)
ENFERMEDAD DE 3 VASOS	2 (28.6%)	1 (11.1%)
LESIÓN CRÓNICA	1 (14.3%)	2 (22.2%)
CIRC COLATERAL	1 (14.3%)	2 (22.2%)
ECTASIA	0	2 (22.2%)

9.2. Marcadores de función endotelial y respuesta antioxidante.

Los marcadores de disfunción endotelial: capacidad antioxidante (CAT), óxido nítrico (ON) y malondialdehído (MDA) se expresaron según se refiere a continuación (**Tabla 3, gráfico 1, grafico 2, gráfico 3**).

Tabla 3. Función endotelial.

	DIABETES n: 7	NO DIABETES n:9
Capacidad antioxidante CAT Valor de referencia: 450-965 mmoles/L.	Promedio: 217.23mmoles/L (P ₂₅₋₇₅ :85.8-325.5) Mínimo: 54.7 mmoles/L Máximo: 415.7mmoles/L.	Promedio: 366.46mmoles/L (P ₂₅₋₇₅ : 94.4-775.3) Mínimo: 10.9 mmoles/L y Máximo: 921.6 mmoles/L.
Óxido Nítrico ON Valor de referencia: 4-50 pmoles/mL	Promedio: 68.8 pmoles/mL (P ₂₅₋₇₅ : 59.2-87) Mínimo: 4.02pmoles/L Máximo: 95.87pmoles/MI	Promedio: 78.7 pmoles/mL (P ₂₅₋₇₅ : 39.4-120.21) Mínimo: 31.07pmoles/L Máximo: 57.3 pmoles/MI
Malondialdehído MDA Valor de referencia: 0.77 a 1.17 mmoles/mL	Promedio: 1.26 ± 0.75 mmoles/mL	Promedio: 1.30 ± 0.75 mmoles/mL

Gráfico 1. Capacidad antioxidante (CAT) en ambos grupos.

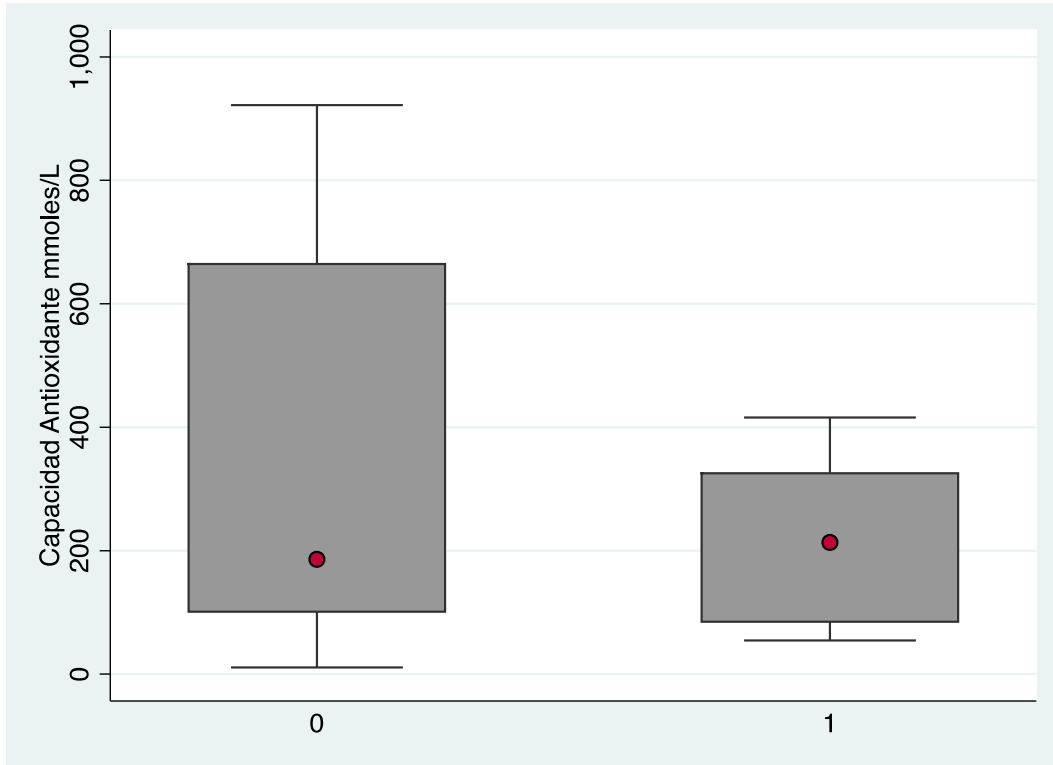


Gráfico 1. El grupo 0 representa a pacientes sin diabetes ante un infarto agudo de miocardio. El grupo 1 está conformado por pacientes diabéticos ante un infarto agudo de miocardio.

El primer *box plot* presenta una variación en la capacidad antioxidante mucho más amplia; es decir, en el tercer cuartil, donde se centran el 75% de los resultados, se alcanza una mayor capacidad antioxidante. El segundo *box plot* representa la capacidad antioxidante de los pacientes diabéticos; en este caso la variación es mucho menor que en el grupo 0, y aunque la media de la capacidad antioxidante es ligeramente mayor, no se alcanzan por mucho los valores del grupo 0.

Gráfico 2. Producción de Óxido nítrico en ambos grupos.

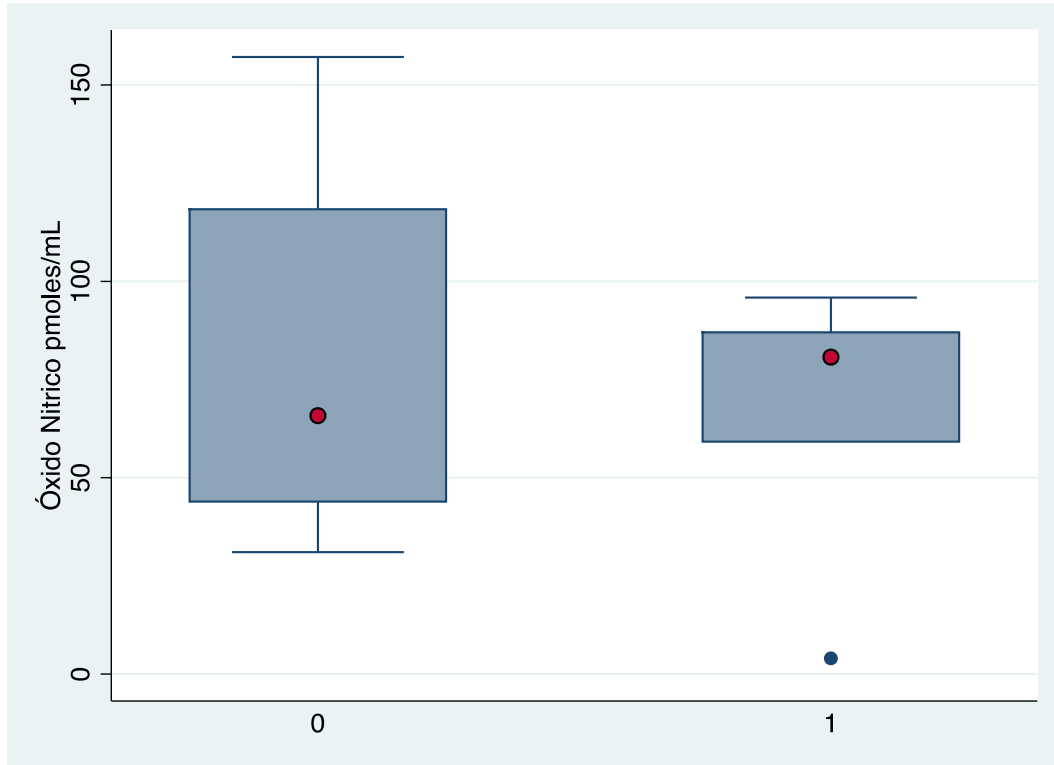


Gráfico 2. El grupo 0 representa a pacientes sin diabetes ante un infarto agudo de miocardio. El grupo 1 está conformado por pacientes diabéticos ante un infarto agudo de miocardio. El primer *box plot* presenta una variación en la producción de óxido nítrico mucho más amplia; es decir, en el tercer cuartil, donde se centran el 75% de los resultados, se alcanza una mayor producción de óxido nítrico. El segundo *box plot* representa la producción de óxido nítrico de los pacientes diabéticos; en este caso la variación es mucho menor que en el grupo 0, y aunque la media de la producción de óxido nítrico es ligeramente mayor, no se alcanzan por mucho los valores del grupo 0.

Encontramos también en el grupo 1 un valor atípico el cual corresponde a un paciente terminal.

Gráfico 3. Producción de MDA en ambos grupos.

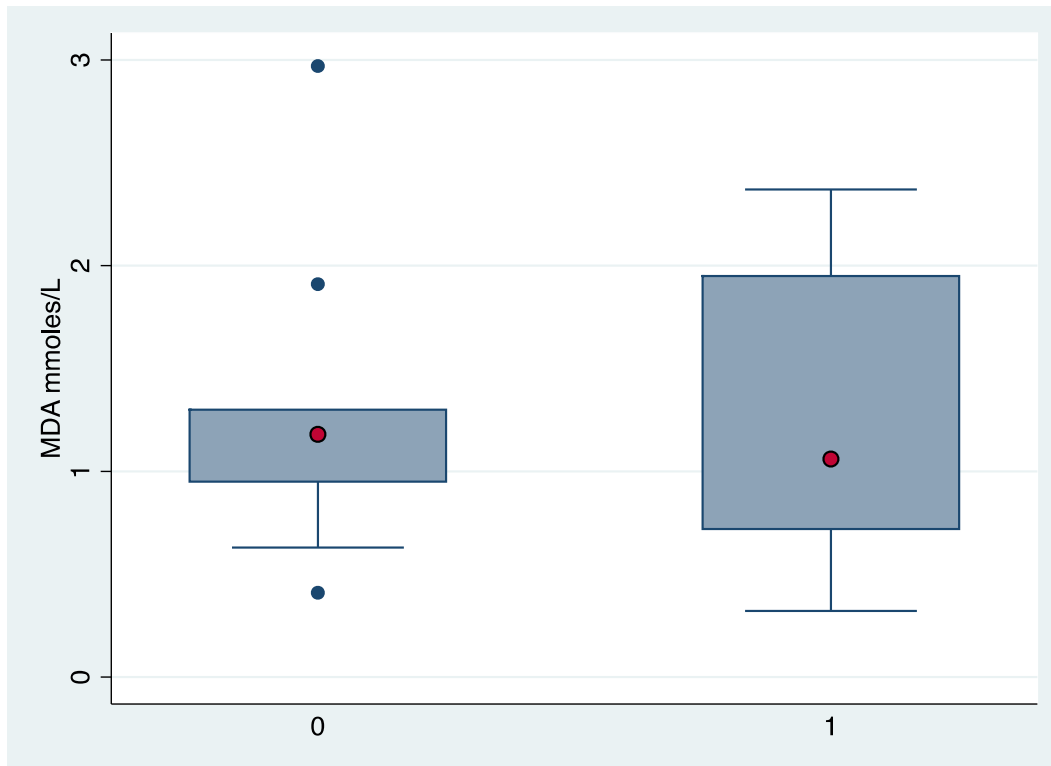


Gráfico 3. *El grupo 0 representa a pacientes sin diabetes ante un infarto agudo de miocardio.* El grupo 1 está conformado por pacientes diabéticos ante un infarto agudo de miocardio. La producción de MDA en el grupo 0 tiene una variación muy estrecha y valores atípicos; esto significa que los pacientes no diabéticos que experimentaron un infarto agudo de miocardio poseen menor oxidación de las lipoproteínas.

A pesar de que la grafica muestra una tendencia en el nivel de MDA, la diferencia no fue estadísticamente significativa con una $p=NS$.

En la comparación por grupos de la medición de malondialdehido (MDA) se obtuvo un valor de p de 0.9, en donde se observó que los valores entre grupos eran muy cercanos.

9.3. Marcadores bioquímicos de daño miocárdico.

Los marcadores de daño miocárdico se encontraron de la siguiente manera: troponina I con un promedio de 14.08 ni/mL en el grupo de los diabéticos y de 32.5 ni/mL en el grupo de los no diabéticos. La fracción MB de la creatinfosfocinasa se observó con un promedio de 31.05 ng/mL en el grupo de pacientes diabéticos contra 64.31 en el grupo de pacientes no diabéticos. El NT-ProBNP fue más alto en el grupo de pacientes diabéticos con un promedio de 3905 pg/ml a diferencia del promedio de 221.3 pg/mL en el grupo de no diabéticos.

El promedio de lactato dentro del grupo de pacientes diabéticos fue de 2.53 ± 1.24 en comparación con el grupo de no diabéticos el cual fue de 1.24 ± 0.59 .

9.4. Marcadores metabólicos y de la inflamación.

El comportamiento de la glucosa, creatinina, ácido úrico y HbA1c se describen en la tabla 4:

Tabla 4. Perfil metabólico.

	<i>DIABETES n: 7</i>	<i>NO DIABETES n:9</i>
GLUCOSA Rango: 60-126 mg/dL	Prom: 252.52 P ₂₅₋₇₅ : (144.1-308.5) Min: 115 Max: 568	Prom: 108.81±9.8
CREATININA Rango: 0.6-1.2 mg/dL	Prom: 1.25 ± 0.68	Prom: 0.82±0.16
HBA1C Rango: Menor de 6%	Prom: 7.68 ± 1.6	Prom: 5.2± 0.1
ACIDO URICO Rango: 4.8-8.0 mg/dL	Prom: 7.34 ± 1.6	Prom: 5.5 ± 1.5

El nivel de triglicéridos en promedio, fue prácticamente normal en ambos grupos, sin embargo el grupo de diabéticos ningún paciente se encontró con los niveles recomendados (meta) y en el grupo de pacientes NO diabéticos se encontraron las cifras más altas, por arriba de las cifras recomendadas, como se aprecia en la tabla 5.

La proteína C reactiva (**PCR**) se encontró con un promedio de 70.43 en el grupo de pacientes diabéticos en comparación del promedio de 19.74 en pacientes no diabéticos.

Tabla 5. Perfil de lípidos.

	DIABETES n: 7	NO DIABETES n:9
COLESTEROL Valores entre 149 y 200 mg/dL	Prom: 167.84 ± 30.1	Prom: 177.29 ± 13.58
TRIGLICÉRIDOS Valores entre 40 y 200 mg/dL	Prom: 149.52 (P ₂₅₋₇₅ : 106.2-191.8) Min: 80.7 Max: 230.9	Prom: 138.9 (P ₂₅₋₇₅ : 104.2-156.3) Min: 62.6 Max: 249.1
HDL (Lipoproteínas de alta densidad) Valores entre 50 y 70 mg/dL	Prom: 38.9 ± 10	Prom: 42.3 (P ₂₅₋₇₅ : 31.55-56.2) Min: 26.3 Max: 58.3
LDL (lipoproteínas de bajadensidad) Valores entre 80 y 130 mg/dL	Prom: 94.14 (P ₂₅₋₇₅ :46.2-130.8) Min: 28.5 Max: 152.6	Prom: 109.46 (P ₂₅₋₇₅ : 95.5-127.5) Min: 67.7 Max: 130.8

9.5. **Eventos cardiovasculares y complicaciones durante el infarto agudo del miocardio.**

Se consideraron como **eventos cardiovasculares finales**: muerte, evento vascular cerebral, insuficiencia cardíaca, nuevo síndrome coronario agudo, así como complicaciones mecánicas y eléctricas durante el infarto agudo del miocardio.

Las complicaciones durante el infarto agudo del miocardio se presentaron con un promedio de 28.6% en el grupo de diabéticos en comparación de 22.2% en el grupo de no diabéticos. Dichas complicaciones fueron: 1 insuficiencia mitral aguda en el grupo de los diabéticos, el resto fueron bloqueos auriculoventriculares de grado variable, sin que se requiriera la colocación de marcapaso permanente.

La fracción de expulsión del ventrículo izquierdo fue en promedio de 49.5 % \pm 9.1 en el grupo de pacientes diabéticos en comparación con el grupo de pacientes no diabéticos el cual tuvo un promedio de 56.7% \pm 4.7.

A los 6 meses posteriores al alta, en los dos grupos de estudio no se presentaron eventos cardiovasculares tales como muerte, evento vascular cerebral o nuevo síndrome coronario agudo.

A continuación se presentan de manera comparativa el comportamiento de la respuesta antioxidante en ambos grupos en relación a la presentación de eventos cardiovasculares finales. **(Graficos 4 y 5 y 6).**

Gráfico 4. Capacidad antioxidante y eventos cardiovasculares finales.

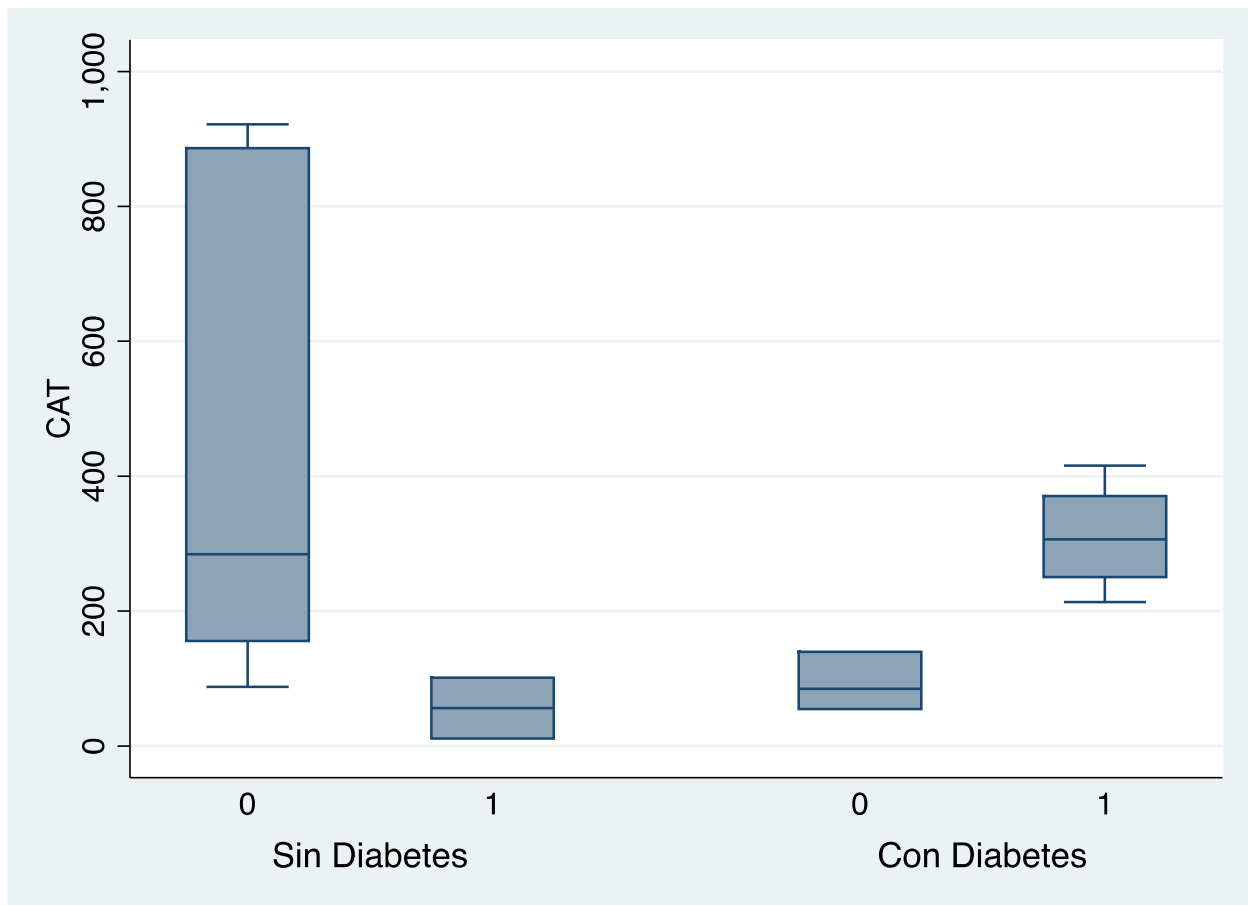


Gráfico 4. La presencia de eventos cardiovasculares finales **se expresa por el número 1**. En el grupo de pacientes No diabéticos se encontró una capacidad antioxidante muy disminuida en aquellos que presentaron eventos cardiovasculares finales. Mientras que los pacientes del grupo con diabetes y que presentaron eventos cardiovasculares finales se observó que la capacidad antioxidante fue más elevada con respecto al grupo de pacientes no diabéticos que presentaron eventos cardiovasculares finales. La p fue significativa.

Gráfico 5. Producción de óxido nítrico y eventos cardiovasculares finales.

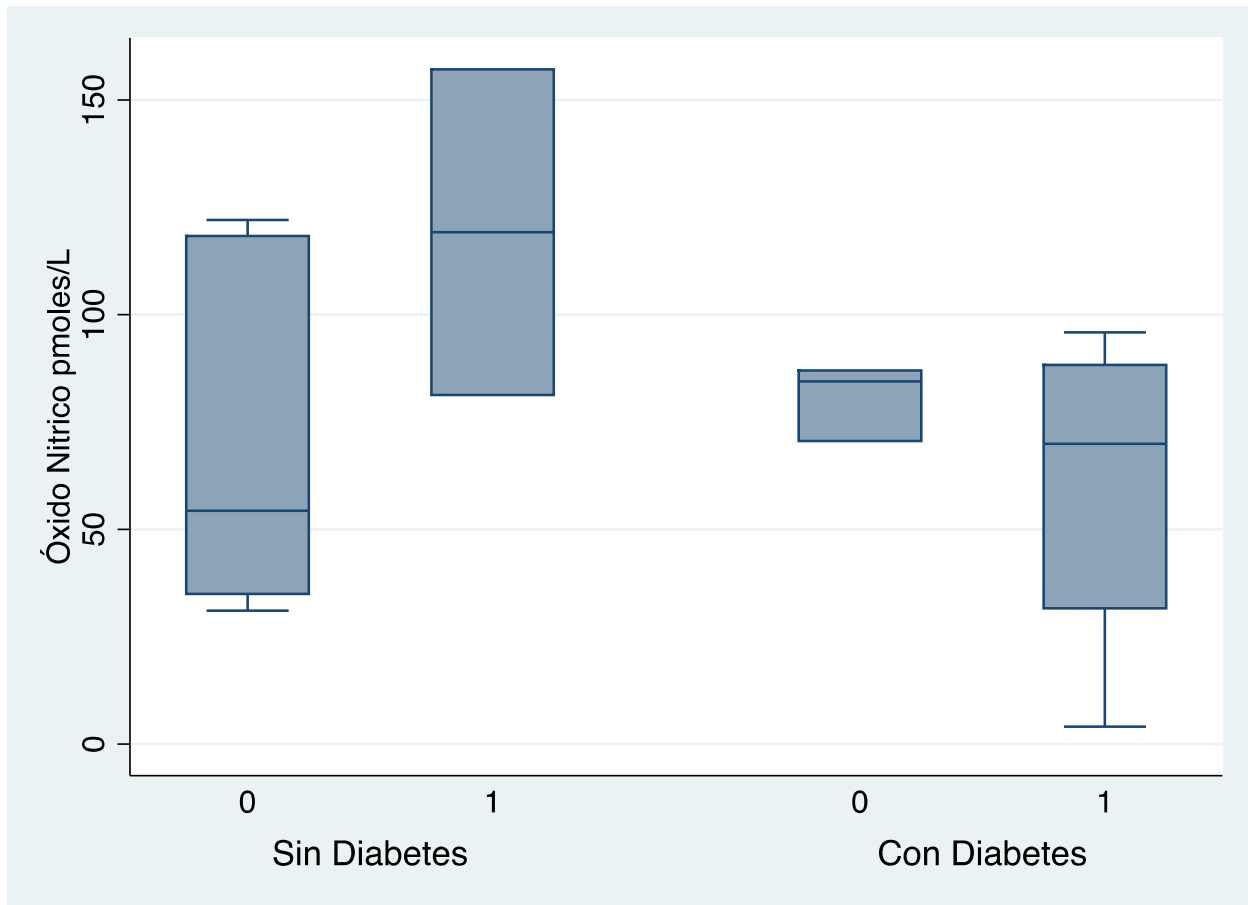


Gráfico 5. La presencia de eventos cardiovasculares finales *se expresa por el número 1*. En el grupo de pacientes No diabéticos se encontró una producción de óxido nítrico(ON) más elevada en aquellos que presentaron eventos cardiovasculares finales. Mientras que los pacientes del grupo con diabetes y que presentaron eventos cardiovasculares finales se observó que la producción de óxido nítrico fue más elevada en el subgrupo de eventos cardiovasculares finales con respecto a los de ese mismo grupo que no presentaron eventos cardiovasculares finales. Finalmente el grupo de diabéticos posee una capacidad de producción mucho más disminuida con respecto al otro grupo. La p fue significativa.

Gráfico 6. MDA y eventos cardiovasculares finales.

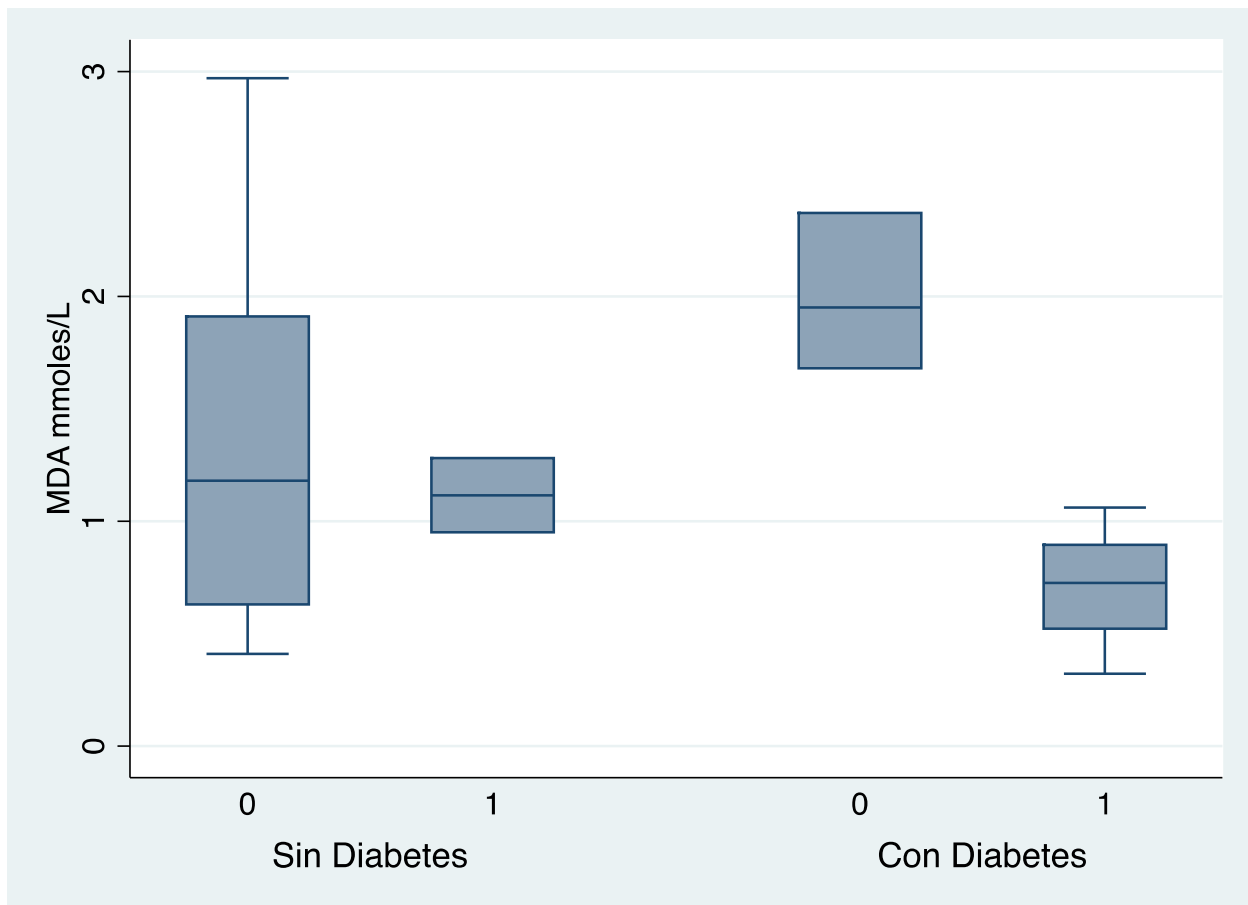


Gráfico 6. La presencia de eventos cardiovasculares finales *se expresa por el número 1*. En el grupo de pacientes no diabéticos que presentaron eventos cardiovasculares finales, la producción de malondealdehido(MDA), fue mayor que en el grupo de pacientes diabéticos que presentaron eventos cardiovasculares finales. Al comparar la producción de MDA, esta se encuentra más elevada en el grupo de pacientes diabéticos sin eventos cardiovasculares finales. La p fue significativa.

10. Discusión y conclusiones.

En este estudio se observó que durante el síndrome coronario agudo los pacientes poseen una respuesta antioxidante mayor a la habitual; en cuanto a la magnitud de dicha respuesta se encontró que en el grupo de pacientes con diabetes mellitus es menor.

La producción de MDA fue mayor en el grupo de pacientes diabéticos, lo cual sugiere que en dicho grupo existe una mayor formación de especies reactivas de oxígeno, a pesar de que en promedio la cantidad de LDL es menor que en el grupo de pacientes no diabéticos, lo que confirma lo encontrado en la literatura con respecto a que no es la cantidad de LDL circulante en los pacientes la que posee un efecto nocivo, si no su forma oxidada, lo cual se ve reflejado en la producción de MDA.⁸ Por lo tanto la variación en la oxidación lipídica, indica que los pacientes diabéticos poseen una respuesta oxidativa elevada con una capacidad antioxidante disminuida. Es importante resaltar que el grupo de pacientes No diabéticos presentó en promedio mayor cantidad de HDL lo que se considera como factor protector ante la oxidación.⁹

Al comparar los marcadores de estrés oxidativo y función endotelial por grupo con la presencia de eventos cardiovasculares finales, se encontró que los pacientes no diabéticos que presentaron eventos cardiovasculares finales poseen una capacidad antioxidante más baja con respecto a los diabéticos (Gráfico 5). Lo que sugiere que el grupo de pacientes diabéticos con eventos cardiovasculares finales presentan lo siguiente: 1) Un estado oxidativo severo y por tanto una respuesta antioxidante de la magnitud necesaria para contrarrestar los efectos de la oxidación durante el infarto del miocardio agudo. 2) Resistencia o defectos en la capacidad antioxidante.

Dichos resultados podrían ser explicados por el desarrollo previo de miocardiopatía diabética en estos pacientes.^{4,18}

La producción de óxido nítrico es superior en los pacientes No diabéticos durante el evento isquémico agudo, lo que se traduce en una adecuada producción de óxido nítrico ante el estímulo lesivo.⁸

La producción de MDA se aprecia disminuida en el grupo de pacientes diabéticos que presentaron eventos cardiovasculares finales, lo que sugiere un consumo oxidativo crónico.

Los pacientes diabéticos se encuentran en un estado inflamatorio crónico que da como resultado una importante disfunción endotelial que se refleja en mayor complejidad y severidad de las lesiones vasculares tal como se apreció en los resultados angiográficos de cada grupo. Es importante mencionar la relación existente entre enfermedad microvascularextracardiaca y enfermedad coronaria, debido a la estratificación a través del daño a los vaso de la retina pudiera ser un excelente indicador pronóstico y de complejidad de enfermedad coronaria.¹⁷

Las observaciones obtenidas, sugieren la existencia de una relación entre la disfunción endotelial y una mayor severidad en la enfermedad coronaria, con la consiguiente presentación de eventos cardiovasculares adversos.^{15,17} Es importante mencionar que la calidad de la respuesta oxidativa y antioxidante se encuentra influenciada por el estado metabólico e inflamatorio del paciente, lo cual se confirma con los resultados obtenidos en la producción de MDA.

La combinación de sobrepeso, hipertensión arterial y dislipidemia en un mismo paciente se observó con más frecuencia en el grupo de los pacientes no diabéticos, no encontrándose en este grupo pacientes con obesidad definida por un índice de masa corporal mayor a 30 kg/m²; sin embargo en el grupo de pacientes diabéticos todos los pacientes que se estudiaron presentaban sobrepeso u obesidad. Lo que refuerza el concepto de resistencia a la insulina y la existencia de un estado inflamatorio crónico en este grupo de pacientes, lo que clínicamente se traduce en el síndrome metabólico en donde su comportamiento fisiopatológico se presenta con una menor cantidad de antioxidantes endógenos y resistencia a la insulina, lo que confiere estos pacientes un riesgo mayor de desarrollar diabetes.^{5,24}

Los resultados de este estudio son sugerentes del comportamiento fisiopatológico del endotelio en pacientes diabéticos con disfunción endotelial, los resultados no son del todo concluyentes debido al tamaño de la muestra la cual no es representativa de la población total de pacientes con infarto agudo del miocardio. Debido a que este es un estudio observacional y piloto, a partir de las conclusiones generadas en él se pueden crear hipótesis que lleven a la realización de protocolos y escalas de estratificación del riesgo cardiovascular más integrales y fisiológicas; así como la elaboración de estrategias diagnósticas de disfunción endotelial temprana en poblaciones susceptibles a ello.

11. Bibliografía

1. Borrayo-Sánchez G, Díaz y Díaz E, Gómez-Álvarez E, De la Lata-Romero M, Martínez-Sánchez C. Recomendaciones mexicanas para la reperfusión farmacológica y farmacoinvasiva en el infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST. *Epidemiología en México. ArchCardiolMéx.* 2013;83 (supl 2):10-13.
2. Muscogiuri G, Chavez A, Gastaldelli A, Perego L. The Crosstalk Between Insulin and Renin-Angiotensin-Aldosterone Signaling Systems and its effect on glucose Metabolism and diabetes Prevention. *CurrVasc Pharm.* 2008;6:301-309.
3. Steg G, James SK, Atar D, Badano LP, Blömmstrom-Lundqvist C, Borger M, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernández-Aviles F, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *E Heart J.* (2012) 33, 2569-2619.
4. Giaco F, Brownlee M. Oxidative Stress and Diabetic complications. *Circ Res.*2010;107:1058-1070-
5. Rubio-Guerra A, Vargas-Robles H, Del Valle-Mondragón L. Association between the levels of Circulating Adhesion Molecules and Biopterins in Type-2 Diabetic Normotensive Patients Adhesion Molecules and Biopterins. *EndocrMetab Immune Disord Drug Targets.* 2012 Sep;12(3):243-6
6. Lilly L. Pathophysiology of Heart Disease. 5ed. Wolters&Klumer. 2011. Caps 5 y 6.
7. Laranjihua J. Oxidative Stress: From 1980's to recent update. In R. Soares, C. Costa (eds.):Oxidative stress, inflammation and angiogenesis in the Metabolic syndrome (2009). DOI: 10.1007/978-1-4020-9701-0-2

8. Weinbrenner T, Cladellas, Covas M. High Oxidative stress in patients with stable coronary heart disease. *Atherosclerosis*. 2003;68:99-106.
9. Rajesh KG, Surekha RH, Mrudula SK. Oxidative and nitrosative stress in association with DNA damage in coronary heart disease. *Sing Med J*. 2011; 52(4):283.
10. Apak R, et al. Total antioxidant capacity assay of human serum using copper(II)-neocuproine as chromogenic oxidant: the CUPRAC method. *Free Radical Res*. 2005;39(9):949-961.
11. Nagay-Hernández S. Impacto del uso de rosuvastatina en los primeros días de un síndrome coronario agudo en la función endotelial y el poder oxidativo. *ArchCardiolMex*. 2008;78(4):379-383.
12. Quintanar-Escorza MA, Calderón-Salina JS. La capacidad antioxidante total. Bases y aplicaciones. *Revista de Educación Bioquímica*. 2009;28(3): 89-101.
13. Pastelín-Hernández G, Del Valle-Mondragón L, Tenorio-López F, Torres-Narváez JC. II. Participación del óxido nítrico en la fisiopatología cardiovascular. *Gac Méd Méx*. 2007;143(5):406-407.
14. Tenorio F, Torres JC, Zarco G, Díaz J, Pastelín G, Del valle-Mondragón L. El óxido nítrico y las enfermedades cardiovasculares: cardioprotección versus cardiotoxicidad. *RevMex C Farm*. 2008.39(3):39-48.
15. Boden WE, Taggart DP. Diabetes with Coronary Disease — A Moving Target. *N Engl J Med*. 2009:2570-2572.
16. Murthy VL, Naya M, Foster CR, G. Association Between Coronary Vascular Dysfunction and Cardiac Mortality in Patients with and without Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2012.Oct 9;126(15):1858-68.

17. Norgaz T, Hobikoglu G, Aksu H. Retinopathy is related to the angiographically detected severity and extent of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int Heart J.* 2005 Jul;46(4):639-46
18. Hegab Z, Gibbons S, Neyses L. Role of advanced glycation end products in cardiovascular disease. *World J Cardiol.* 2012;4(4):90-102.
19. Avila-Vanzzini N, Posadas-Romero C, González-Salazar MC, Maas-Iturbide C, Meléndez-Ramírez G, Cruz-robles D, Flores-Domínguez C, del Valle-Mondragón L, Pérez-Méndez O, Masso-Rojas F. La doble inserción del polimorfismo del gen de la ECA, se asocia con una producción elevada de óxido nítrico. 2012. *En prensa.*
20. Thygesen C, White HD, Alpert JS, Jaffe AS. Third Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.*(2012) 33, 2551–2567.
21. American Diabetes Association. Executive Summary: Standards of Medical care in diabetes-2012. *Diabetes Care.* 2012;35:S4
22. Tenorio LFA, Del Valle Mondragón, Pastelín HG. Validación de un método analítico espectrofotométrico para la cuantificación de metabolitos estables de óxido nítrico en fluidos biológicos. *RevMex C Farm.* 2005;36:32-41.
23. Claeson K. Free malondialdehyde determination in rat brain tissue by capillary zone electrophoresis: evaluation of two protein removal procedures. *J Chromatogr B.* 2000, 740(1):87-92.
24. Ford ES, Mokdad AH, et al. The Metabolic Syndrome and Antioxidant Concentrations. *Diabetes.* 2003;52:2346–2352.