



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
DOCTOR IGNACIO CHAVEZ**

**TESIS DE TITULACIÓN
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
CARDIOLOGÍA CLÍNICA**

**DAÑO POR REPERFUSIÓN EN PACIENTES CON
INFARTO CON ELEVACIÓN DEL ST TRATADOS POR
ANGIOPLASTIA CORONARIA TRANSLUMINAL
PERCUTANEA**

PRESENTA:

DANIELA LEÓN HERNÁNDEZ

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR JOSÉ FERNANDO GUADALAJARA BOO

TUTOR DE TESIS

DR HÉCTOR GONZÁLEZ PACHECO

MÉXICO D.F. JULIO 2015





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.

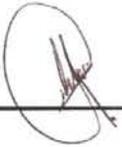

Dr. José Fernando Guadalajara Boo

Director de enseñanza

Instituto Nacional de Cardiología "Dr. Ignacio Chávez"




Dr. Héctor González Pacheco
Asesor de Tesis


Dra. Daniela León Hernández

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y mi hermano pilares en mi educación, sostén imprescindible para el éxito obtenido. Representan el cariño, el esfuerzo, la pasión dedicada todo este tiempo de estudio. Esto sólo es un poco de lo mucho que me han dado.

A mi abuelita que siempre ha esperado ver el final del inicio de esta gran aventura.

A mis amigos: Nancy, Reynie, Alejandra, Ituriel, que han permitido un equilibrio en mi vida, la cardiología y la cultura. Gracias por su comprensión y las horas de reflexión a su lado.

A Julio por un nuevo inicio juntos con el término de esta etapa.

Al Dr Guadalajara que ha sido un ejemplo a seguir como médico y persona, siempre comprometido por el conocimiento y la enseñanza de la cardiología como un arte..

ÍNDICE

I.	Introducción.	4-5
II.	Marco teórico	5-15
III.	Planteamiento del problema y justificación	16
IV.	Pregunta de investigación	17
V.	Hipótesis	18
VI.	Objetivos	19
VII.	Material y Métodos	20-23
VIII.	Definición de variables	24-27
IX.	Análisis estadístico	28
X.	Resultados	29-37
XI.	Discusión	38-42
XII.	Conclusiones	43
XIII.	Bibliografía	44

INTRODUCCIÓN

La cardiopatía isquémica es la principal causa de morbi-mortalidad en el mundo representando altos costos para el sector salud. Aproximadamente 7 millones de personas mueren al día por causa de enfermedad coronaria aterosclerosa, representando el 12.8% de todas las muertes. ⁽¹⁾

En el 2009, 683 000 pacientes fueron atendidos en EUA con diagnóstico de síndrome coronario agudo (SICA) ⁽²⁾

Datos epidemiológicos en México, establecen a la cardiopatía isquémica como primer causa de mortalidad en mayores de 60 años y en la población en general, siendo responsable de 77, 284 muertes en el 2013. ⁽³⁾

Es así que la enfermedad coronaria se establece como un problema de salud en México. De los síndrome coronarios agudos el infarto sin elevación del ST representa el 43.7 % y el IAM CEST 56.2%. La mortalidad reportada en nuestro medio, por esta causa, es aproximadamente del 7% según lo informado en el estudio RENASICA II (Registro Nacional de Síndromes Isquémicos Coronarios Agudos), siendo del 4% en los síndromes isquémicos sin elevación del ST(SICA SEST) y del 10% en los pacientes con síndrome isquémico coronario agudo con elevación del segmento ST(SICA CEST).⁽⁴⁾

La adecuada y temprana terapia de reperfusión en el infarto agudo del miocardio ha mostrado reducir la mortalidad y el tamaño del infarto, siendo la angioplastia coronaria percutánea el método de elección para lograr este objetivo. Sin embargo, pese a la adecuada y temprana reperfusión, existe un porcentaje de pacientes que fallecen, presentan complicaciones y síntomas deletéreos asociados a la reperfusión. ⁽⁵⁾

Actualmente se sabe que la restauración del flujo está asociada a eventos adversos. Este proceso de restauración del flujo, a un miocardio isquémico puede inducir lesión en las células miocárdicas. Éste fenómeno es conocido como daño por reperfusión, que puede desarrollar muerte celular y determina hasta el 50% del tamaño del infarto final y así paradójicamente reduce los efectos benéficos de la reperfusión miocárdica. ⁽⁶⁾

Las manifestaciones clínicas de esta grave complicación y que la definen, se encuentra englobada en cuatro rubros: aturdimiento miocárdico, arritmias por reperfusión, daño microvascular, y daño letal por reperfusión. ⁽⁷⁾

Es por esto que es importante evaluar las características demográficas así como la prevalencia del daño por reperfusión, para determinar en algún futuro terapias disponibles para la prevención de esta grave complicación.

MARCO TEÓRICO

En la evolución de la terapia alrededor del infarto agudo del miocardio, la reperfusión coronaria ha probado ser la vía que limita el tamaño del infarto.

La reperfusión iniciada tempranamente durante la presentación de los síntomas del infarto reducen la probabilidad de complicaciones asociadas al tamaño del mismo cuando ésta es ofrecida entre 2 y 6 horas, sin embargo después de 12 horas la recuperación de tejido viable es mínimo con la reperfusión. ⁽⁸⁾

Hay evidencia, de que la reperfusión pese a que sea ofrecida tempranamente, está acompañada de manifestación deletéreas conocidas como daño por reperfusión.

El daño por reperfusión se refiere a eventos causales asociados a la reperfusión, que no ocurren durante el periodo isquémico precedente y que pueden ser atenuados por una intervención dada en el momento de la reperfusión. ⁽⁹⁾

Este típicamente es observado en los pacientes que se presentan con un infarto agudo del miocardio con elevación del ST, en quienes la intervención más efectiva para reducir la isquemia miocárdica es la terapia trombolítica o la angioplastia coronaria percutánea primaria. ⁽¹⁰⁾

La reperfusión es descrita por Brandwald y Kloner, como un arma de doble filo, debido a que por sí misma puede desarrollar o acelerar el daño miocárdico más allá del generado por la isquemia. ^(11, 12)

Los primeros conceptos que conciernen al daño por reperfusión fueron expresados por Jennings et al en 1960 cuando ellos sugirieron que la reperfusión

puede acelerar el desarrollo de necrosis como daño irreversible a los miocitos. Ellos hicieron una descripción de características histológicas de miocardio isquémico en perros. Reportando edema, disrupción del sarcolema, contracción de miofibrillas y gránulos intramitocondriales de fosfato de calcio en el miocito. (13)

En 1977, Bulkley y Hutchins reportaron una necrosis miocárdica paradójica, después de la revascularización quirúrgica coronaria, sugiriendo que las lesiones fueron relacionadas a la cirugía y eran representadas por contracción de miofibrillas debida a sobrecarga de calcio y edema celular miocárdico en la distribución irrigada por los puentes que se encontraban permeables. (14)

Esta forma de lesión miocárdica puede provocar por sí misma muerte del miocito e incrementar el tamaño del infarto, explicándose así, por qué, a pesar del tratamiento de reperfusión óptimo, el rango de muerte en el infarto del miocardio es del 10% y la incidencia de insuficiencia cardíaca después de un infarto es alrededor del 25%. (7)

FISIOPATOLOGÍA DEL DAÑO POR REPERFUSIÓN

La disminución de la perfusión tisular por la oclusión de una arteria coronaria produce una serie de eventos que incluyen disminución de la fosfocreatina y detención del metabolismo aeróbico, seguida de inicio del metabolismo anaeróbico, lo que condiciona la generación de diferentes metabolitos (lactato, radicales libres, etc.) tóxicos para la célula. (15)

Si la oclusión persiste en ausencia de una adecuada circulación coronaria colateral, el déficit de perfusión resultará en un daño estructural irreversible, y finalmente llevará a las células a la muerte. (10)

La entrada de oxígeno potencia la formación de especies reactivas de oxígeno, la acumulación intracelular de calcio que daña las proteínas celulares, los organelos, y las membranas plasmáticas de las células.

Existen tres etapas que inician el daño por reperfusión y que finalizan con la disrupción del sarcolema. Éstas son detalladas a continuación: ⁽¹⁶⁾

1. Re- Energetización
2. Rápida normalización del pH tisular.
3. Rápida normalización de la osmolaridad del tejido.

La re- energetización:

Cuando la célula tiene un aporte insuficiente de oxígeno, hay una disminución en la producción de energía (ATP) y un incremento del fosfato, lo que limita la salida del calcio de la célula, produciéndose una acumulación de éste ion en su interior. Se pierde así la capacidad para restablecer la homeostasis del calcio. ⁽¹⁷⁾

Al re oxigenar a la célula, la producción de energía se lleva a cabo nuevamente, reanudando la función de las bombas en la membrana celular que se encargan del equilibrio iónico. Durante la primera fase de re oxigenación el calcio citosólico está en muy altas concentraciones, provocando una fuerza de contracción excesiva. Esta fuerza sostenida causa un fenómeno conocido como hipercontracción, definido como un acortamiento irreversible.^(9, 18)

La hipercontractura de la célula miocárdica daña los elementos del citoesqueleto, deformándolo con un acortamiento mayor al normal, provocando que la miofibrilla no recupere fácilmente su forma inicial. En los tejidos la hipercontractura de las células adyacentes provoca disrupción celular y necrosis.

Este daño es llamado paradoja de oxígeno, debido a una reanudación de la producción de energía en la célula. ⁽¹⁹⁾

Papel de la restauración rápida del pH

Después de un periodo de isquemia prolongada el pH citosólico es marcadamente bajo, debido a un metabolismo anaeróbico y a la ruptura de ATP que produce un exceso de hidrogeniones. Desarrollándose una acidificación del espacio intra celular e intersticial. ⁽²⁰⁾

La re oxigenación provoca una rápida restauración del pH intra celular, a través de la recuperación de las bomba Na^+/H^+ . Este proceso tiene dos consecuencias: La acidosis intra celular es rápidamente reducida. Esta acidosis tiene un importante efecto inotrópico negativo, inhibiendo a la maquinaria contráctil. La rápida salida de H^+ de la célula re oxigenada, evita el efecto protector de la acidosis. La activación del bomba Na^+/H^+ causa un flujo de Na^+ dentro del citosol. (21)

La habilidad de esta bomba para remover el exceso de Na^+ , puede activar secundariamente a la bomba Na^+/Ca^+ que transporta el Na^+ hacia el exterior y el calcio hacia el interior de la célula (modo reverso) estos dos mecanismo provocan aún más sobrecarga de calcio intra celular. Con el consiguiente efecto deletéreo ya comentado previamente. (22)

Rol de la rápida normalización de la osmolaridad del tejido.

El intercambiador Na^+/H^+ juega un rol importante en la regulación del volumen. Los productos finales del metabolismo anaeróbico también acumulados, incrementan la sobrecarga osmótica en el espacio intracelular y el espacio intersticial. Si durante la reperusión el exceso de las moléculas osmóticamente activas es rápidamente lavado, se produce un gradiente osmótico entre el espacio intracelular y el espacio extracelular. Produciendo edema celular que puede desencadenar en la muerte de la misma. (23, 24)

Papel de los radicales Libres

Al restaurar el flujo sanguíneo en corazones isquémicos se producen radicales libres derivados de oxígeno tales como el anión superóxido (O_2^-), los radicales hidroxilos (OH^-) y peróxido de hidrógeno (H_2O_2), que poseen la capacidad de dañar las membranas de las células. (25-26) Este fenómeno provoca peroxidación

de las membranas, con daño estructural y funcional de la misma, condicionando un aumento en la permeabilidad de la membrana al calcio, lo que lleva a su vez un incremento en el calcio intracelular. Los tres principales mecanismos de daño por radicales libres son: la peroxidación de lípidos, la oxidación de las proteínas, y la rotura del ADN. ⁽²⁷⁻²⁸⁾

Proceso inflamatorio

Uno de los sucesos inducidos por la reperfusión es la acumulación de los leucocitos en el área isquémica. Los neutrófilos se unan a las células miocárdicas a través de las moléculas especializadas de adhesión intercelular. ⁽²⁹⁾ Los neutrófilos y monocitos activados son llevados al miocardio durante la reperfusión liberando diversas sustancias tóxicas para las células endoteliales y miocárdicas ⁽³⁰⁾ incluidos radicales libres, proteasas, elastasas y colagenasas.

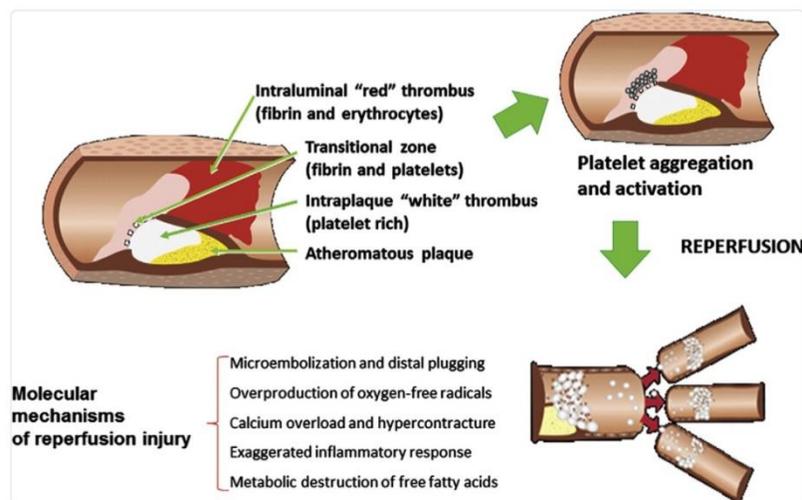


Fig2: Mecanismos que contribuyen al daño por reperfusión

Manifestaciones clínicas

El daño del miocardio durante la reperfusión causa cuatro tipos de disfunción cardíaca.

El primero es el aturdimiento miocárdico, un término que denota una disfunción mecánica que persiste después de la reperfusión a pesar de la ausencia de daño irreversible y pese a la restauración de un flujo coronario cercano a lo normal. Usualmente el miocardio se recupera de esta forma reversible de daño días o semanas después.⁽⁷⁻³¹⁾

El segundo tipo de disfunción cardíaca es el fenómeno de no reflujo que fue definido como la incapacidad de recuperar un flujo coronario normal pese a resolver la obstrucción coronaria.⁽³³⁾

El tercer tipo de disfunción cardíaca son las arritmias por reperfusión que son potencialmente dañinas, pero su tratamiento efectivo está disponible.⁽³⁴⁾

El último tipo es el daño por reperfusión letal. Que se define como la citólisis irreversible secundaria a la reperfusión en el tejido con células previamente isquémicas que aún mantenían reversibilidad al daño. Este es un mediador de muerte de las células miocárdicas, distinto del daño isquémico, y ha sido altamente debatido. Los beneficios totales de la reperfusión miocárdica no son los adecuados, debido a que el daño letal por reperfusión, disminuye la magnitud de la reducción del tamaño de infarto relacionado a una reperfusión temprana.⁽³⁵⁾

El medio más convincente para mostrar la existencia del daño por reperfusión como un mediador distinto de muerte celular en el miocardio, es mostrando que el tamaño del infarto puede ser reducido por una intervención usada al inicio de la reperfusión miocárdica.⁽³⁵⁾

Hablaremos de cada uno de las presentaciones clínicas del daño por reperfusión.

Miocardio aturdido

El concepto surgió en 1975 con el trabajo del grupo Vatner⁽³⁶⁾ que observó en animales de experimentación que el miocardio sometido a un breve periodo de

isquemia y que no había sufrido un daño irreversible, mostraba una disminución de la función miocárdica regional, la cual persistía incluso después de restaurar un flujo coronario normal.

Posteriormente Braunwald y Kloner ⁽³⁷⁾ contribuyeron a caracterizar este fenómeno utilizando el término “aturdimiento miocárdico” para referirse a la disfunción ventricular postisquémica que persiste después de la reperfusión pese a que el daño fue reversible. Por lo tanto el diagnóstico de aturdimiento miocárdico requiere que se presente a) isquemia transitoria, b) Disfunción ventricular post isquémica, c) Disfunción contráctil reversible con el tiempo. Los estudios han mostrado una relación entre el aturdimiento miocárdico y el daño por reperfusión. El remodelado ventricular después de un infarto agudo del miocardio es un importante predictor de pronóstico a largo plazo y precede el desarrollo de síntomas de insuficiencia cardíaca. ⁽³⁸⁾

Sin embargo en algunos estudios se ha mostrado una alta prevalencia de disfunción ventricular, que ocurre en pacientes con un IAM CEST que son tratados tempranamente con angioplastia. ⁽³¹⁾

Por lo tanto se concluye que la restauración de la permeabilidad de la arteria relacionada al infarto no siempre correlaciona con la presencia de una adecuada perfusión miocárdica. ⁽³⁸⁾

Aleixandre Araszkievicz et al ⁽³⁹⁾ al estudiaron el remodelado ventricular en los pacientes que sufrieron un infarto con elevación del ST tratados con PCI tempranamente. Ellos encontraron que casi el 33% de los pacientes con un IAM CEST anterior y un TMP de 0 1 resulta en un progresiva dilatación del VI a pesar de una rápida restauración del flujo TIMI 3. Por lo tanto un pobre TMP fue asociado al desarrollo de insuficiencia cardíaca.

Bolognese et al encontró ⁽⁴⁰⁾ que después de seis meses de haberse realizado la ACTP ocurría un remodelado ventricular aproximadamente en el 30 % de los pacientes un rango cercano al observado en los pacientes sometidos a trombolisis del 34%.

Bolognese et al asoció fuertemente la reperfusión miocárdica evaluado por ecocardiografía de contraste con progresiva dilatación del VI, mientras Wu et al ⁽⁴¹⁾ encontró que la obstrucción micro vascular evaluada por resonancia magnética realizada 10 días después del IAM predice el remodelado ventricular.

De luca et al ⁽⁴²⁾ asoció la edad con peor reperfusión miocárdica después de un IAM los resultados del estudio confirman que la reperfusión miocárdica fue más predictiva del desarrollo de remodelado ventricular que la restauración de un flujo TIMI 3.

Fenómeno de no reflujo

Se define como la incapacidad de reperfundir tejido previamente isquémico a pesar de lograr una permeabilidad de la arteria coronaria epicárdica que irriga dicho territorio. De esto se deduce el concepto de que no es una ecuación el hecho de que arteria abierta sea igual a miocardio perfundido. ⁽⁷⁾

El concepto de no reflujo fue por primera vez mencionado en la isquemia cerebral. Las hipótesis de este fenómeno surgió de observaciones en cerebros de conejos que eran sometidos a pequeños periodos de isquemia, entres 2 ½ minutos de isquemia, recuperando un flujo normal cuando la obstrucción se resolvía. Cuantos estos conejos eran sometidos a una isquemia prolongada, el flujo cerebral no era restaurado, pese a que se resolviera la obstrucción. La isquemia prolongada resulta en cambios importantes en la microvasculatura que interfieren con el flujo normal a las células cerebrales. La existencia de este fenómenos fue confirmado en una variedad de modelos animales. Y también se demostró en una variedad de tejidos. ⁽³³⁾

Kloner et al ⁽⁴³⁾ demostró la existencia del fenómeno de no reflujo en los corazones isquémicos y lo relacionó con enfermedad microvascular.

Entender la fisiopatología de este fenómeno es crucial para el manejo de esta condición.

Después del cese prolongado del flujo en una arteria coronaria y la posterior restauración del mismo, existe un daño a la microvasculatura que evita una

restauración normal del flujo a los miocitos. Este fenómeno es más pronunciado en el subendocardio en una manera similar al fenómeno de frente de onda de la isquemia, y está asociado en los pacientes con periodos más prolongados de oclusión coronaria. ⁽³³⁾

Los mecanismos exactos que causan anomalías en la microvasculatura no están bien esclarecidos. Hay teorías en la que la resistencia arterial coronaria mediada por la vasoconstricción, tanto epicárdica como intramiocárdica secundaria al daño endotelial y a la disminución de la secreción basal de óxido nítrico, la disminución de este mismo causado por la formación de radicales libres y la contracción celular coronaria por disfunción en la liberación del calcio por el retículo sarcoplasmático durante el estrés oxidativo. ⁽⁴⁴⁾

La incidencia de este fenómeno de no reflujo es del 0.6-7.5%. En el IAM en pacientes con flujo TIMI 3 en la arteria causal del infarto, la incidencia de perfusión miocárdica anormal es del 22-50% con promedios del 30%. La mayoría de los estudios con trombolisis en IAM ha reportado flujo TIMI 3 a los 90 min en el 50-55% en ACTP primaria convencional. ⁽³³⁻⁴⁴⁾

El significado clínico de un flujo coronario subóptimo es de particular importancia ya que tiene una asociación con eventos cardiovasculares mayores y mortalidad a un año.

El patrón de flujo coronario es definido a través de una escala establecida y utilizada desde los años 80 llamada flujo TIMI (Thrombolysis in myocardial infarction). ⁽³³⁾

La presencia de un flujo TIMI 3 después de la reperfusión es un potente predictor de supervivencia. Sin embargo cuando el flujo TIMI es menor de 3 existe una perfusión miocárdica subóptima que resulta en una disminución de la supervivencia a los 30 días⁽⁵⁾

Después de la terapia de reperfusión el fenómeno de no reflujo se correlacionan con un descenso incompleto del ST, que a su vez está asociado con incremento

en la incidencia de reinfarto, ruptura miocárdica y muerte. En humanos el fenómeno de no reflujo ha sido detectado por sincitiografía nuclear, ecocardiografía con contraste, Imagen de resonancia magnética, y tomografía por emisión de positrones en un promedio alrededor del 30% de los casos con IAM CEST. ⁽⁷⁾

Arritmias por reperfusión

Golbert et al observaron el desarrollo de ritmo idioventricular acelerado en 10 de 12 pacientes reperfundidos con estreptoquinasa intracoronaria. ⁽⁴⁵⁾.

Múltiples estudios han mostrado la aparición de ritmo idioventricular acelerado es más frecuente con la reperfusión que durante el episodio isquémico, por lo que la aparición de ritmo idioventricular acelerado se considera un criterio de reperfusión. ⁽⁴⁶⁾

Cabe señalar que debido a su baja incidencia se trata de un criterio muy específico pero poco sensible.

Arritmias ventriculares asociadas a reperfusión

Desde 1935, Tennat y Wiggers ⁽⁴⁷⁾ demostraron en modelos experimentales que la reperfusión súbita de miocardio sometido a isquemia aguda se acompañaba de arritmias ventriculares. En 1943, Harris y Rojas mostraron en un modelo experimental que estas arritmias se producían tanto durante la oclusión coronaria como después de liberarla ligadura arterial.

Mtaras et al ⁽⁴⁸⁾ por su parte encontraron que el desarrollo de fibrilación ventricular en pacientes sometidos a trombolisis intracoronaria se asociaba a una estenosis angiográfica menor del 80% y no encontraron casos de FV en pacientes con estenosis mayor del 80%.

Miller et al ⁽⁴⁹⁾ reportaron una incidencia del 100% de taquicardia ventricular en pacientes con reperfusión posttrombolisis intracoronaria en comparación con un 70% en aquellos sin evidencia de reperfusión. Los periodos de isquemia más breves seguidos por reperfusión se asocian a arritmias letales explica muchos

de los eventos de muerte súbita cardíaca arrítmicas que sean demostrado en pacientes con angina de Prinzmetal después de ceder el espasmo coronario. ⁽⁵⁰⁾

Finalmente el estudio PAM ⁽⁵¹⁾ demostró que cuando más rápido se abre la arteria causante del infarto mediante angioplastia primaria, mayor es la incidencia de arritmias ventriculares.

Resolución del ST

El objetivo de la reperfusión en el tratamiento del IAM CEST es una temprana y sostenida reperfusión del miocardio en riesgo. Sin embargo la óptima re canalización epicárdica, no guarda relación con una óptima perfusión miocárdica. Múltiples hallazgos angiográficos como flujo TIMI y la mancha miocárdica TMP, así como marcadores electrocardiográficos como resolución del segmento ST han sido propuestos para evaluar la reperfusión miocárdica. ⁽⁵⁾

Giuseppe et al evaluaron marcadores de reperfusión en la predicción del tamaño del infarto en pacientes con IAM CEST que son sometidos a angioplastia. Consideraron cómo resolución del ST, comparando el electrocardiograma diagnóstico y el post procedimiento (3 h). La resolución del ST fue definida como completa cuando era mayor del 70% parcial cuando estaba dentro del 30- 70 % y no resolución cuando era menor del 30 %. Ellos encontraron que la combinación de tres marcadores de reperfusión óptima fue una desviación del. ST 0 -2 mm, TIMI y TMP 3 mostró un infarto muy pequeño y una buena fracción de eyección al alta. Por lo tanto este estudio demostró que los IAMCEST tratados con angioplastia el Flujo TIMI, TMP y la resolución del. ST son marcadores de pronóstico en la predicción del tamaño del infarto. ⁽⁵²⁾

La angiografía y el electrocardiograma puede proveernos de información en la evaluación de la perfusión miocárdica y su combinación puede ser considerada para definir el éxito de la reperfusión mecánica del IAMCEST. ⁽⁵³⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

El instituto nacional de cardiología “Ignacio Chávez” es una institución que brinda servicios médicos de tercer nivel y funge como hospital de concentración de enfermedades cardiovasculares, cuya complejidad requieren un manejo multidisciplinario y especializado. De ahí que los pacientes que se atienden, se caracterizan por patologías complejas y diversas, con una alta prevalencia de comorbilidades que alteran el curso clínico, que a su vez demandan recursos y requieren manejo especializado.

La enfermedad aterosclerosa coronaria es la principal causa de muerte en el mundo. Aproximadamente 3.8 millones de hombres y 3.4 millones de mujeres mueren por esta enfermedad cada año.

El tratamiento de reperfusión representa el método que en la actualidad limita el tamaño del infarto y las complicaciones letales de éste, siendo la angioplastia coronaria percutánea la herramienta principal para lograr este objetivo. Sin embargo, pese a que se ofrezca una terapia de reperfusión temprana a los pacientes, hay un porcentaje de ellos que presentan síntomas deletéreos secundarios a la reperfusión, fenómeno conocido como daño por reperfusión, que cuando se instala, puede representar hasta el 50% del tamaño del infarto final. Siendo causa de muerte y morbilidad después de un infarto agudo del miocardio.

La prevalencia de daño por reperfusión no ha sido evaluada en estudios previos. El contar con información sobre las formas de presentación y evolución de estos pacientes ayudará a ofrecerles un mejor manejo y apoyará el desarrollo de nuevas terapias para la atención de esta temible complicación. Por todo esto resulta trascendente realizar un estudio en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” que identifique la Prevalencia de este fenómeno, sus características demográficas, clínicas en pacientes que presentan un infarto agudo del miocardio con elevación del ST.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la prevalencia de daño por reperfusión en los pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del ST que son sometidos a terapia de reperfusión con angioplastia coronaria percutánea?

HIPÒTESIS

En los pacientes con IAM con elevación del segmento ST reperfundidos mediante ACTP dentro de las primeras seis horas existe una alta prevalencia de daño por reperfusión.

OBJETIVOS

OBJETIVOS PRIMARIOS:

- Determinar la prevalencia del daño por reperfusión en los pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación ST que son sometidos a angioplastia coronaria percutánea atendidos en nuestro instituto.
- Conocer y comparar las características clínicas y demográficas de los pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del ST que presentan daño por reperfusión contra los que no presentan daño por reperfusión que son sometidos a angioplastía coronaria percutánea en el Instituto Nacional de Cardiología “Dr. Ignacio Chávez”.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Evaluar y comparar la mortalidad en ambos grupos de estudio.
- Evaluar y comparar las complicaciones intra hospitalarias en ambos grupos de estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio:

Se realizó un estudio de tipo cohorte, descriptivo, transversal, retrospectivo.

Características del lugar donde fue llevado a cabo.

El cual fue llevado a cabo en el servicio de urgencias y unidad de cuidados coronarios del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, institución de tercer nivel de atención, el cual pertenece a la secretaria de salud, el cual funge como centro de referencia de enfermedades cardiovasculares. El estudio fue realizado en el periodo comprendido de agosto 2005 mayo del 2015.

Población estudiada.

Se analizó la base de datos del registro prospectivo de todos los pacientes que ingresan a la unidad de cuidados coronarios del Instituto Nacional de Cardiología a partir de septiembre del 2005 hasta Mayo 2015. Se estableció como universo de trabajo una población total de 621 pacientes que cumplieron con los siguientes criterios:

Criterios de inclusión

- Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de infarto agudo del miocardio con elevación del ST que ingresaron en el periodo comprendido de agosto del 2005 a mayo del 2015 a la unidad de cuidados coronarios del INC “Dr Ignacio Chavez”..
- De ambos sexos.
- Mayores de 18 años.
- Sometidos a terapia de reperfusión con angioplastia coronaria percutánea en las primeras seis horas del inicio de los síntomas.

Criterios de exclusión

- Se excluyeron los pacientes que no contaran con los datos de todas las variables evaluadas en el estudio.
- Se excluyeron a todos los pacientes que por algún motivo no se realizó la ACTP.

Criterios de eliminación

- Se eliminaron a los pacientes que tenían antecedente de un infarto previo.
- Se eliminaron a los pacientes que tenían un flujo inicial en la coronariografía diagnóstica TIMI 2-3.
- Se eliminaron a aquellos que en su seguimiento no contarán con ecocardiograma post intervencionismo.

Estudiamos una población total de 621 pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados coronarios con diagnóstico de Infarto con elevación del segmento ST (IAM CEST). La selección de la muestra se realizó de la siguiente manera. **Fig 1** De un total de 15, 213 pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados coronarios (UCC) en el periodo ya determinado: 3,763 (24.7%) pacientes ingresaron con diagnóstico de IAM CEST. Del total de ingresos a la UCC 11, 450 (75.3%) pacientes ingresaron con un diagnóstico diferente al de infarto con elevación del ST.

De los pacientes con IAM CEST se eliminaron 1,954 (51.9%) pacientes clasificados como infarto no reperfundido. De los pacientes reperfundidos 1809 (48%), se eliminaron a 400 pacientes (21.9%) que recibieron como terapia de reperfusión trombolisis y se incluyeron 1409 (77.8%) pacientes que fueron sometidos a ACTP como terapia de reperfusión. De estos se eliminaron a 111 (7.8%) pacientes a los que por algún motivo la ACTP no se llevó a cabo. Quedando como un total de pacientes a los que se realizó ACTP 1,307 pacientes (92.2%).

De estos se eliminaron a aquellos que tenían antecedente de un infarto previo 261 (20%), para continuar el estudio con 1046 pacientes (80%) que ingresaron con diagnóstico de IAM CEST en su primer evento de infarto. De estos se eliminaron a 249 (23.8%) pacientes que habían tenido un inicio de los síntomas más de seis horas continuando el estudio con un total de 797(76.2%) pacientes que tenían un inicio de los síntomas menor a 6 horas. Finalmente de 797 pacientes incluidos, se excluyeron a los pacientes que al realizar la coronariografía diagnóstica tenían un flujo TIMI inicial de 2 o 3 que correspondían a 176 pacientes (22.1%) y continuaron en el estudio 621 pacientes con un flujo inicial TIMI 0 o 1 (77.9%). La muestra final de nuestro estudio incluyó un total de 621 pacientes.

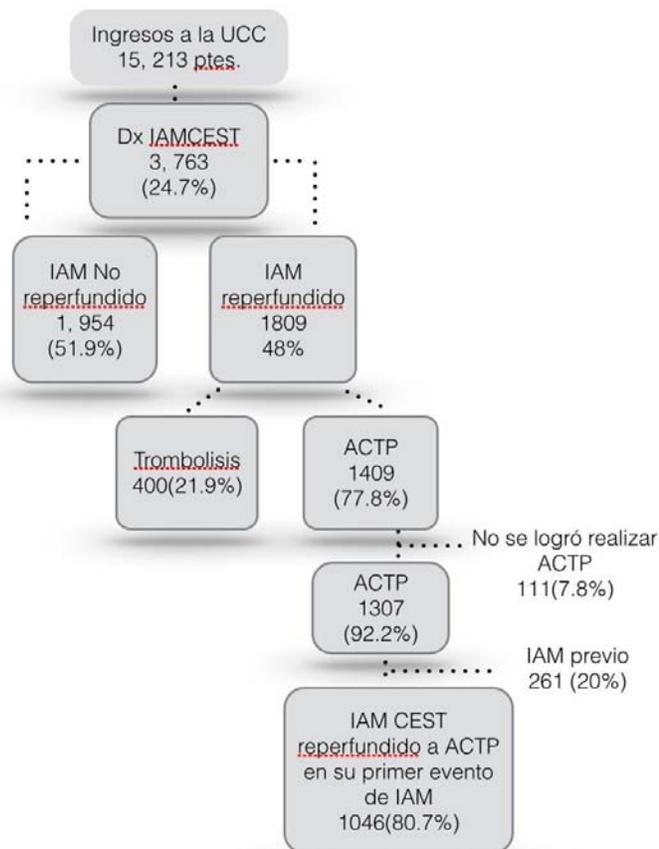


FIG 1. Flujograma de la selección de la muestra.

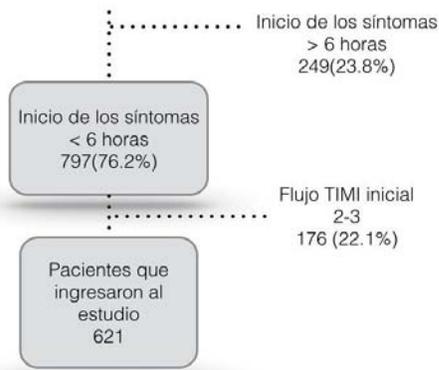


FIG 1. Continuación flujograma de selección de la muestra.

Se compararon las características clínicas de aquellos pacientes con y sin daño por reperfusión.

Se estudiaron las siguientes variables de todos los pacientes: edad, género, factores de riesgo cardiovascular incluyendo: Tabaquismo previo, Tabaquismo actual, Diabetes Mellitus 2, Dislipidemia, Hipertensión arterial sistémica, Angina previa , consumo de aspirina previa, consumo de estatinas previa.

Se evaluó la forma de presentación clínica de ambos grupos, analizando localización del infarto considerándose este rubro en dos grupos: infarto anterior e infarto no anterior. Se evaluó a su ingreso la clasificación Killip Kimbal, así como los signos vitales a su ingreso incluyendo presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y frecuencia cardíaca.

De los datos obtenidos de la coronariografía se evaluó la arteria responsable del infarto, el flujo final de acuerdo a la clasificación TIMI así como el Blush miocárdico de acuerdo a la clasificación TMP.

Se comparó la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en ambos grupos de estudio.

Finalmente se realizó una comparación con respecto a la mortalidad, y complicaciones intrahospitalarias incluyendo edema agudo pulmonar, angina recurrente, insuficiencia cardíaca, re infarto y evento vascular cerebral.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Género: Sexo del paciente. Se definió como Femenino o Masculino.

Edad: Edad en años al ingreso del paciente a la unidad de cuidados coronarios.

Tabaquismo previo: Consumo de tabaco con un año de suspensión al momento del ingreso a la unidad de urgencias. Este se obtuvo como antecedente en el expediente clínico y se definió como SI o NO.

Tabaquismo actual: Consumo de tabaco por lo menos de 1 año hasta el ingreso hasta la fecha de ingreso del paciente.

Diabetes mellitus: Glucosa en ayuno mayor de 126 mg/dl , glucosa tomada al azar > 200 mg/dl . Esta se obtuvo del expediente clínico y se definió como SI o NO.

Hipertensión arterial sistémica: Presión arterial sistémica >140/90. Se obtuvo del expediente clínico en los antecedentes del paciente. Se definió como SI o NO.

Dislipidemia: Se consideró como si el paciente presenta o no el antecedente del mismo el cual es recabado del expediente clínico.

Angina previa: Se consideró como la presencia de angina una semana o más previa al ingreso del paciente a urgencias.

Localización del infarto: Se obtuvo del expediente clínico a través del electrocardiograma en donde podía evidenciarse la elevación del ST. Se dividió en dos grupos. Infarto de localización anterior e infarto de localización no anterior.

Clasificación Killip Kimbal: Estratificación que se utiliza para los pacientes con infarto agudo del miocardio que permite establecer el pronóstico y la probabilidad de muerte a los 30 días tras el infarto. Se determinó como:

KK I: Sin signos de insuficiencia cardíaca.

KK II : Paciente con estertores crepitantes húmedos, tercer ruido.

KK III : Paciente con edema agudo pulmonar.

KK IV: Pacientes con choque cardiogénico.

Se obtuvo del expediente clínico al ingreso del paciente. La evaluación fue clínica.

Arteria responsable del infarto: Se determinó como la arteria coronaria culpable del infarto a aquella con compromiso de flujo. Definido como un flujo TIMI 0-1 durante el estudio de coronariografía diagnóstica, y que coincidía con la localización por electrocardiograma. Se determinó como posibilidades:

Descendente anterior, Circunfleja, Coronaria Derecha, Diagonal, Obtusa marginal, Descendente posterior, Ramo intermedio. Se obtuvo de la nota de hemodinámica en el expediente clínico.

Flujo TIMI post ACTP: Flujo coronario por escala TIMI, posterior a la intervención coronaria percutánea y la resolución de la obstrucción. Se definió como Flujo TIMI 3, 2, 1, 0. Ésta variable se obtuvo del reporte de hemodinámica que se encontraba en el expediente clínico,

Escala TMP: Evalúa la perfusión miocárdica. Se determinó como:

- **TMP 3** A una normal entrada y salida del contraste desde la microvasculatura. Hay una apariencia de vidrio despolido llamado por los estadounidenses (Blush) u opacificación del miocardio en la distribución de la arteria culpable del infarto que se limpia normalmente y es ausente o ligeramente o moderadamente persistente al final de la fase de lavado (aproximadamente 3 latidos cardiacos).
- **TMP 2** Entrada y salida de contraste retardada desde la microvasculatura. Hay un blush u opacificación del miocardio en la distribución de la arteria culpable del infarto que es fuertemente persistente al final de la fase de lavado (El lavado del contraste persiste fuertemente después de tres latidos cardiacos y no disminuye o disminuye mínimamente en la fase de lavado).
- **TMP 1** Entrada y salida de contraste lenta, falla para la salida del contraste de la microvasculatura. El contraste permanece hasta la siguiente inyección aproximadamente 30 seg entre las inyecciones.

- **TMP 0** Ausencia de perfusión miocárdica. No existe o hay una mínima opacificación del miocardio en la distribución de la arteria culpable del infarto.

Esta variable se obtuvo de la nota de hemodinámica del expediente clínico, de la fecha que el paciente fue intervenido.

Consumo de Aspirina: Antecedente de consumo de aspirina mínimo de 7 días previos al ingreso del paciente por el infarto. Se categorizó como SI o No.

Consumo de estatina: Antecedente de consumo de estatina previo al ingreso del paciente por diagnóstico de infarto agudo del miocardio. Se categorizó como SI o No.

Edema agudo pulmonar: Se determinó clínicamente al ingreso del paciente. Basado en la exploración física y se corroboró por placa de radiografía de tórax. Esta variable se categorizó como SI o No.

Angina recurrente: La presencia de angina más de 24 hrs después del evento del infarto hasta 28 días después de la fecha del mismo. Se obtuvo del expediente clínico. Se categorizó como SI o No.

Insuficiencia cardiaca sintomática: Se evaluó clínicamente con la clasificación de la New York Heart Association. Definiéndose como un NYHA II o más y se corroboró por la medición de la fracción de eyección medida por método de imagen ecocardiográfica con FEVI menor de 50%. Se categorizó como SI o No.

Re- infarto: Presencia de síntomas típicos de angina asociados a cambios electrocardiográficos y elevación de biomarcadores de daño miocárdico durante su hospitalización según las guías internacionales de infarto agudo del miocardio.

Evento vascular cerebral: Déficit neurológico motor o del lenguaje, el cual se obtuvo clínicamente y que se corroboró por imagen de tomografía de cráneo computada o Imagen de resonancia magnética de encéfalo. Se obtuvo del expediente clínico y se categorizó como SI o No.

Daño por reperfusión:

Se consideró como un conjunto de manifestaciones deletéreas presentadas posterior a la angioplastia coronaria percutánea (ACTP). Que incluyó la presencia de uno o todas de las siguientes:

- Fenómeno de no reflujo: Se definió como fenómeno de no reflujo como a la incapacidad de restaurar un flujo coronario pese a remover la oclusión coronaria. Fue obtenida de la nota del procedimiento de hemodinámica del expediente clínico.
- Aturdimiento miocárdico: Disfunción mecánica prolongada secundaria a un evento isquémico que persiste después de la reperfusión de un tejido previamente isquémico en ausencia de daño irreversible. Fue obtenido del reporte de ecocardiografía realizado una semana posterior al procedimiento de ACTP, tomándose de este reporte la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. La escala fue tomada como presente o no. Se consideró como aturdimiento miocárdico una FEVI menor de 35 %.
- Arritmias por reperfusión: Fue considerada como la presencia de taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, ritmo idioventricular que se presentaron posterior a la reperfusión por ACTP. Se obtuvo del expediente clínico. Se determinó como SI o NO presente.
- Resolución del ST. Se consideró como resolución del ST a una disminución de más del 70% de la elevación del ST a los 90 minutos de la reperfusión, comparado con el electrocardiograma diagnóstico del ingreso.

ANÀLISIS ESTADÍSTICO

Se efectuó el análisis de cada una de las variables y su distribución con medidas de tendencia central y de dispersión. Las variables continuas se reportaron como media \pm desviación estándar o mediana y percentil 25 y 75 de acuerdo a su distribución. Las variables categóricas se reportaron como número y porcentaje.

Las diferencias en las variables continuas entre los pacientes con y sin daño por reperfusión se analizaron con la Prueba t de student para muestras independientes o U de Mann Whitney de acuerdo al tipo de distribución de la variable.

La comparación de las variables categóricas entre los pacientes con y sin daño por reperfusión se analizó con la prueba de Chi2 o prueba exacta de Fisher.

Todo lo anterior se efectuó con el paquete estadístico SPSS 20.0

RESULTADOS

Se identificó un total de 3 763 pacientes que ingresaron con el diagnóstico de IAM CEST, que corresponde al 24.7% de todas las causas de ingreso. Del total de pacientes que ingresaron con IAM CEST sólo el 48% recibe terapia de reperfusión y la terapia de elección fue la angioplastia coronaria percutánea en un 78% de los casos.

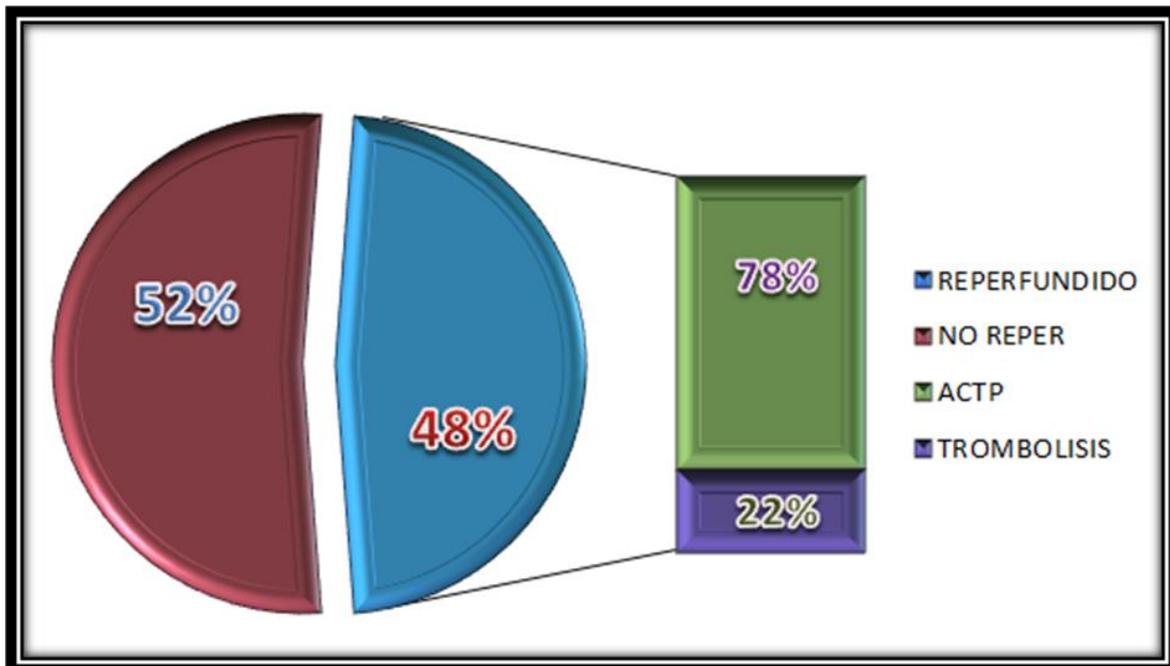


Fig 1. Tratamiento del IAM CEST y tipo de terapia de reperfusión.

ACTP. Angioplastia coronaria transluminal percutánea.

De un total de 621 pacientes los cuales se les ofreció terapia de reperfusión por ACTP dentro de las primeras 6 horas del inicio de los síntomas, se encontró que 203 (32.7%) pacientes presentaron daño por reperfusión y 418 (67.3%) no presentaron esta complicación.

Características demográficas

La edad promedio de ambos grupos fue de 58.2 ± 11.2 , $59 \text{ años} \pm 12.5$ en el grupo con daño por reperfusión y 57.5 ± 11.6 ($p 0.02$) en el grupo sin daño por reperfusión. El daño por reperfusión fue más frecuente en hombres 165 (81.3%) hombres VS 38 (18.7%) mujeres aunque no existió diferencias en ninguno de los grupos.

El IMC promedio de ambos grupos fue 27.3 ± 4 . No hubo diferencias significativas en ninguno de los grupos con respecto a este parámetro.

Las características demográficas de la población total se exponen en la Tabla 1.

Característica	Resultado
Edad (años)	58.2±11.2
Género masculino (%)	524 (84)
IMC	27.3±4
Hipertensión (%)	290 (46.7)
Diabetes (%)	179 (28)
Dislipidemia (%)	218 (35)
Tabaquismo Actual(%)	250 (40)
Tabaquismo previo (%)	174 (28)
Angina previa (%)	59 (9.5)
Uso de aspirina (%)	51 (8.2)
Uso de estatina (%)	48 (7.7)
Daño por reperfusión (%)	203 (32.7)

Tabla 1. Características demográficas de la población total estudiada.

Factores de riesgo cardiovascular

En relación a los factores de riesgo cardiovascular no se observó diferencia significativa entre ninguno de los grupos estudiados, al comparar los antecedentes de tabaquismo actual, tabaquismo previo, DM2, Dislipidemia, Hipertensión arterial sistémica y angina previa.

Sin embargo se denota que la mayoría de los pacientes en ambos grupos carecían del hábito del tabaquismo, sólo 76 (37.4%) pacientes en el grupo de daño por reperfusión y 174 (41.6 %) del grupo sin daño tenían éste antecedente. Las enfermedad más prevalente fue la HAS con un total de 290 pacientes (40%). La DM2 (28%), la Dislipidemia (35%), la angina previa(9.5%) , el consumo de estatinas (7.7%) o de aspirina(7.7 %) no fue prevalente en ninguno de los grupos.

Las características de los factores de riesgo así como el porcentaje y valores de p de cada uno de los grupos se exponen en la tabla 2.

Característica	Daño por reperfusión n=203	Sin daño por reperfusión n=418	Valor d P
Edad (años)	59.9±12.5	57.5±11.1	0.02
Género masculino (%)	165 (81.3)	359 (86.1)	0.12
Género femenino (%)	38 (18.7)	58 (13.9)	0.12
IMC	27.2±4.3	27.5±3.8	0.43
Hipertensión (%)	90 (44.3)	200 (47.8)	0.44
Diabetes (%)	63 (31)	111 (26.6)	0.25
Dislipidemia (%)	66 (32.5)	152 (36.4)	0.37
Tabaquismo Actual (%)	76 (37.4)	174 (41.6)	0.33
Tabaquismo previo (%)	59 (29.1)	115 (27.5)	0.7
Angina previa (%)	17 (8.4)	42 (10)	0.56
Uso de aspirina (%)	20 (9.9)	31 (7.4)	0.35
Uso de estatina (%)	11 (5.4)	37 (8.9)	0.15

Tabla 2. Distribución de los factores de riesgo cardiovascular en cada uno de los grupos estudiados.

Características clínicas al ingreso

Se evaluó la presentación clínica a su ingreso en ambos grupos.

Los pacientes que desarrollaron daño por reperfusión el 60% (123) ingresaron con un KK I seguido por un 40%(80) de pacientes que ingresó en un KK mayor o igual a II. En cambio los pacientes del grupo sin daño por reperfusión presentaron casi en su totalidad a su ingreso KK I 85.7%(354) Esta variable con un valor de $p = 0.001$.

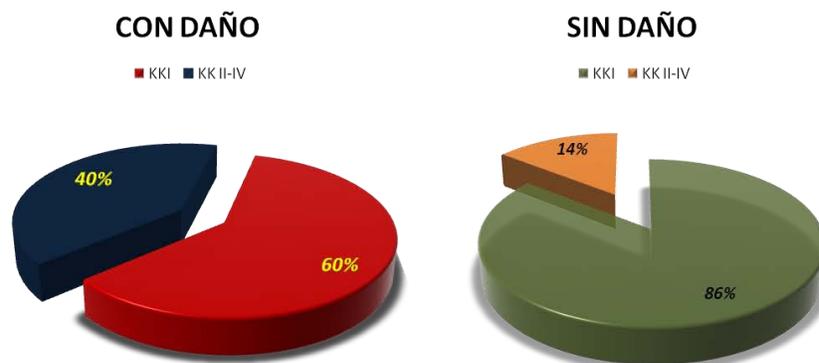


Fig. 2. Porcentaje de pacientes que presentaron Killip Kimbal II-IV en los grupos de estudio.

KK:Clasificación Killip Kimbal

En los pacientes con daño por reperfusión predominó el infarto de localización anterior en 58.6%(119) lo cual difirió en el grupo sin daño por reperfusión con un 42% y valor de $p = 0.001$.

Se obtuvieron los signos vitales a su ingreso con un promedio en ambos grupos de presión arterial sistólica de 131 mmHg, Presión arterial diastólica de 81 mmHg y frecuencia cardiaca de 79 latidos por minuto, sin diferencias significativas en ninguno de los grupos.

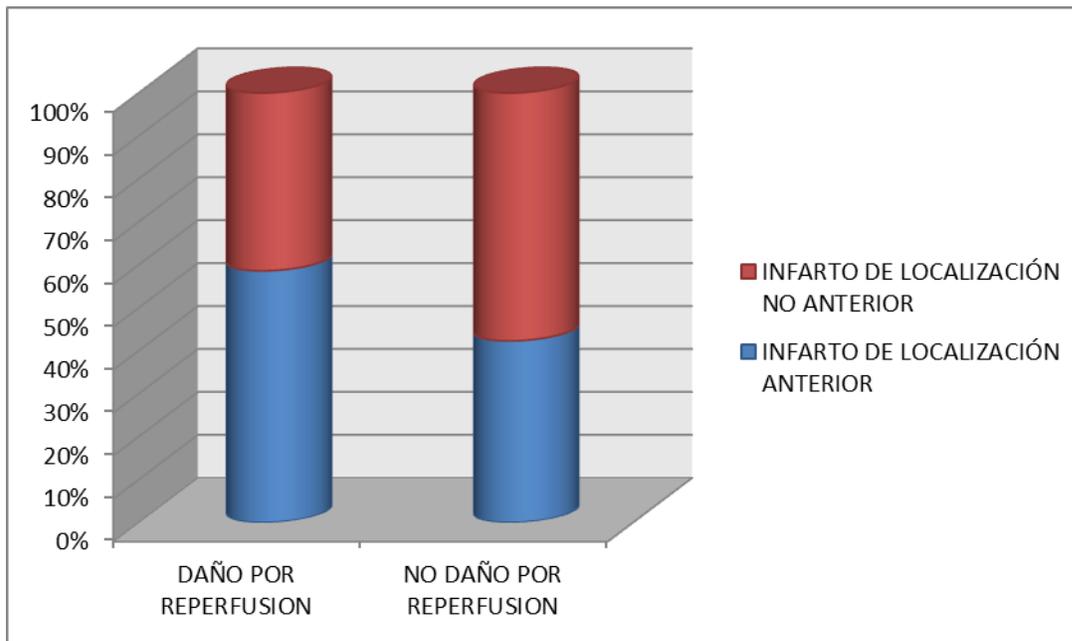


Fig 3. Localización del infarto y su relación con daño por reperusión.

Características angiográficas

La arteria responsable del infarto que predominó en el grupo con daño por reperusión fue la descendente anterior con un 57.1% (116), seguida de la Coronaria derecha con un 32.5% (66), en el grupo sin daño por reperusión tanto la descendente anterior como la coronaria derecha fueron las arterias que predominaron en igual proporción como culpables del infarto 42.6% y un 42.3% respectivamente. Con un valor de $p = 0.05$.

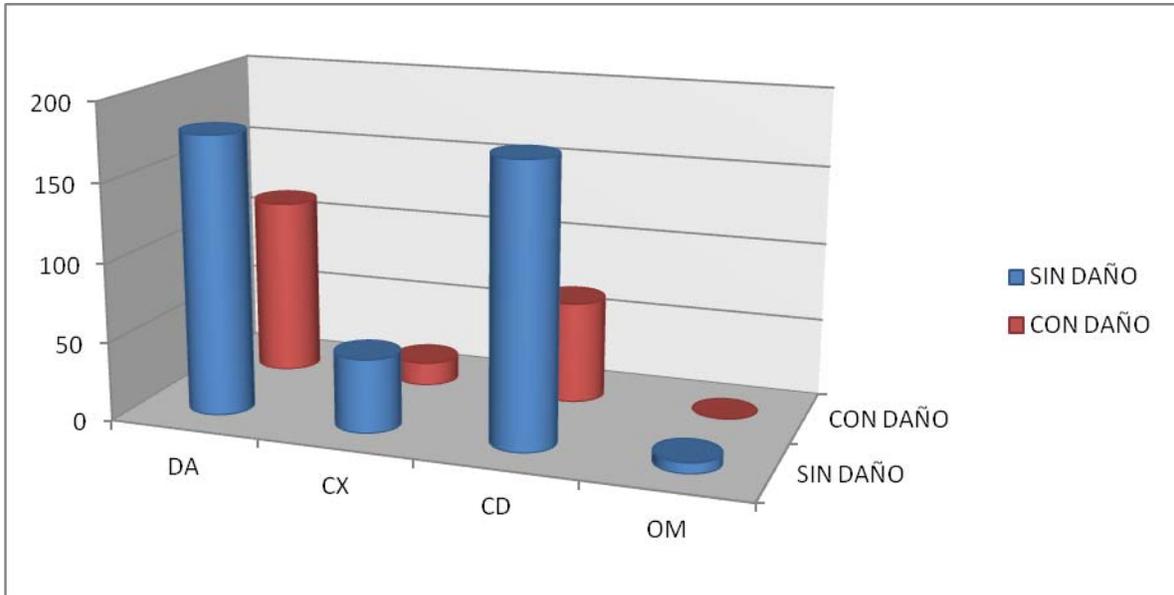


Fig. 4. Arteria responsable del infarto en relación con daño por reperusión.

Da: Descendente anterior. Cx: Circunfleja, CD: Coronaria Derecha. OM: Obtusa marginal.

Posterior a la intervención se evaluó el flujo final por escala TIMI. En el grupo con daño por reperusión en flujo TIMI se reportó en los siguientes porcentajes: TIMI 0 en 9.4% (19), TIMI 1 7.9% (16), TIMI2 23.6% (48), TIMI 3 59.1% (120). En el grupo sin daño por reperusión el flujo final TIMI que predominó fue TIMI3 en un 84.2%. Valor de p=0.

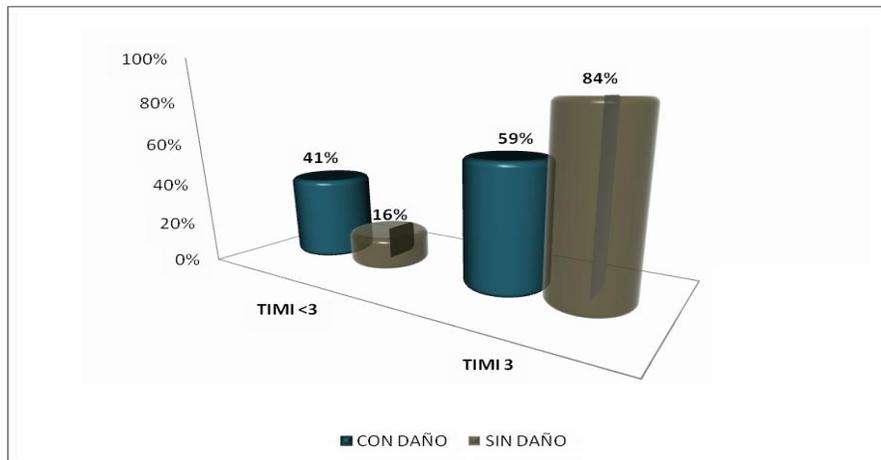


Fig. 5. Relación del flujo post intervención por escala TIMI con respecto a daño por reperusión.

Flujo TIMI (Trombolysis in myocardial infarction)

Con respecto a la perfusión miocárdica medida por TMP, en el grupo con daño por reperfusión éste se reportó como TMP3 en un 31% y un TMP <3 en 69% a diferencia del grupo sin daño por reperfusión en donde el TMP 3 se presentó en un 57% y fue menor de tres en un 43% . Valor de p =0.01.

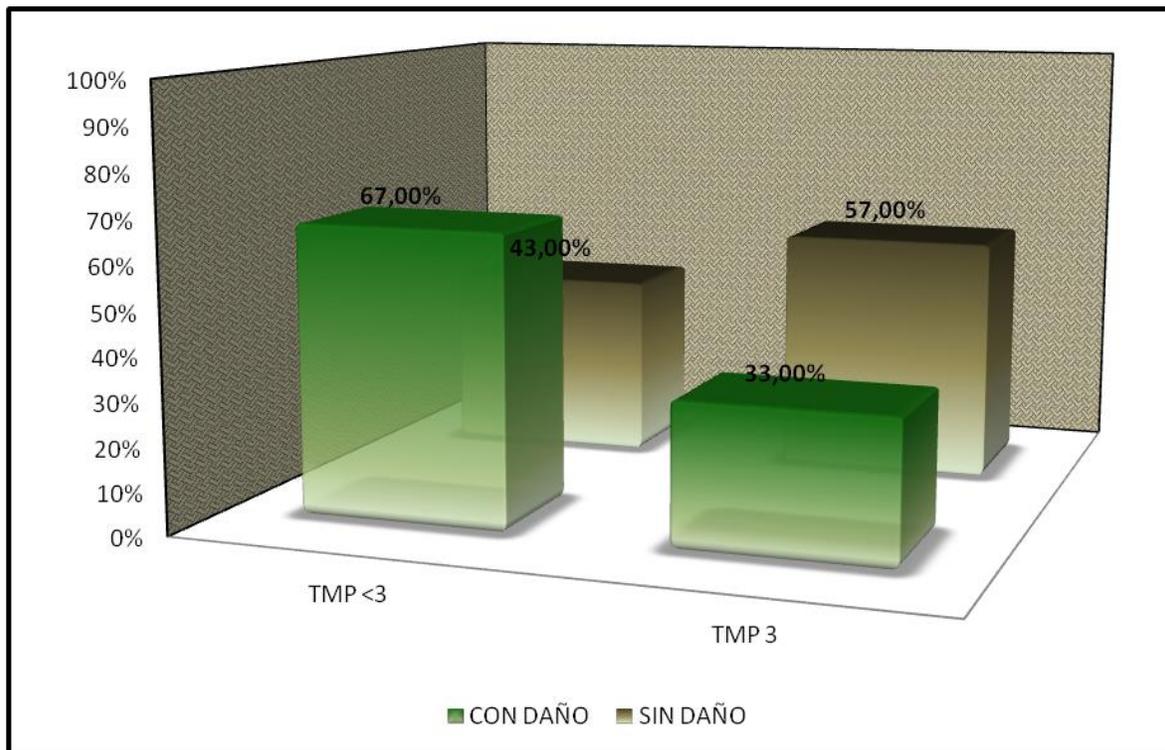


Fig. 6 Perfusión miocárdica valorada por TMP en relación a daño por reperfusión

TMP: TIMI myocardial perfusión

La FEVI promedio en el grupo sin daño por reperfusión fue de 54% \pm 7.3 versus 43% \pm 11.4 en el grupo con daño por reperfusión.

Complicaciones intrahospitalarias

No hubo diferencias con respecto a la presentación de reinfarto en ninguno de los grupos, fue una complicación poco frecuente observándose en el 2% en el grupo con daño por reperfusión y 0.5% en el grupo sin daño. La angina recurrente fue una complicación que se registró en una frecuencia casi nula con un 1% en el grupo sin daño por reperfusión y en ningún paciente en el grupo sin daño.

La insuficiencia cardiaca se presentó en el 6.4% de los pacientes en el grupo con daño por reperfusión contra 0.2% en el otro grupo estudiado, con un valor de p: 0.001.

La frecuencia de edema agudo pulmonar en el grupo con daño por reperfusión fue de 9.4% a comparación de la poca frecuencia o nula (0.7%) que presentó esta complicación en el grupo sin daño por reperfusión. Con un valor de p=0.001.

No hubo diferencias en ninguno de los grupos con respecto a la presencia de EVC durante la hospitalización.

Característica	Con daño por reperfusión n=203	Sin daño por reperfusión n=418	p
Killip Kimbal II-IV (%)	80 (40)	59 (14)	0.001
TIMI < 3(%)	83(41)	66(16)	0.001
TMP < 3 (%)	136(67)	182 (43)	0.001
Mortalidad (%)	34 (16.7)	2 (0.5)	0.001
Insuficiencia cardiaca (%)	13 (6.4)	1 (0.2)	0.001
Edema agudo pulmonar (%)	19 (9.4)	3 (0.7)	0.001

Tabla 3. Complicaciones intrahospitalarias asociadas a daño por reperfusión

Finalmente se observó una diferencia significativa con respecto a la mortalidad en ambos grupos, representada por 16.7% de muertes en el grupo de daño por reperfusión a contra 0.5% de muertes presentada en el grupo sin daño por reperfusión. Con un valor de p =0.001.

MORTALIDAD

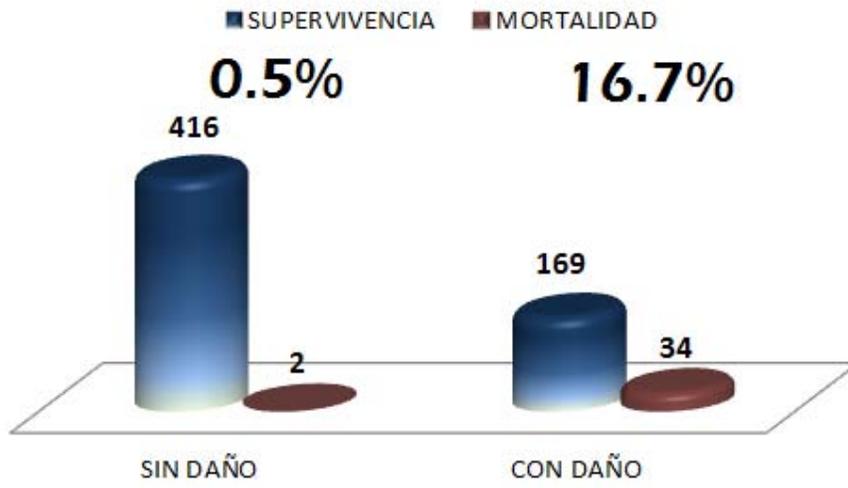


Fig. 7 Mortalidad en relación a daño por reperfusión

DISCUSIÓN

En el tratamiento del infarto agudo de miocardio la prioridad es el reestablecimiento lo más precoz posible del flujo en las arterias coronarias. La repermeabilización coronaria tras un infarto de miocardio ha mostrado beneficios en términos de mortalidad, reinfarto, complicaciones mecánicas o eléctricas y mantenimiento del tamaño y función ventricular. (7)

En el presente estudio encontramos que la prevalencia de infarto agudo del miocardio con elevación del ST fue de un 24% lo cual difiere con las estadísticas reportada por el estudio RENASICA II en el 2005(4), sin embargo correlaciona con lo reportado en la literatura mundial en donde se ha reportado un incremento en el prevalencia de síndrome coronario sin elevación del ST, reportándose sólo al IAM CEST en un 19.5 % (2) como responsable del SICA.

De los pacientes que ingresan a nuestro instituto, sólo el 48% de todos los IAM CEST se reperfundan, lo cual representa aún niveles subóptimos con respecto a los objetivos en la terapia de reperfusión del infarto agudo del miocardio. De los pacientes que son reperfundidos, la terapia de elección correlaciona con lo reportado a nivel mundial representado en su gran mayoría por la angioplastia coronaria percutánea transluminal.

Nuestra población de estudio constituyó en su mayoría hombres, con un promedio de edad de 58 años, con respecto a otras características demográficas no hubo diferencias significativas en ninguno de los grupos.

Tampoco se observó una diferencia estadística significativa con respecto a los factores de riesgo cardiovasculares estudiados en ninguno de los grupos. Sin embargo, si es importante destacar, que pese a lo esperado los pacientes en su mayoría, carecen de los factores de riesgo típicos para enfermedad

cardiovascular, siendo sólo prevalente en la mayoría hipertensión arterial sistémica.

Aunque los mecanismos exactos de la dilatación ventricular tras el infarto no son del todo conocidos se sabe que la apertura de la arteria coronaria juega un papel clave en el desarrollo de este fenómeno. Incluso en casos en los que la repermeabilización coronaria no se refleja en una reducción del tamaño del infarto se ha demostrado que participa en el mantenimiento de los volúmenes ventriculares y la FE, esta hipótesis se conoce como “hipótesis de la arteria abierta. (8,19,14)

Sin embargo, hay evidencias suficientes que demuestran que la restauración completa del flujo coronario, aún siendo necesaria, no es suficiente debido a la importancia de la integridad de la microcirculación en la perfusión miocárdica. La existencia de una perfusión alterada a pesar de la permeabilidad de la arteria coronaria epicárdica se conoce como el fenómeno de no reflujo, la cual es una manifestación de daño por reperfusión y se ha relacionado con un pronóstico adverso en términos de remodelado ventricular, función sistólica tardía y eventos clínicos, incluyendo la mortalidad total. (26)

Nosotros evaluamos la presencia de daño por reperfusión en un grupo de pacientes tratados de acuerdo a las recomendaciones actuales del infarto agudo del miocardio con elevación del ST que se presentaron dentro de las primeras seis horas del infarto y que fueron reperfundidos por ACTP.

El daño por reperfusión definido como la presencia de arritmias, aturdimiento miocárdico, fenómeno de no reflujo y no resolución del ST.

La prevalencia de daño por reperfusión no ha sido englobado ni reportado en estudios previos, Nosotros encontramos una prevalencia de daño por reperfusión del 32.7% en la población de estudio. Los únicos estudios que hay sobre

prevalencia se refieren a alteraciones de la perfusión miocárdica post ACTP y han determinado una prevalencia del 43% en los pacientes reperfundidos exitosamente.(33)

Estos hallazgos resultan de gran importancia ya que los estudios si han demostrado que el daño por reperfusión, llega a determinar hasta el 50% del tamaño final del infarto, lo cual está relacionado a complicaciones que aumentan la mortalidad, como son disfunción ventricular, insuficiencia cardiaca, arritmias letales. (6)

Con respecto a las características clínicas de los pacientes a su ingreso pudimos observar que la mayoría se presentó en clase Killip Kimbal I en ambos grupos, sin embargo con un porcentaje no despreciable los pacientes que ingresaron con $KK > 2$ presentaron durante su evolución daño por reperfusión en relación con los que no lo presentaron. No hubo diferencias en la frecuencia de la localización del infarto al dividir los grupos en localización anterior y no anterior. Pese a esto la localización anterior del infarto, así como la arteria descendente anterior como responsable del mismo se asoció a mayor frecuencia a daño por reperfusión. Esto también se correlaciona con las complicaciones intrahospitalarias observadas, como son edema agudo pulmonar e insuficiencia cardiaca en el grupo de daño por reperfusión. Lo cual podría ser explicado por la presencia de mayor miocardio en riesgo, mayor extensión del infarto, mayor disfunción ventricular a comparación de los infartos de localización no anterior.

En su estudio Ding S, et al(52) encontraron que los pacientes que presentaban alteraciones en la perfusión miocárdica post intervencionismo tenían un tiempo más tardío en recibir la terapia de reperfusión, un pico más alto de CKMB, la localización del infarto era más anterior y tenían más lesiones proximales y pocos tenían un flujo TIMI 3 post. PCI, lo cual correlaciona con lo encontrado en nuestro estudio.

Múltiples líneas de evidencia demuestran que la reperfusión microvascular de la zona infartada es el principal determinante de la función ventricular recuperada y un factor pronóstico en pacientes con IAM CEST. Nosotros encontramos que el grupo con daño por reperfusión presentan una FE aproximada de 40% en comparación a la FE normal encontrada en el grupo sin daño por reperfusión. (31)

En nuestro estudio no hubo asociación con respecto a reinfarto, angina recurrente o EVC al daño por reperfusión. De hecho algunos de los factores clínicos que se han asociado al desarrollo de daño por reperfusión reportados en la literatura, son los tiempos prolongados de isquemia a que está sometido el miocardio, la extensión del infarto, la edad del paciente, la hipotensión arterial en la presentación y la ausencia de angina los días previos al infarto, lo que ha sido interpretado por algunos autores como efecto de la protección que confiere el pre acondicionamiento isquémico a nivel microvascular esto último podría explicar la poca frecuencia de angina previa en nuestro estudio. (39)

Con respecto a las características angiográficas encontramos que los pacientes que presentan daño por reperfusión tiene un flujo TIMI menor de 3 así como un TMP menor de 3 en un considerable porcentaje de pacientes siendo significativo estadísticamente y correlacionado con la literatura. Múltiples hallazgos angiográficos como flujo TIMI y el blush miocárdico por TMP, así como marcadores electrocardiográficos como resolución del segmento ST, han sido propuestos para evaluar la reperfusión miocárdica. (52-53). Giuseppe et al evaluaron marcadores de reperfusión en la predicción del tamaño del infarto en pacientes con IAM CEST que son sometidos a angioplastia. Ellos encontraron que la combinación de tres marcadores de reperfusión óptima fue una desviación del ST 0 -2 mm, TIMI y TMP 3 mostró un infarto muy pequeño y una buena fracción de eyección al alta. Por lo tanto este estudio se demostró que los IAMCEST tratados con angioplastia el Flujo TIMI, TMP y la resolución del ST son marcadores de pronóstico en la predicción del tamaño del infarto. (53) Lo cual

correlaciona con lo encontrado en nuestro estudio ya que la mayor proporción de pacientes con daño con reperfusión cumplieron estas características.

La relevancia clínica de los resultados del blush ha quedado demostrada gracias a trabajos que han evidenciado una menor supervivencia y una mayor disfunción sistólica tras un infarto de miocardio en casos de blush 0-1 comparado con los casos de blush 2 o mas. (5)

La angiografía y el electrocardiograma puede proveernos de información en la evaluación de la perfusión miocárdica y su combinación puede ser considerada para definir el éxito de la reperfusión mecánica del IAMCEST(6)

Finalmente los pacientes con daño por reperfusión tuvieron una mortalidad mayor a los que no tuvieron esta complicación, con diferencia estadísticamente significativa. Lo que aún pone en mayor relevancia el detectar factores asociados a daño por reperfusión así como la búsqueda y aplicación de terapias enfocadas a reducir y prevenir esta temible complicación.

CONCLUSIONES

- El daño por reperfusión se presenta en un 32% en los pacientes que son reperfundidos mediante ACTP dentro de las primeras 6 horas del infarto.
- Hay una asociación entre localización anterior del infarto, así como la arteria descendente anterior como responsable del infarto.
- Entre los pacientes que ingresan con un KK mayor durante su evolución post ACTP se observó mayor prevalencia de DPR.
- Los pacientes que presentan DPR tienen mayor prevalencia de complicaciones intrahospitalarias como edema agudo pulmonar, ICC y mortalidad.
- No hay asociación entre reinfarto, EVC, y angina recurrente.
- La presencia de un flujo TIMI menor a 3 y TMP menor a 3 está asociado a mayor prevalencia de daño por reperfusión.
- La fracción de expulsión es menor en el grupo por daño por reperfusión, lo que explica una mayor prevalencia de disfunción ventricular izquierda en este grupo de pacientes.
- TIMI menor de 3 TMP menor de 3, KK mayor de 2, localización anterior del infarto así como compromiso de la descendente anterior son características encontradas en este estudio, que en conjunto se relaciona a mayor prevalencia de daño por reperfusión.
- Este estudio obliga a continuar evaluando los métodos para determinar la detección de daño por reperfusión, así como la búsqueda de nuevas terapias para disminuir la prevalencia de esta temible complicación

BIBLIOGRAFIA

1. James S , Atar D, Badana L. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting whit ST segment elevation. Eur Heart Journal (2012) 33, 2569-2619.
2. Gara P, KushnerF, Ascheim D, Casey D, Chung M, et. al. ACCF/AHA guidelines for the management of ST-elevation Myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice. Circulation (2013);127: 362-425.
3. Instituto Nacional de estadística y geografía. Principales causas de mortalidad por grupos de edad y sexo, y población general, 2013. www.inegi.org..mx/est/contenidos/proyectos/registros/vitales/mortalidad/tabulados/ConsultaMortalidad.asp.
4. García A, Jerjes C, Martínez P, Azpiri R. Registro Mexicano de Síndromes Coronarios Agudos II. Arch Car Mex. 2005. 75: 6-19.
5. Baineý, Kevin R, Armstrong, Paul W. Clinical perspectives on reperfusion injury in acute myocardial infarction. American Heart Journal. 2014; 167:637-45.
6. Yellon D, Hausenloy D. Myocardial Reperfusion Injury. N Engl J Med. 2007;357: 1121-35.
7. Moens A, Claeys M, Timmermans J, Vrints C. Myocardial ischemia/reperfusion-injury, a clinical view on a complex pathophysiological process. International Journal of Cardiology. 2005; 100:179-190.

8. Francone M, Bucciarelli-Ducci C, Carbone I, et al. Impact of primary coronary angioplasty delay on myocardial salvage, infarct size, and microvascular damage in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: insight from cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2145-53.
9. Piper H, Garcia- Dorado D, Ovieze M, et al. A fresh look at reperfusion injury. *Cardiovascular Research*. 1998;38:291-300.
10. Hausenloy D, Yellon D. Myocardial ischemia reperfusion injury: a neglected therapeutic target. *The Journal of Clinical Investigation*. 2013;123:92-98.
11. Braunwald E, Kloner RA. Myocardial reperfusion: a double-edged sword? *J Clin Invest* 1985;76(5):1713–9.
12. Kloner RA, Jennings RB. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications: part 1. *Circulation* 2001;104(24):2981–9.
13. Jennings RB, Sommers HM, Smyth GA, Flack HA, Linn H. Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog. *Arch Pathol* 1960;70:68–78.
14. Bulkley BH. Myocardial consequences of coronary artery bypass graft surgery: the paradox of necrosis in areas of revascularization. *Circulation* 1977;56:906–13.
15. Santander S, Márquez M, Peña Duque M, et al. Daño miocárdico por reperusión. *Rev Esp Cardiol* 2004;57:9-21.

16. Yellon DM, Jennings RB, editors. Myocardial protection. The pathophysiology of reperfusion and reperfusion injury. New York: Raven, 1992.
17. Przyklenk K, editor. Lethal myocardial reperfusion injury special (issue). J. Thromb Thrombol. 1997;4:1-154.
18. Hearse DJ, Humphrey SM, Chain EB. Abrupt reoxygenation of the anoxic potassium-arrested perfused rat heart: a study of myocardial enzyme release. J Mol Cell Cardiol 1973;5:395-407
19. Siegmund B, Ladilov YV, Piper HM. Importance of Na⁺ for the recovery of Ca²⁺ control in reoxygenated cardiomyocytes. Am J Physiol 1994;267:H506-H513.
20. Klein HH, Pich S, Bohle RM, Wollenweber J, Nebendahl K. Myocardial protection by Na⁺/H⁺ exchange inhibition in ischemic reperfused porcine hearts. Circulation 1995;92:912-917.
21. Piper HM, Balser C, Ladilov YV, et al. The role of Na⁺/H⁺ exchange in ischemia-reperfusion. Basic Res Cardiol 1996;91:191-202.
22. Ladilov YV, Siegmund B, Piper HM. Protection of the reoxygenated cardiomyocyte against hypercontracture by inhibition of Na⁺/H⁺ exchange. Am J Physiol 1995;268:H1531-H1539.
23. Insete J, Garcõa-Dorado D, Ruiz-Meana M, Solares J, Soler-Soler J The Na⁺/H⁺ exchange occurring during hypoxia in the genesis of reoxygenation-induced myocardial oedema. J Mol Cell Cardiol. 1997;29:1167-1175.

24. Bugge E, Ytrehus K. Inhibition of sodium-hydrogen exchange reduces infarct size in the isolated rat heart ± a protective additive to ischemic preconditioning. *Cardiovasc Res* 1995;29:269±274.
25. García -Dorado D, Gonzalez MA, Barrabes JA, Ruiz-Meana M, Solares J, Lidon RM, Blanco J, Puigfel Y, Et. Al. Prevention of ischemic rigor contracture during coronary occlusion by inhibition of Na/ H exchange. *Cardiovasc Res* 1997;35:80-89.
26. Grinstein S, Woodside M, Sardet C, Pouyssegur J, Rotin D. Activation of the Na/H antiporter during cell volume regulation. Evidence for a phosphorylation-independent mechanism. *J Biol Chem* 1992;267:23823-23828.
27. Vilar-Rojas C, Guzmán-Grenfell AM, Hicks JJ. Participation of oxygen-free radicals in the oxido-reduction of proteins. *Arch Med Res* 1996;27:1-6.
28. Ambrosio G, Tritto T. Reperfusion injury: experimental evidence and clinical implications. *Am Heart J* 1999;138(2Pt2):S69- 75.
29. Auchampach JA, Pieper GM, Cavero I, Gross GJ. Effect of the platelet activating factor antagonist RP 59227 (tulopafant) on myocardial ischemia/reperfusion injury and neutrophil function. *Basic Res Cardiol* 1998;93:361-71.
30. Meldrum MR. Tumor necrosis factor in the heart. *Am J Physiol* 1998;274:R577-95.
31. Kloner RA, Arimie RB, Kay GL, Cannom D, Matthews R, Bhandari A, et al. Evidence for stunned myocardium in humans: a 2001. *Coron Artery Dis* 2001;12(5):349– 56.
32. Ambrosio G, Tritto I. Clinical manifestations of myocardial stunning. *Coron Artery Dis* 2001;12(5):357– 61
33. Reskalla S, Kloner R, et al. No re flow phenomenon. *Circulation*. 2002;105:656-662.
34. Manning AS, Hearse DJ. Reperfusion-induced arrhythmias mechanisms and prevention. *J Mol Cell Cardiol* 1984;16(6):497–518.

35. Ibañez B, Heusch G, Ovize M et al. The present and future involving therapies for myocardial ischemia /reperfusion injury. JAAC. 2015; 65:1454-71
36. Hendrickx GR, Millard RW, Mc Ritchie RJ, Maroko PR, Vatner SF. Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs. J Clin Invest 1975;56:978-85.
37. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. Circulation 1982;66:1146-9.
38. Kloner RA, Jennings RB. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications: part 1. Circulation 2001;104(24):2981-9.
39. Araszikiewicz A, Grajek S, Lesiak M, et al. Effect of impaired myocardial reperfusion on left ventricular remodeling in patients with anterior wall acute myocardial infarction treated with primary coronary intervention. American Journal Cardiology. 2006;98: 725-728.
40. Bolognese L, Neskovic A, Parodi G, Cerisano G, Buonamici P, Santoro G, Antoniucci D. Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty. Patterns of left ventricular dilation and long-term prognostic implications. Circulation 2002;106:2351-2357.
41. Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Barouch LA, Schulman SP, Blumenthal RS, Lima JA. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. Circulation 1998;97:765-7726.

42. De Luca G, van't Hof AWJ, Ottervanger JP, Hoorntje JC, Gosselink ATM, Dambrink JH, de Boer M-J, Suryapranata H. Ageing, impaired perfusion, and mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary angioplasty. *Eur Heart J* 2005;26:662–666.
43. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The “no-reflow” phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest.* 1974;54:1496–1508.
44. Monassier J et al. Reperfusion injury in acute myocardial infarction: from bench to cath lab . Part II: Clinical issues and therapeutic options. *Archives of cardiovascular diseases.* 2008;101:565-575.
45. Goldberg S, Greenspon AJ, Urban PL, Muza B, Berger B, Walinsky P, et al. Reperfusion arrhythmia: A marker of restoration of antegrade flow during intracoronary thrombolysis for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1983;115:26-32.
46. Gorgels APM, Vos MA, Letsch IS, Verschuuren EA, Bar FWHM, Janssen JHA, et al. Usefulness of the accelerated idioventricular rhythm as a marker for myocardial necrosis and reperfusion during thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988;61:231-5.
47. Tennant R, Wiggers CJ. The effect of coronary occlusion on myocardial contraction. *Am J Physiol* 1935;112:351.
48. Harris SA, Rojas AG. The initiation of ventricular fibrillation due to coronary occlusion. *Exp Med Surg* 1943;1:105.
49. Miller FC, Krucoff MW, Satler LF, Green CE, Fletcher RD, Del Negro AA, et al. Ventricular arrhythmias during reperfusion. *Am Heart J* 1986;112:928-32.

50. Myerburg RJ, Kessler KM, Mallon SM, Cox MM, DeMarchena E, Interian A, et al. Life-threatening arrhythmias in patients with silent myocardial ischemia due to coronary artery spasm. *N Engl J Med* 1992;326:1454-5.
51. Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe J, et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;328:673-9.
52. Ding S, Zhao H, Qiao Z, Yang F. Early resolution of ST-segment elevation after reperfusion therapy for acute myocardial infarction: Its relation to echocardiography-determined left ventricular global and regional function and deformation. *Journal of Electrocardiology* 48 (2015) 241 – 248
53. De Lemos J, Braunwald E, et al. ST segment resolution as a tool for assessing the efficacy of reperfusion therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;38: 1283-94