



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA  
“IGNACIO CHÁVEZ”**

**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E IMPLICACIÓN PRONÓSTICA DEL  
SINDROME ISQUEMIA-REPERFUSIÓN EN PACIENTES CON INFARTO  
AGUDO DEL MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST  
SOMETIDOS A ANGIOPLASTÍA CORONARIA TRANSLUMINAL PERCUTÁNEA  
PRIMARIA”**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN**

**CARDIOLOGÍA CLÍNICA**

**PRESENTA:**

**DR. JORGE TORRES SÁNCHEZ**

**ASESOR:**

**DR. HÉCTOR GONZÁLEZ PACHECO**

**CIUDAD DE MÉXICO, 2016**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

---

**DR. JUAN VERDEJO PARIS  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA  
“IGNACIO CHÁVEZ”**

---

**DR. HÉCTOR GONZÁLEZ PACHECO  
ASESOR Y DIRECTOR DE TESIS  
SUBJEFE DE LA UNIDAD DE CUIDADOS CORONARIOS  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA  
“IGNACIO CHÁVEZ”**

---

**DR. JORGE TORRES SÁNCHEZ  
MÉDICO RESIDENTE DE CARDIOLOGÍA CLÍNICA  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA  
“IGNACIO CHÁVEZ”**

## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero agradecer primeramente a Dios por permitirme llegar a cumplir una meta abrazada por años. A mi mamá, papá, Lalo, Anita y Edgar por nunca fatigarse en el apoyo que me brindan día con día; a ellos siempre los tendré en mi mente, como un ejemplo a seguir, pero sobretodo en mi corazón.

No puedo dejar de pasar la oportunidad para dar especiales gratificaciones a mis maestros y mi asesor de este proyecto, sin los cuales no hubiera sido posible.

*“El primer paso de la ignorancia es presumir de saber”.*

Albert Einstein

# ÍNDICE

I.	INTRODUCCION	5
II.	MARCO TEÓRICO	6
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN	22
IV.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	23
V.	HIPÓTESIS	23
VI.	OBJETIVOS	23
VII.	MATERIAL Y MÉTODOS	24
	VII.I    CRITERIOS DE INCLUSIÓN	24
	VII.II   CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	25
	VII.III  CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	26
VIII.	DEFINICIÓN DE VARIABLES	26
IX.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	30
X.	RESULTADOS	31
XI.	DISCUSIÓN	41
XII.	CONCLUSIONES	44
XIII.	REFERENCIAS	47

## **I. INTRODUCCIÓN**

El daño miocárdico en el escenario de un infarto agudo es resultado tanto de la isquemia como del daño por reperfusión, mejor acuñado por Braunwald como “espada de doble filo” [1]. Las terapias por reperfusión coronaria, tanto química (terapia fibrinolítica) como mecánica (angioplastia coronaria primaria percutánea), restauran rápidamente el flujo coronario al miocardio isquémico y limitan el tamaño del infarto.

Paradójicamente, la restauración del flujo sanguíneo puede resultar en daño cardíaco adicional y, por consiguiente, en complicaciones, lo que se le conoce como daño por reperfusión o daño isquemia-reperfusión [2-4]. A pesar de los esfuerzos para reducir o prevenir este fenómeno los resultados han sido decepcionantes y continúan siendo objetivo a seguir en futuras investigaciones.

## **II. MARCO TEÓRICO**

### **DEFINICIÓN**

En la primera etapa de de infarto al miocardio, el daño celular es debido a la anoxia y ausencia de sustrato esencial, así como ausencia de circulación colateral, por lo que los miocitos mueren formando una cicatriz.

El daño por reperfusión se caracteriza por disfunción miocárdica, vascular o electrofisiológica, que es inducida por restauración del flujo sanguíneo en el tejido previamente isquémico.

### **FISIOPATOLOGÍA**

Cuando el flujo de sangre a los cardiomiocitos se interrumpe por la oclusión de una arteria coronaria, una serie de eventos se pone en movimiento no da como resultado la lesión celular y la muerte (denominada lesión isquémica aguda). Estos procesos están relacionados con la producción y utilización de energía e incluyen los siguientes: la producción de energía se reduce con una caída en los niveles intracelulares de trifosfato de adenosina (ATP), cambio en la utilización de la energía de aerobio a anaerobio, acumulación de los productos de metabolismo anaeróbico, sobrecarga de sodio y calcio así como la disminución del pH intracelular [5].

Estos fenómenos dan lugar a distorsiones en la fisiología y arquitectura de los miocitos, Incluyendo la lesión mitocondrial y del sarcolema y alteraciones en la regulación del calcio intracelular. Los eventos adversos intracelulares son cuatro:

apertura del poro de transición de permeabilidad mitocondrial, rápida normalización del pH, la sobrecarga intracelular de calcio, y la generación de especies reactivas de oxígeno [6-8].

Inicialmente el daño es reversible y la restauración del flujo sanguíneo en esta etapa conlleva a la recuperación de la estructura y la función. Sin embargo, si la isquemia persiste por un extenso periodo de tiempo, el daño se vuelve irreversible y ocurre la muerte celular.

Antes de la muerte celular existe un periodo en el cual el miocito isquémico es viable pero vulnerable a daño adicional si el flujo sanguíneo se restablece, por lo que se establecen tres eventos que pueden dañar aún más a los miocitos:

- **Obstrucción microvascular:** aunque la reperfusión elimina obstrucción al flujo en la circulación epicárdica, el flujo distal puede permanecer significativamente deteriorado debido a la obstrucción (microvascular). Los mecanismos de obstrucción son:
  - Embolización de coágulo o material de la placa desde el sitio original de la obstrucción.
  - Formación de nuevo trombo intravascular debido a la activación de las plaquetas, complemento y leucocitos circulantes.
  - Compresión externa de los pequeños vasos debido al edema intersticial.
  - Toxicidad celular directa.
  - Vasoconstricción.



La preservación de la microvasculatura coronaria es esencial para la recuperación final de la función miocárdica [9]. Disfunción microvascular, o el fenómeno de "no reflujo", se refiere a la insuficiencia de flujo sanguíneo en reposo dentro de la vasculatura postisquémica. La importancia clínica de la disfunción microvascular reside en su asociación con peores resultados cardiovasculares [10].

- **Daño debido a factores locales:** la hemorragia o inflamación local pueden dañar aún más la microcirculación.
- **Edema miocárdico (intracelular o intersticial):** se produce en un patrón bimodal; el primero se presenta poco después de la reperfusión y dura días, la segunda inicia días después y se asocia con la recuperación [11].

Algunos de estos factores actúan a través de los siguientes mecanismos:

**Hipercontractura del miocito.** La restauración del flujo sanguíneo a células previamente isquémicas producen hipercontractura de miocitos y la banda de necrosis resultante [12].

Los factores que contribuyen a la hipercontractura del miocito son:

- Aumento del calcio intracelular. Durante el período de isquemia, aumenta el calcio intracelular debido a la alteración de ciclo de calcio y el daño del sarcolema [13]. Este proceso puede ser exacerbado con la reperfusión. La restauración de un pH extracelular normal después de la reperfusión produce un gradiente de hidrógeno a través de la membrana celular. El intercambiador sodio / hidrógeno (Na/H) se activa y causa una afluencia neta de sodio en el

citósol. En condiciones normales, el aumento resultante en sodio intracelular podría ser corregido por la bomba sodio/potasio (Na/K) ATPasa. Sin embargo, este canal no puede funcionar normalmente después de un período de isquemia debido a una falta de energía y daños estructurales. Por lo tanto, el exceso de sodio hace que el canal de sodio / calcio (Na/Ca) funcione a la inversa, produciendo una entrada de calcio a una célula ya con sobrecarga de calcio.

- Reoxigenación y re-energización del miocito. El retorno del flujo sanguíneo proporciona oxígeno y energía que estimula a las miofibrillas, y, en el contexto de un aumento de calcio, la contracción es excesiva y fuera de control.
- Restauración de estado ácido-base normal. La reducción del pH citosólico durante la isquemia inhibe la contracción miofibrilar [14]. Con la restauración del flujo sanguíneo, un pH normal se restaura rápidamente en el extracelular y entonces el espacio intracelular, eliminando la inhibición ácida a la contracción.

Los mecanismos por los cuales hipercontractura puede resultar en una lesión cardíaca adicionales incluyen lo siguiente [15]:

- Los elementos del citoesqueleto se pueden dañar significativamente, lo que se traduce en la muerte celular.
- Los miocitos desgarran las uniones intercelulares fuertes durante la hipercontractura causando daño en el sarcolema de las células adyacentes

**Oxígeno y otros radicales libres.** Los radicales libres se producen a pocos minutos de la reperfusión y se continúan generando durante horas después de la restauración del flujo sanguíneo al tejido isquémico [16]. Estos incluyen:

- Anión superóxido ( $O_2^-$ )
- Peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ )
- Acido hipocloroso (HOCl)
- Peroxinitritode óxido nítrico
- Radical hidroxilo (OH)

Varios mecanismos se han propuesto para el desarrollo de la síntesis de radicales libres, incluyendo la xantina oxidasa, los neutrófilos activados, la fuga de electrones de la mitocondria isquémica, la oxidación de catecolaminas, así como las enzimas ciclooxigenasa y lipoxigenasa [17]. La importancia relativa de cada una de las rutas de síntesis no está claro, pero es probable que estén relacionados entre sí y puede potenciar el uno al otro.

Los radicales libres dañan directamente los miocitos mediante la alteración de las proteínas y fosfolípidos de membrana [18]. Debido a que la síntesis de constituyentes de la membrana juegan un papel crucial como receptores, enzimas y canales iónicos, lesión por radicales libres puede conducir a alteraciones metabólicas y estructurales fatal. Como en el ejemplo, los radicales de oxígeno daña al sarcolema y pueden deteriorar la función contráctil del miocito sobre esta base [17]. El papel de los radicales libres como fuente de daño miocárdico significativa es apoyada por estudios que muestran además tenían captadores de radicales,

color: como la superóxidodismutasa, administrado durante la terapia trombolítica ayudan a preservar la función del miocardio [19]. Finalmente, las especies reactivas de oxígeno estimulan la activación de leucocitos, la quimiotaxis, y leucocito-endotelial adhesión [18].

Especies reactivas del oxígeno pueden provocar la apertura del poro de transición de permeabilidad mitocondrial. Esto se asocia con el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa y la liberación de moléculas pro-apoptóticas [20].

**Agregación leucocitaria.** Múltiples factores inducidos por isquemia y reperusión gatillo de leucocitos y agregación

- Los neutrófilos son estimulados después de la fosfolipasa A2 de la membrana plasmática se activa para formar ácido araquidónico, que es un precursor importante en la vía de la inflamación [18].
- Las citocinas y complemento se liberan de miocardio dañado [21-23].
- La nueva expresión de moléculas de adhesión disminuye la liberación de óxido nítrico (NO), y los cambios en el citoesqueleto de actina permite una mayor permeabilidad vascular, dando acceso a los neutrófilos dañando miocitos vulnerables [24].

La acumulación de neutrófilos en los microvasos no reperfundido puede contribuir al fenómeno de "no reflujo" [25]. Una vez en el espacio extravascular, los leucocitos pueden liberar proteasas y elastasas que destruyen la membrana celular provocando su muerte [26, 27]. Sin embargo, las funciones de los diversos

mediadores inflamatorios son complejas y no del todo comprendidas. A pesar de que juegan un papel en la lesión de reperfusión, algunos también parecen tener efectos cardioprotectores [22, 23].

**Activación plaquetaria.** Las plaquetas circulantes se activan durante la reperfusión temprana, y su grado de activación está relacionado con la duración de la isquemia [28]. El grado de activación de plaquetas se relaciona con la extensión de la lesión por reperfusión.

**Activación del complemento.** Algunas especies en cascada del complemento terminal dañan directamente el endotelio, haciéndolo incapaz de la elaboración de compuestos vasodilatadores tales como óxido nítrico. Esto perpetúa un ciclo de la vasoconstricción y la reducción de la perfusión microvascular, lo que lleva a la apoptosis no sólo dentro del área de infarto, sino también en la zona de umbral isquémico [29, 30].

**Apoptosis.** La muerte celular programada, tiene una serie de características que lo distinguen de la necrosis:

- Puede ocurrir en respuesta al daño molecular limitado que de otra manera no sería suficiente para causar una pérdida fatal de la integridad celular.
- Es un proceso dependiente de energía.
- Es una secuencia organizada de eventos activados por señales específicas.

Mientras que el daño isquémico se produce principalmente a través de necrosis, la lesión por reperfusión también puede actuar a través de la apoptosis [31-34].

Un enlace entre la reperfusión y la apoptosis es apoyado por estudios que demuestran el papel de superóxidodismutasa magnesio dependientes y la formación de radicales de oxígeno en la activación de factores proapoptóticos. Un agente represor de apoptosis es capaz de inhibir este proceso y reducir el grado de infarto de miocardio [35, 36].

### **CORRELACIÓN CLÍNICA.**

Se ha sugerido que el daño por reperfusión asciende a más del 50% del tejido miocárdico dañado en el contexto de infarto agudo al miocardio [6]. Las manifestaciones clínicas de la lesión por reperfusión incluyen arritmias, disfunción microvascular, aturdimiento miocárdico y muerte de los miocitos

**Arritmias.** Las arritmias inducidas por reperfusión son comunes en los pacientes tratados con la terapia trombolítica, intervención coronaria percutánea primaria, y la cirugía cardíaca. La arritmia más frecuentemente asociada a reperfusión es el ritmo idioventricular acelerado. Las arritmias por reperfusión pueden ser mediadas por disfunción mitocondrial. Después de isquemia prolongada, las mitocondrias no pueden restaurar o mantener sus potencial de membrana interna lo que las hace susceptibles de arritmias [37]. La taquicardia y fibrilación ventricular pueden ocurrir después de terapia fibrinolítica; sin embargo, estas arritmias mas bien reflejan la

oclusión persistente coronaria e infarto más que la arteria reperfundida relacionada al infarto [38].

**Aturdimiento miocárdico.** Se refiere a la disfunción miocárdica transitoria que ocurre después de la reperfusión, muy diferente del miocardio hibernante disfuncional que es secundario a la isquemia. Se cree que es secundario al estrés oxidativo miocárdico y la sobrecarga de calcio que sigue a la reperfusión [39]. También se asocia a daño microvascular ya que se ha visto mejores niveles de función miocárdica regional como global cuando la estructura microvascular se conserva intacta [9, 40-42]. Debido a que el aturdimiento miocárdico se puede recuperar con el tiempo, se pueden usar agentes inotrópicos en el corto plazo para mejorar la función y perfusión cardiaca.

**Obstrucción microvascular (OMV) y hemorragia intramiocárdica.** Es una forma irreversible de daño por reperfusión que resulta en la muerte de células endoteliales y miocardiocitos. Su etiología no está claramente descrita, pero involucra varios factores [43-45]: 1) embolización distal de detritus celulares, las cuales pueden ser capturadas por ciertos dispositivos, 2) liberación de sustancias inflamatorias, trombogénicas y vasoconstrictoras, que pueden atenuarse con vasodilatadores y dispositivos de captura, 3) colapso capilar. Se manifiesta durante la ACTP como elevación persistente del ST, no reflujo coronario (flujo TIMI  $\leq 2$ ), reducción del “blush” miocárdico. Aun cuando el flujo coronario postintervencionismo parece normal (flujo TIMI 3), del 30 al 40% de estos pacientes tienen evidencia de obstrucción microvascular demostrado por ecocardiografía de contraste [41],

perfusión miocárdica nuclear [46] o resonancia magnética cardíaca [47]. La presencia de OMV en pacientes con IAMCEST ya reperfundidos se asocia a mayor tamaño del infarto, peor fracción de expulsión del VI, remodelado adversos del VI y peores desenlaces de corto y largo plazos. [41, 47]. En áreas con OMV grave, se desarrolla extravasación de la sangre causando hemorragia intramiocárdica dentro del infarto al miocardio, y puede ser detectado por resonancia magnética y provee un peor pronóstico [47]. Actualmente no existe una terapia efectiva para prevenir la OMV.

**Muerte del miocardiocito.** Es la consecuencia más preocupante del daño por perfusión. Por lo que si los suficientes miocardiocitos mueren, hay manifestaciones de infarto agudo al miocardio. Estudios en animales sugieren que hasta el 50 por ciento del tamaño del infarto puede atribuirse a la lesión por perfusión [48, 49]. Esta observación pone de relieve el valor potencial de tratamientos para reducir o eliminar la lesión por perfusión. A pesar de la mejora de la comprensión de los procesos asociados con la lesión por perfusión, hay incertidumbre en cuanto a la magnitud y la importancia de la muerte de los miocitos asociada con la perfusión.

La isquemia prolongada y la posterior perfusión inducen cambios citosólico y mitocondriales adversos. La apertura del poro de transición de permeabilidad mitocondrial e la irreversible hipercontractura de los cardiomiocitos preceder a la muerte celular [9, 39-42].



## **POTENCIALES TERAPIAS.**

Aunque la fisiopatología de la lesión por reperfusión se presta a posibles estrategias terapéuticas, ningún tratamiento dirigido se ha demostrado que llevar a una mejora en los resultados clínicos. Las posibles razones para el fracaso final de los agentes tenían aparentan ser prometedores en ensayos preclínicos incluyen los siguientes:

- Múltiples mecanismos contribuyen a las consecuencias de un infarto al miocardio y la lesión por reperfusión. Por lo tanto, el impacto de una terapia dirigida a un solo componente de la fisiopatología puede diluirse en la práctica clínica.
- Algunos mecanismos,; tales como la estimulación de neutrófilos, pueden ser mediadores de la lesión, pero también juegan papeles importantes en el proceso de curación [21]. Por lo que teniéndolos como blancos terapéuticos tendría consecuencias complejas e impredecibles en los resultados.
- Puede que no sea posible administrar una terapia en el momento óptimo en la práctica clínica (por ejemplo, algunos agentes pueden funcionar mejor si los pacientes son tratados previamente).
- -La presencia de comorbilidades, como la diabetes, la hipercolesterolemia y la edad, pueden afectar a la eficacia de un nuevo tratamiento.

La identificación de los pacientes con mayor riesgo de daño por reperfusión puede ser un componente importante en la práctica clínica. Por ejemplo, el “blush” miocárdico se ha utilizado como una herramienta para evaluar el nivel de perfusión

miocárdica, y los grados bajos “blush” se correlacionan con la disfunción miocárdica [50-52].

**Acondicionamiento isquemia.** El pre y postcondicionamiento isquémico.

**Inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa.** La activación plaquetaria contribuye al daño microvascular y el daño por reperfusión en el infarto agudo al miocardio [28]. Los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa son potentes inhibidores de la actividad plaquetaria y mejora los desenlaces en el infarto agudo al miocardio [53-56]. Actualmente se desconoce si parte del beneficio es debido a la reducción en el daño por reperfusión.

En estudios preclínicos, los inhibidores de la P2Y<sub>12</sub> como el cangrelor reducen significativamente el tamaño del infarto cuando se administra antes de la reperfusión y puede tener beneficios más allá que los ya demostrados en la reología de la sangre. Esto indicaría efectos pleiotrópicos de estos agentes [57].

**Adenosina.** Tiene varias propiedades que la hacen atractiva para prevenir el daño por reperfusión, que incluyen:

- Es un sustrato para la reposición del trifosfato de adenosina (ATP)
- Vasodilatación
- Inhibición plaquetaria y de neutrófilos
- Efecto cardioprotector directo al miocardiocito

- La demostración de su efecto protector en modelos animales [58-60] hizo viable su estudio en ensayos clínicos aleatorizados:
- AMISTAD trial, 236 pacientes con IAM con fibrinólisis fueron aleatorizados a adenosina o placebo [61]. En seguimiento a 6 días, el tamaño del infarto fue significativamente menor en el grupo de adenosina, el beneficio se limitó para aquellos con infartos anteriores

En resumen, la administración intravenosa o intracoronaria de adenosina no haya sido establecida como a una terapia eficaz para reducir el riesgo de eventos clínicos después de la ICP en pacientes estables dentro o aquellos con síndromes coronarios agudos.

### **Vasodilatadores.**

- Papaverina. Ha demostrado mejorar los grados de flujo TIMI angiográficos en las arterias epicárdicas; sin embargo, su uso está limitado por la aparición de arritmias ventriculares, especialmente con la administración intracoronaria [62].
- Sustancias donadores de óxido nítrico han reducido el tamaño del infarto en un modelo animal [63, 64]. Estos compuestos se descomponen espontáneamente para formar NO.
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina con efectos en barriendo los radicales libre, efecto vasodilatador en el lecho coronario y elevando los niveles de prostaciclina y bradiquinina [65]. En modelos

animales los IECA mejoran el flujo arterial coronario pero fallan en producir mejoría en la función ventricular regional [66].

- Endotelina. Un potente vasoconstrictor y posible mediador del componente vasoespástico por lo que su bloqueando su síntesis o su receptor puede ser objeto de investigación [67].

**Modulación de los canales iónicos.** Los cambios en las concentraciones de iones intra y extracelulares y el papel del pH ha sido ilustrada en varios reportes:

- Inhibición del intercambio Sodio/Hidrógeno (Na/H). El intercambio de Na/H es un regulador importante del pH intracelular y de las concentraciones de calcio. El bloqueo de este intercambio reduce la captura de calcio y ayuda a preservar la arquitectura celular [68]. Estudios experimentales han demostrado que su inhibición reduce el tamaño del infarto y el daño por reperfusión [68, 69]; pero en no ha demostrados su efectividad en estudios clínicos fase dos [70].
- Ranolazina. Es un inhibidor de los canales lentos de sodio y así disminuye la sobrecarga de calcio dependiente de sodio durante la isquemia y la reperfusión [71, 72].
- Factores de apertura del canal Potasio/ATP (K-ATP). Estos canales están involucrados en el preacondicionamiento isquémica y la vasodilatación microvascular. Ejemplos son nicorandilo, que resultó en mejor perfusión y movilidad de la pared ventricular izquierda así como una reducción de los eventos adversos [73, 74], así como mejorar la obstrucción microvascular corroborada por resonancia magnética [75].

**Solución polarizante (Glucosa-insulina-potasio).** Efecto potencial para estimular la glicolisis anaeróbica, incrementar los niveles de ATP y disminuir la liberación de ácidos grasos libres. Los ensayos clínicos no demostraron su beneficio.

**Terapia anticomplemento y antineutrófilo.** Se ha relacionado con disminución del tamaño del infarto en algunas series [50, 76]. Su principal debilidad es el retraso prolongado entre el inicio del infarto y la administración de la terapia [50].

**Terapia antioxidante.** La eritropoyetina [23, 77], estrógenos [78], hemo-oxigenasa 1 [79], factor 1 inducido por hipoxia [80] han demostrado inicialmente reducir el daño por reperfusión.

**Magnesio.** Gran parte de la evidencia del empleo de magnesio se deriva de estudios que emergieron antes del uso rutinario de betabloqueador y estrategias de reperfusión. Su utilidad es como adyuvante en el tratamiento de arritmias ventriculares en el contexto de infarto agudo al miocardio.

**Ciclosporina.** No ha demostrado mejoría en los pacientes con IAMCEST que son llevados a angioplastia primaria, a pesar de inhibir la apertura del poro de transición de permeabilidad mitocondrial [81, 82], aunque demostró disminución de los niveles de CPK [83]. En los ensayos clínicos CIRCUS y CYCLE no mostró beneficio en IAMCEST [84-86].

**MTP-131.** Es un péptido permeable a la membrana celular que incrementa el perfil energético mitocondrial y mejora la supervivencia de los miocitos durante la reperfusión [20]. Demostró una reducción en el tamaño del infarto ha sido demostrada en modelos animales IAMCEST [87]. En un ensayo de fase 2 en la que cerca de 300 pacientes con IAMCEST fueron asignados aleatoriamente a MTP-131 o placebo por vía intravenosa Después de PCI exitoso con stent, no demostró diferencia significativa en el tamaño del infarto entre los dos grupos [20].

**Nitrito de sodio intravenoso.** En modelos experimentales reduce el daño por reperfusión. En el ensayo NIAMI, 229 pacientes con IAMCEST aguda fueron asignados al azar a la infusión intravenosa de sodio de nitrito o placebo antes de la PCI primaria [88]. No hubo diferencias en los dos grupos con respecto al tamaño del infarto mediante resonancia magnética cardiaca a las seis a ocho días o seis meses.

**Losmapimod.** La proteína quinasa p38 activada por mitógenos (MAPK) es una quinasa activada por estrés sobreexpresada en el miocardio y células endoteliales que regulan las respuestas celulares, incluyendo la contracción y la muerte [89]. Losmapimod es un inhibidor oral de MAPK p38 que ha demostrado reducir el tamaño del infarto en modelos preclínicos [90]. En el ensayo COLSTICE de fase 2, 535 pacientes con IAMSEST fueron aleatorizados al azar comparando losmapimod y placebo, iniciando dentro de las primeras 12 horas y continuando durante 12 semanas [91]. Losmapimod disminuyó la concentración de la circulación de los marcadores inflamatorios de la proteína C reactiva de alta sensibilidad y la

interleucina 6 dentro de las 72 horas y bajó concentraciones de péptido natriurético cerebral a las 12 semanas. Sin embargo no hubo diferencias significativas entre lo visto los dos grupos en términos de efectos adversos graves.

**Inhibidores de la delta-proteína cinasa C.** En el ensayo PROTECTION AMI, 1010 pacientes con IAMCEST sometidos a ICP primaria fueron asignados aleatoriamente a uno de tres dosis de delcasertib o placebo por vía intravenosa [92]. No hubo diferencias en el tamaño del infarto entre los que recibieron delcasertib o placebo.

**Enfriamiento endovascular.** La hipotermia inducida antes de la reperfusión en modelos animales con oclusión coronaria aguda reduce el tamaño del infarto. El concepto es que el metabolismo miocárdico se puede disminuir a temperaturas menores así ofrecer cardioprotección, similar a lo empleado en la cardioplegia fría en la cirugía de derivación coronaria. Bobinas endovasculares y mantas de enfriamiento externos se han usado para bajar la temperatura central durante la PCI en el infarto agudo al miocardio [93-95]. Sin embargo, el estudio CHILL-MI, en donde se utilizó infusión rápida de solución salina fría endovascular antes de la ICP, no redujo el tamaño del infarto [96].

### **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN**

La información actual del síndrome isquemia-reperfusión se conoce por estudios experimentales de investigación básica, o de manera aislada estudiando sólo una forma de presentación con un tratamiento enfocado, sin embargo hay poca

información de todas las formas de presentación clínica en la práctica cotidiana para poder así establecer así su incidencia, factores predictores y sobretodo su repercusión en la función ventricular y en la supervivencia. Todo ello para implementar nuevos enfoques en la investigación para el desarrollo de potenciales terapias.

#### **IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál son las características clínicas y pronóstico del síndrome isquemia-reperusión en los pacientes con primer evento de infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST que son sometidos en las primeras 6 horas a angioplastia coronaria transluminal percutánea primaria?

#### **V. HIPÓTESIS**

Los pacientes con primer evento de infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST que son intervenidos con angioplastia primaria tienen una prevalencia elevada de daño isquemia reperusión.

La localización electrocardiográfica y/o la arteria coronaria responsable del infarto agudo del miocardio se asocia con el desarrollo de daño por reperusión.

#### **VI. OBJETIVOS**

##### **OBJETIVOS PRIMARIOS:**

Determinar la prevalencia del síndrome de daño isquemia-reperusión en los pacientes con infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST a quienes



se les realizó angioplastia coronaria transluminal percutánea primaria antes de las 6 horas de iniciados los síntomas.

Determinar la mortalidad asociada entre infarto agudo al miocárdico con elevación del segmento ST con síndrome isquemia-reperusión.

#### **OBJETIVOS SECUNDARIOS:**

Determinar los factores predictores para el desarrollo de daño isquemia-reperusión en los pacientes con infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST a quienes se tiene planeado como primera terapia la angioplastia primaria.

## **VII. MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó estudio de tipo cohorte retrospectivo, descriptivo y transversal, del registro prospectivo en los servicios de Urgencias y Unidad de Cuidados Coronarios del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. El universo está constituido por todos los pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Coronarios en el periodo de 1 de septiembre de 2005 al 31 de diciembre de 2015 con los diagnósticos de infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST y a quienes se les llevó como primera opción terapéutica angioplastia coronaria percutánea primaria.

### **VII.I. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

1. Edad igual o mayor de 18 años
2. Diagnóstico de infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST

3. Angioplastía coronaria percutánea primaria antes de las 6 horas de inicio de los síntomas
4. Manifestaciones clínicas del daño por reperfusión
5. Arritmias ventriculares
6. Fenómeno de no reflujo
7. Aturdimiento miocárdico con FEVI  $\leq$  30%
8. Obstrucción microvascular
9. Hemorragia intramiocárdica

## **VII.II. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

1. Infarto sin elevación de segmento ST
2. Terapia de reperfusión farmacológica
3. Angioplastía coronaria percutánea primaria después de 6 horas de inicio de los síntomas
4. Pacientes quienes fueron sometidos a protocolo de terapia farmacoinvasiva, de rescate o terapia facilitadas con cualquier medicamento fibrinolítico.
5. Antecedente de angioplastia coronaria percutánea
6. Antecedente de cirugía de revascularización coronaria
7. Retraso de inicio de los síntomas a terapia de reperfusión mecánica mayor de 6 horas
8. Flujo TIMI igual o mayor a 1 en coronariografía diagnóstica
9. Presencia de circulación colateral en angiografía coronaria
10. Ausencia de intervención coronaria terapéutica por cualquier causa
11. Killip-Kimball  $\geq$  2

12. Arritmias ventriculares al ingreso

### VII.III. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

1. Eventos previos de infarto al miocardio identificado por historial clínico, electrocardiograma, estudio de perfusión miocárdica, resonancia magnética o ecocardiograma
2. Flujo TIMI  $\geq 1$  en angiografía coronaria diagnóstica
3. Ausencia de ecocardiograma transtorácico postintervencionismo

### VIII. DEFINICIÓN DE VARIABLES

**Género:** Sexo del paciente; se definió como masculino o femenino

**Edad:** Definida 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. Se obtuvo como antecedente en el expediente clínico y se definió como SI o NO

**Tabaquismo actual:** Consumo de tabaco por lo menos de un año hasta la fecha de su ingreso hospitalario

**Diabetes mellitus:** Definido de acuerdo a la American Diabetes Association con glucosa en ayuno igual o mayor a 126 mg/dL, glucosa sérica realizada al azar mayor de 200 mg/dL o hemoglobina glucosilada HbA1c  $\geq$  a 6.5%.

**Hipertensión arterial sistémica:** Presión arterial sistémica mayor o igual a 140 mmHg de presión sistólica e igual o mayor de 90 mmHg de presión diastólica. Se definición como SI o NO

**Dislipidemia:** Definido como colesterol total en ayuno igual o mayor de 180 mg/dL, colesterol LDL igual o mayor a 121 mg/dL, triglicéridos igual o mayor de 200 mg/dL

**Angina previa:** Presencia de angina de pecho al menos una semana o más previa al evento índice

**Localización del infarto:** Realizada mediante electrocardiografía con elevación del segmento ST. Se definió como infarto anterior y como infarto no anterior

**Clasificación de Killip-Kimball:** Clasificación clínica que permite establecer el pronóstico con probabilidad de muerte a los 30 días después del infarto al miocardio.

Se definió como

- KK I: Sin signos de insuficiencia cardiaca
- KK II: Presencia de estertores crepitantes menos de 50% de áreas pulmonares y tercer ruido cardiaco
- KK III: Edema agudo pulmonar
- KK IV: Choque cardiogénico

**Arteria responsable del infarto:** Aquella arteria con flujo TIMI 0 ó 1 durante la coronariografía diagnóstica y que corresponde con la locación del infarto mediante electrocardiografía. Se definieron como: tronco de coronaria izquierda, descendente anterior, circunfleja, coronaria derecha, diagonal, obtusa marginal, descendente posterior, ramo intermedio.

**Flujo TIMI por intervencionismo primario percutáneo (*Thrombolysis in myocardial infarction*):** Flujo coronario en escala de TIMI posterior a la intervención coronaria percutánea y resolución de obstrucción. Se define como

- TIMI 0: sin perfusión, se refiere a la ausencia de flujo anterógrado más allá de la oclusión coronaria
- TIMI 1: flujo anterógrado débil más allá de la oclusión coronaria con llenado incompleto del lecho coronario distal
- TIMI 2: flujo retardado anterógrado con llenado completo del territorio distal
- TIMI 3: flujo normal y llena el lecho coronario distal de manera completa

**Escala TMP:** Evalúa la perfusión miocárdica (TIMI *myocardial perfusión*). Se determinó como:

- TMP 3: Entrada y salida de medio de contraste en la microvasculatura en aproximadamente 3 latidos cardiacos
- TMP 2: Entrada y salida de medio de contraste retardada en la microvasculatura, el lavado de contraste persiste después de tres latidos cardiacos
- TMP 1: Entrada y salida de contraste muy lenta en la microvasculatura, el contraste permanece hasta la siguiente inyección en aproximadamente 30 segundos.
- TMP 0: Ausencia de perfusión miocárdica; no existe opacificación del miocardio en la distribución de la arteria culpable del infarto

**Consumo de Aspirina:** Antecedente de consumo de aspirina al menos 7 días previos al ingreso hospitalario. Se definió como SI o NO

**Consumo de estatina:** Antecedente de consumo de estatina previo al ingreso hospitalario. Se definió como SI o NO

**Edema agudo pulmonar:** Determinado clínicamente y confirmado con radiografía de tórax. Se definió como SI o NO

**Angina recurrente:** Presencia angina después de las 24 horas del infarto al miocardio y hasta 28 días después del evento. Se definió como SI o NO

**Insuficiencia cardiaca sintomática:** Definida clínicamente de acuerdo a la clasificación de la American Heart Association Se definió con NYHA II o III más síntomas con fracción de expulsión del ventrículo izquierdo menor de 50% medidas por ecocardiografía

**Re-infarto:** Presencia de síntoma 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.

**Daño por reperfusión:** Se consideró como un conjunto de manifestaciones deletéreas presentadas posterior a la angioplastia coronaria percutánea. Actualmente se acepta los siguientes tipos de acuerdo a su manifestación clínica:

- Fenómeno de no reflujo: Incapacidad de restaurar un flujo coronario pese a remover la oclusión coronaria.
- 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. Obtenido de los reportes de ecocardiografía o resonancia magnética con la fracción de

expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI). Se definió como presente o ausente. Se consideró aturdimiento miocárdico una FEVI  $\leq$  30%

- Arritmias por reperfusión: Desarrollo de taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, ritmo idioventricular que se presentaron después de la reperfusión mecánica. Se definió como SI o NO.
- Resolución del ST: Disminución de más de 70% de la elevación inicial del segmento ST en el electrocardiograma a los 90 minutos de la reperfusión

## **IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

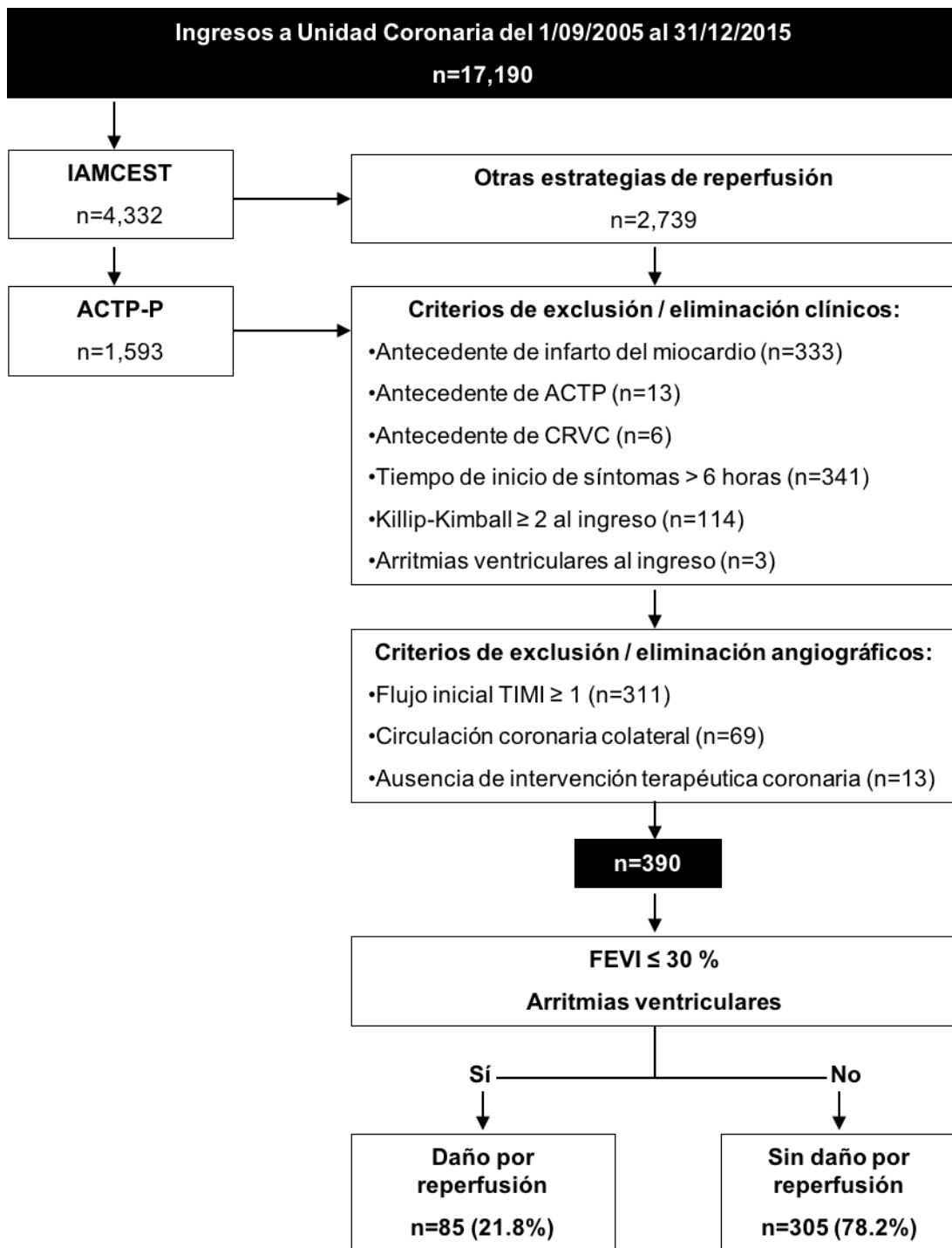
Se realizó mediante el software especializado Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 13.0. Las variables categóricas se reportaron como número y porcentaje. Las variables continuas se reportaron como media y su desviación estándar, mediana y percentil 25 y 75. Las diferencias entre los grupos se evaluó por medio de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher para las variables categóricas; para las variables continuas se utilizó T de Student. El valor de p se consideró significativo con un valor  $\leq$  0.05.

## X. RESULTADOS

Se identificaron 17,190 sujetos que ingresaron a la Unidad de Cuidados Coronarios; de éstos sólo 4,332 sujetos tienen el diagnóstico de infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST, de los cuales se excluyeron a 2,319 debido a que no se realizó terapia de reperfusión y a 420 sujetos ya que recibieron terapia fibrinolítica, obteniendo 1,593 sujetos a los que se les realizó angioplastía coronaria transluminal percutánea primaria. De acuerdo a los criterios clínicos se excluyeron a 333 sujetos por antecedente de infarto del miocardio previo, 13 sujetos por antecedente de angioplastía coronaria, 6 sujetos por antecedente de cirugía de revascularización coronaria, 341 sujetos por evolución mayor de seis horas de inicio de los síntomas hasta angioplastía primaria, 114 sujetos por presentar a su ingreso hospitalario Killip-Kimball  $\geq 2$  y a otros 3 sujetos por presentar arritmias ventriculares al ingreso, obteniendo

De acuerdo a los criterios angiográficos se excluyeron a 311 sujetos por presentar en angiografía coronaria diagnóstica flujo TIMI  $\geq 1$  y a 69 sujetos por presentar circulación colateral. A 13 sujetos no se les realizó intervencionismo coronario, obteniendo finalmente a 390 sujetos. Se aplicaron los criterios de daño repercusión clínicos (FEVI  $<30\%$ , arritmias ventriculares, fenómeno de no reflujo) se observó una prevalencia de síndrome isquemia-reperusión de 21.8% (n=85) (**Figura 1**).





**Figura 1. Diagrama de flujo de selección de pacientes**

IAMCEST = infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST; ACTP-P = angioplastia coronaria transluminal percutánea primaria; ACTP = angioplastia coronaria transluminal percutánea; CRVC = cirugía de revascularización coronaria; TIMI = *Thrombolysis in myocardial infarction*, flujo coronario; FEVI = fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.

La edad promedio fue de  $56.9 \pm 11.39$  años, con  $58.18$  años  $\pm 12.4$  en el grupo con daño por reperfusión y  $56.58$  años  $\pm 11.07$  en el grupo sin daño por reperfusión. El sexo masculino fue el más prevalente con 340 sujetos representando el 87.1% de la población total, otorgando al sexo femenino el 11.8% de los sujetos que presentaron daño por reperfusión, sin existir diferencias en ambos grupos. El índice de masa corporal global fue de  $27.8 \pm 4.21$ , sin presentar diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos (**Tabla 1**).

En cuanto a los antecedentes como factores de riesgo de enfermedad aterosclerosa coronaria conocidos se observa un índice de masa corporal no tuvo una diferencia significativa en ambos grupos pero se observó en el rango de  $18.43$   $\text{Kg/m}^2$  a  $52.73$   $\text{Kg/m}^2$ . La edad no representó una diferencia en ambos grupos con rango entre 30 años a 89 años. El hábito tabáquico se observó en 47.1% del grupo que desarrollo daño por reperfusión sin obtener diferencia significativa con el grupo sin daño por reperfusión. La hipertensión arterial sistémica fue el antecedente más frecuente con 43.3% en la población total sin haber diferencia significativa en ambos grupos. La presión arterial sistólica fue menor en el grupo con daño por reperfusión comparado con el grupo sin daño por reperfusión ( $129 \pm 23.7$  mmHg vs  $135 \pm 23$  mmHg,  $p = 0.02$ ). La dislipidemia representó 30.6% de los pacientes que desarrollaron daño por reperfusión y estuvo presente en el 34.8% del grupo que no desarrolló daño por reperfusión sin poder establecer una diferencia significativa ( $p = 0.47$ ). La presencia de angina previa se presentó en el 7.2% de la población general sin embargo no representó una diferencia significativa al comparar los dos

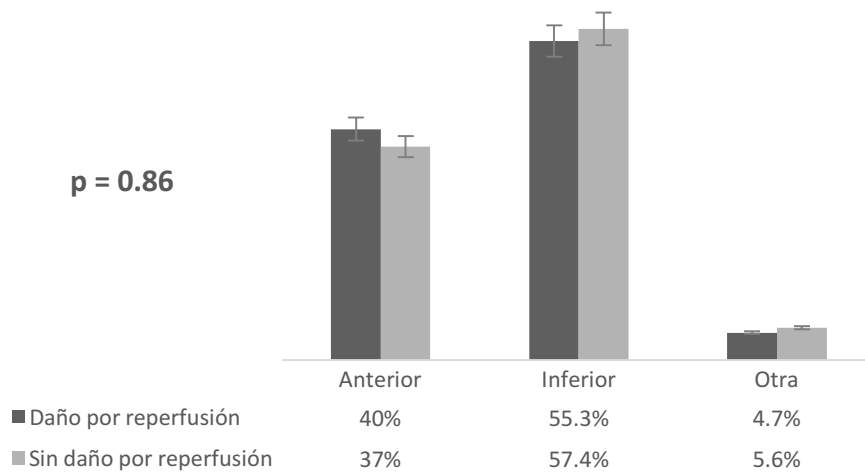
grupos; lo mismo ocurre con el uso previo de aspirina y de estatina teniendo una prevalencia de 6.2% y 5.9% respectivamente (**Tabla 1**).

**Tabla 1**  
**Características clínicas de la población al momento de su ingreso**

Variable	Población total n = 390	Daño por reperusión n = 85	Sin daño por reperusión n = 305	Valor de <i>p</i>
Edad en años, media (SD)	56.9±11.39	58.18±12.4	56.58±11.07	0.25
Género masculino (%)	340 (87.1%)	75 (88.2)	265 (86.9)	0.74
Género femenino (%)	50 (12.8)	10 (11.8)	40 (13.1)	0.74
Índice de masa corporal en Kg/m <sup>2</sup> , media (SD)	27.8±4.21	27.9 (4.65)	27.7 (4)	0.81
Hipertensión arterial sistémica (%)	169 (43.3)	38 (44.7)	131 (43)	0.77
Diabetes mellitus (%)	97 (24.8)	19 (22.4)	78 (25.6)	0.54
Dislipidemia (%)	132 (33.8)	26 (30.6)	106 (34.8)	0.47
Tabaquismo actual (%)	160 (41)	40 (47.1)	120 (39.3)	0.20
Tabaquismo previo (%)	99 (25.3)	19 (22.4)	80 (26.2)	0.46
Angina previa (%)	28 (7.2)	6 (7.1)	22 (7.2)	1.0
Uso de aspirina (%)	24 (6.2)	6 (7.1)	18 (5.9)	0.69
Uso de estatina (%)	23 (5.9)	2 (2.4)	21 (6.9)	0.18
PAS en mmHg, media (SD)	132±23.3	129±23.7	135±23	0.02
PAM en mmHg, media (SD)	99± 17.35	97±17.5	101±17.2	0.06
FC en lpm, media (SD)	76.5 ± 16	76±17	77±15	0.63

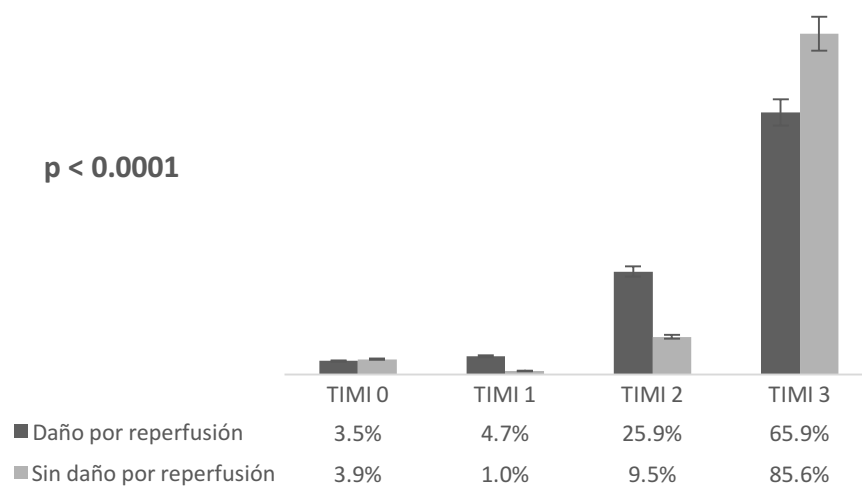
SD = *standard deviation*, desviación estándar; PAS = presión arterial sistólica; PAM = presión arterial media; FC = frecuencia cardíaca; mmHg = milímetros de mercurio; lpm = latidos por minuto.

La localización mediante la elevación del segmento ST en el electrocardiograma con círculo torácico no se asoció al desarrollo de daño por reperusión ( $p = 0.86$ ) (**Figura 2**).



**Figura 2.** Localización electrocardiográfica del infarto agudo del miocardio.

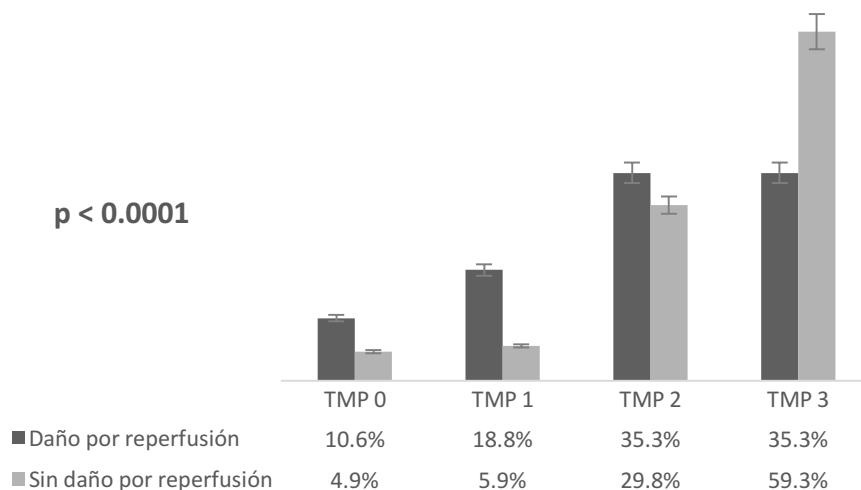
El flujo coronario anterógrado al sitio de máxima estenosis, evaluado con TIMI 3 postintervencionismo, fue menor en el grupo que presentó daño isquemia-reperfusión comparado con el grupo que no presentó daño por reperfusión (65.9% vs 85.6%,  $p < 0.0001$ ) (**Figura 3**).



**Figura 3.** Flujo coronario postangioplastía valorado por TIMI.

TIMI = *Thrombolysis in myocardial infarction*, flujo coronario.

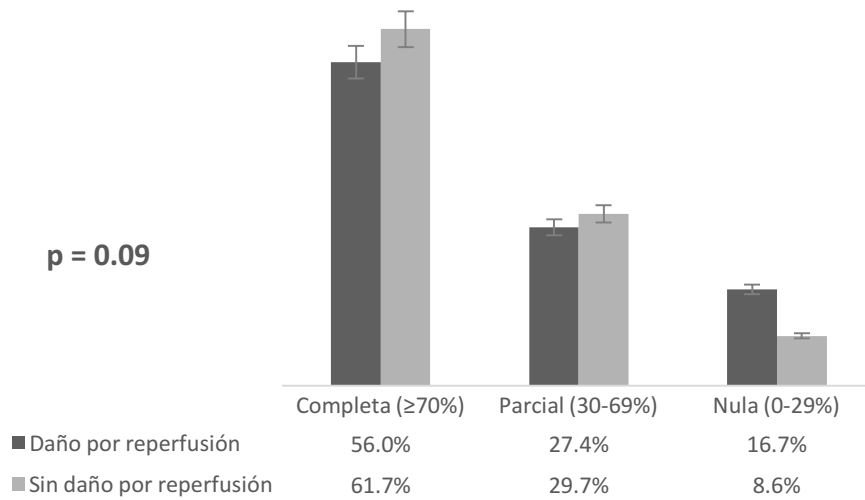
La perfusión miocárdica, posterior a la angioplastia coronaria, valorada por TMP 3 fue mayor en el grupo que presentó daño por reperfusión comparado con el grupo que no desarrolló daño isquemia-reperfusión (35.3% vs 59.3%,  $p < 0.0001$ ) (**Figura 4**).



**Figura 4.** Perfusión miocárdica postangioplastia coronaria valorada por TMP.

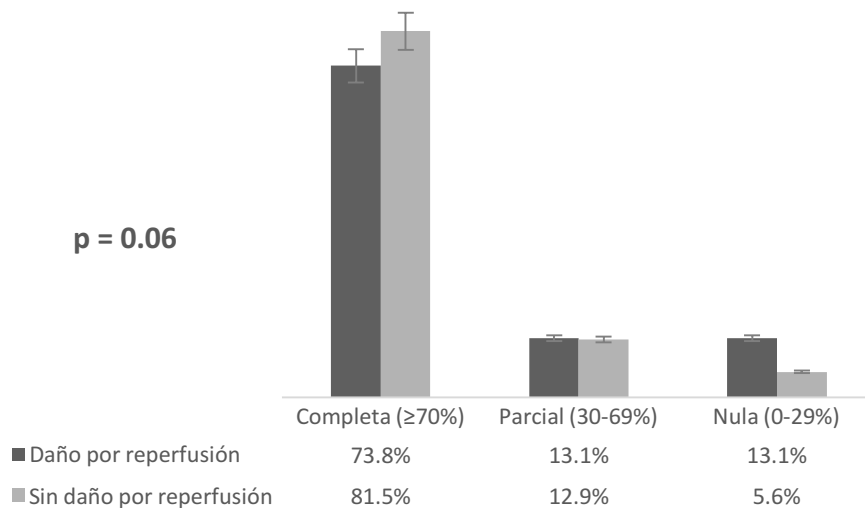
TMP: TIMI *myocardial perfusión*, perfusión miocárdica

La resolución electrocardiográfica del segmento ST a los 90 min posterior a la angioplastia coronaria, calificada como completa ( $\geq 70\%$ ), parcial (30 a 69%) o nula (0 a 29%), no fue diferente en el grupo con daño por reperfusión comparado con el grupo sin daño por reperfusión ( $p = 0.09$ ) (**Figura 5**).



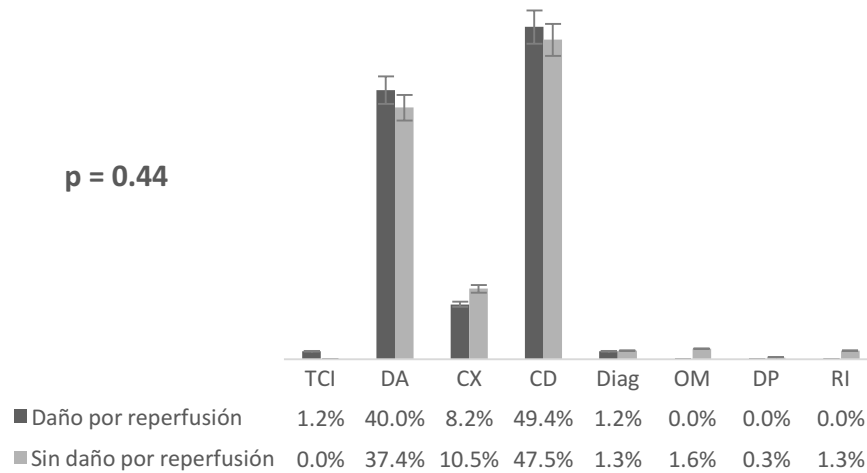
**Figura 5.** Resolución electrocardiográfica de la elevación del segmento ST a los 90 min postangioplastía coronaria.

La resolución electrocardiográfica del segmento ST a los 180 min posterior a la angioplastia coronaria, calificada como completa ( $\geq 70\%$ ), parcial (30 a 69%) o nula (0 a 29%), no fue diferente en el grupo con daño por reperfusión comparado con el grupo sin daño por reperfusión ( $p = 0.09$ ) (**Figura 6**).



**Figura 6.** Resolución electrocardiográfica de la elevación del segmento ST a los 180 minutos postangioplastía coronaria.

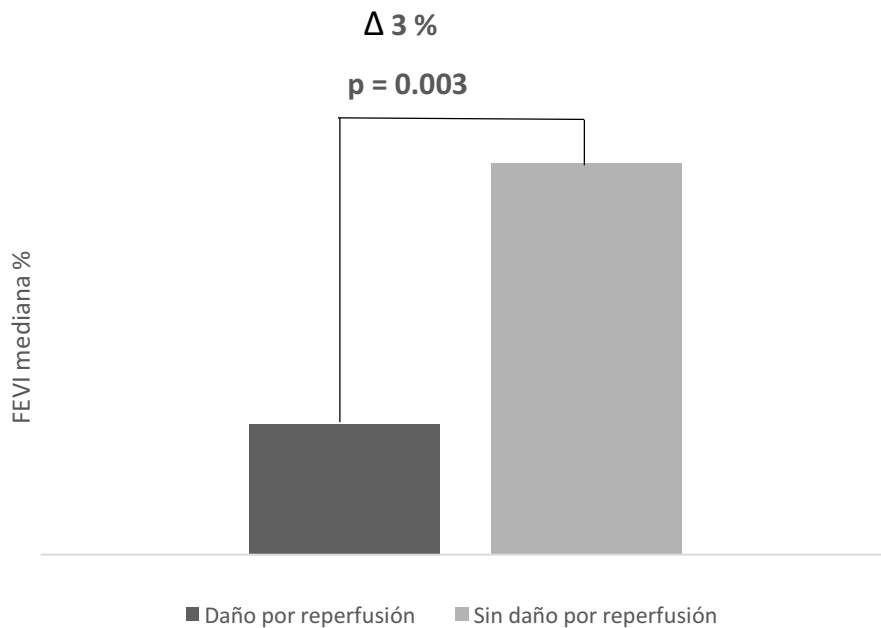
La localización anatómica de la oclusión coronaria no se asoció con el desarrollo de daño isquemia-reperfusión ( $p = 0.44$ ) (**Figura 7**).



**Figura 7.** Arteria coronaria responsable del infarto agudo del miocardio.

TCI = tronco coronario izquierdo; DA = descendente anterior; CX = circunfleja; CD = coronaria derecha; Diag = diagonal; OM = obtusa marginal; DP = descendente posterior; RI = ramo intermedio.

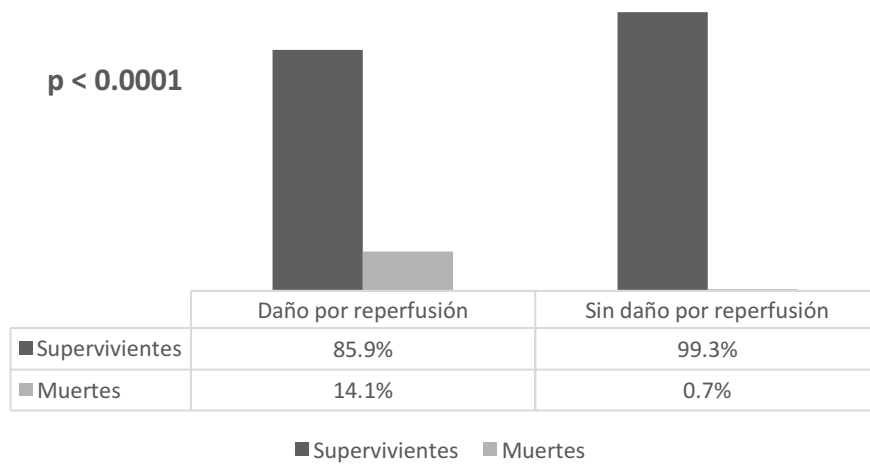
El aturdimiento miocárdico fue evaluado mediante la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) por ecocardiografía en modos bi y multiplanar a las 48 a 72 horas después de la angioplastia coronaria con una distribución no normal, presentado FEVI menor en el grupo con daño por reperusión comparado con el grupo sin daño de reperusión (FEVI mediana 52 [IQT 35.7 a 57.2] vs 55.0 [50 a 58], respectivamente,  $p = 0.003$ ) (**Figura 8**).



**Figura 8.** Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo postreperusión medido por ecocardiografía en modo bi o multiplanar.

Se observó una mortalidad intrahospitalaria de 14.1% en el grupo de daño por reperfusión, comparada con 0.7% en el grupo sin daño por reperfusión, con una mortalidad global de 3.5%. Se realizó regresión logística y en el análisis no ajustado el síndrome de daño isquemia-reperfusión se asoció a un incremento de 24.9 veces en la mortalidad intrahospitalaria comparado con el grupo que no lo desarrolló (OR 24.9, 95% IC 5.45 a 113.7,  $p < 0.0001$ ) (**Figura 9**).





**Figura 9.** Mortalidad intrahospitalaria.

En el análisis ajustado para edad ( $\geq 65$  años) y sexo (masculino), se observó que el daño por reperfusión incrementa en 23.6 veces la mortalidad intrahospitalaria comparado con el grupo sin daño por reperfusión (OR 23.6, 95% IC 5.17 a 108.5,  $p < 0.0001$ ).

## **XI. DISCUSIÓN**

En la era postreperusión, el manejo y los desenlaces asociados a los síndromes isquémicos coronarios agudos, han mejorado de manera sorprendente [97], pero continúan siendo la causa más importante de re-hospitalización, re-intervenciones, falla cardíaca y muerte, con una mortalidad intrahospitalaria calculada entre 6 a 14% [98, 99]. Se proyecta para el año 2030 una prevalencia de falla cardíaca de 1 de cada 33 individuos, triplicando su costo actual [100]. Lo anterior es debido, en parte, a que los pacientes que recibieron de forma oportuna una terapia de reperusión permanecen con daño miocárdico secundario al desarrollo de daño por reperusión. En la actualidad no existen datos disponibles que establezcan las características clínicas y mortalidad asociados al daño por reperusión en la práctica clínica cotidiana, lo que impulsó al desarrollo de presente trabajo.

En el universo de pacientes analizados ( $n = 390$ ), se observó claramente que compartían de manera similar las mismas características clínicas a su ingreso hospitalario lo que condicionó una muestra homogénea. Los criterios de inclusión, exclusión y eliminación fueron diseñados para evitar lo más posible factores confusores al momento de evaluar por separado cada una de las manifestaciones clínicas del fenómeno de isquemia-reperusión, pero no excluye que, en algunos casos descartados del presente estudio pudieran haberse incluido sólo por no tener mayores herramientas para la selección de la muestra. Desafortunadamente no fue posible incluir la evaluación de obstrucción microvascular ni la hemorragia intramiocárdica debido a que nos obligaría a eliminar más del 20 por ciento de la

muestra, lo que disminuiría de manera importante el valor estadístico de nuestros resultados, por lo que queda abierto a futuras investigaciones.

Se observó una prevalencia del daño por reperfusión de 21.8% lo que nos evoca la gran importancia que tiene este síndrome en pacientes a quienes se les realiza angioplastia coronaria transluminal percutánea primaria en su primer evento de infarto al miocardio.

Contrario a nuestra hipótesis inicial, ni la localización electrocardiográfica ni la arteria coronaria responsable del infarto se asociaron con el desarrollo de daño por reperfusión, lo que pone de manifiesto que la respuesta del endotelio coronario ante los insultos de isquemia total y la subsecuente liberación abrupta de factores proinflamatorios y restos celulares es similar en todo el lecho vascular coronario no importando la pared miocárdica involucrada.

La naturaleza dinámica del fenómeno de no reflujo demostrada por la disminución transitoria del flujo y perfusión miocárdicos en el área afectada valorada por angiografía con TIMI y TMP, fue menor en el grupo con daño por reperfusión. Sin embargo el momento de la angiografía es demasiado pronto para evaluar todas las lesiones por reperfusión y otros fenómenos complejos que se desarrollan en las horas y días después de la reperfusión. Esta es una razón por la que el flujo TIMI y TMP post angioplastia no necesariamente predicen la presencia de obstrucción microvascular detectada por resonancia magnética cardiaca. De hecho en más del 60% de los pacientes con IAMCEST con índice de reperfusión angiográficos

óptimos (flujo TIMI y TMP = 3) se demuestra fenómeno de no reflujo en imágenes por resonancia magnética en las siguientes 72 horas posteriores al intervencionismo coronario [101], lo que otorga una gran limitante a este análisis debido a que no se incluyeron los resultados de resonancia magnética por falta de muestra comparable.

Otra limitante fue la ausencia de información por ecocardiografía de la función ventricular a mediano y largo plazo para evaluar el desarrollo y/o progresión de la falla cardíaca.

El tabaquismo como un importante factor de riesgo para infarto del miocardio pero a su vez su asociación, no explicada, con menor mortalidad y morbilidad en los fumadores vs los no fumadores, es conocida como “la paradoja de los fumadores”. Recientemente se demostró la asociación entre tabaquismo y daño por reperfusión valorado por la presencia de hemorragia intramiocárdica con resonancia magnética cardíaca, otorgando el mayor peso estadístico de los factores clásicos de riesgo cardiovascular [102]. Su evaluación en nuestra población está sujeta a futuras investigaciones.

El principal hallazgo del análisis fue el incremento de casi 25 veces en la mortalidad intrahospitalaria en los pacientes que desarrollaron daño por reperfusión lo que generará gran interés en esta área de investigación para encontrar factores predictores de este fenómeno, pero sobre todo desarrollar estrategias que provean cardioprotección al realizar cualquier método de reperfusión coronaria.

## **XII. CONCLUSIONES**

La prevalencia del síndrome isquemia-reperusión en IAMCEST tratado con angioplastia coronaria transluminal percutánea es de 21.8%.

La mortalidad intrahospitalaria asociada al síndrome de daño por reperusión es de 14.1%, otorgándole un incremento de 24.9 veces en la mortalidad intrahospitalaria.

En sujetos varones y con edad igual o mayor de 65 años el desarrollo de daño isquemia-reperusión incrementa 23.6 veces la mortalidad intrahospitalaria

Se rechaza nuestra hipótesis en la que la localización electrocardiográfica o la arteria responsable del infarto agudo del miocardio tiene relación con desarrollo del daño por reperusión lo que pone de manifiesto que los fenómenos fisiopatológicos desarrollados en el lecho vascular coronario y su repercusión al miocardio tras la oclusión aguda de una arteria coronaria epicárdica son los mismos sin importar su localización anatómica.

Las limitantes del estudio fueron la ausencia de seguimiento en la valoración función ventricular a mediano y largo plazos así como no incluir los fenómenos de obstrucción microvascular y hemorragia intramiocárdica valorados por resonancia magnético a causa de la pequeña muestra disponible al momento de la investigación.

El daño por reperfusión es un fenómeno complejo y multifactorial; es considerado como un factor de riesgo independiente para la muerte intrahospitalaria y el desarrollo de falla cardíaca crónica.

*“Lo importante es no dejar de hacerse preguntas”.*

Albert Einstein

### XIII. REFERENCIAS

- [1] E. Braunwald and R. A. Kloner, "Myocardial reperfusion: a double-edged sword?," *Journal of Clinical Investigation*, vol. 76, p. 1713, 1985.
- [2] M. L. Simoons, P. W. Serruys, M. van den Brand, F. W. Verheugt, X. H. Krauss, W. J. Remme, *et al.*, "Early thrombolysis in acute myocardial infarction: limitation of infarct size and improved survival," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 7, pp. 717-728, 1986.
- [3] H. D. White, R. M. Norris, M. A. Brown, M. Takayama, A. Maslowski, N. M. Bass, *et al.*, "Effect of intravenous streptokinase on left ventricular function and early survival after acute myocardial infarction," *New England Journal of Medicine*, vol. 317, pp. 850-855, 1987.
- [4] F. H. Sheehan, R. Doerr, W. G. Schmidt, E. L. Bolson, R. Uebis, R. von Essen, *et al.*, "Early recovery of left ventricular function after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: an important determinant of survival," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 12, pp. 289-300, 1988.
- [5] R. O. Cannon, "Mechanisms, management and future directions for reperfusion injury after acute myocardial infarction," *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*, vol. 2, pp. 88-94, 2005.
- [6] D. J. Hausenloy, H. E. Bøtker, G. Condorelli, P. Ferdinandy, D. Garcia-Dorado, G. Heusch, *et al.*, "Translating cardioprotection for patient benefit: position paper from the Working Group of Cellular Biology of the Heart of the European Society of Cardiology," *Cardiovascular research*, p. cvt004, 2013.
- [7] J. T. Lønborg, "Targeting reperfusion injury in the era of primary percutaneous coronary intervention: hope or hype?," *Heart*, pp. heartjnl-2015-307804, 2015.
- [8] R. M. Bell and D. M. Yellon, "There is more to life than revascularization: therapeutic targeting of myocardial ischemia/reperfusion injury," *Cardiovascular therapeutics*, vol. 29, pp. e67-e79, 2011.
- [9] S. Iliceto, L. Galiuto, A. Marchese, D. Cavallari, P. Colonna, G. Biasco, *et al.*, "Analysis of microvascular integrity, contractile reserve, and myocardial viability after acute myocardial infarction by dobutamine echocardiography and myocardial contrast echocardiography," *The American journal of cardiology*, vol. 77, pp. 441-445, 1996.
- [10] R. Hoffmann, P. Haager, W. Lepper, A. Franke, and P. Hanrath, "Relation of coronary flow pattern to myocardial blush grade in patients with first acute myocardial infarction," *Heart*, vol. 89, pp. 1147-1151, 2003.
- [11] R. Fernández-Jiménez, J. García-Prieto, J. Sánchez-González, J. Agüero, G. J. López-Martín, C. Galán-Arriola, *et al.*, "Pathophysiology underlying the bimodal edema phenomenon after myocardial ischemia/reperfusion," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 66, pp. 816-828, 2015.
- [12] Y. Ladilov, B. Siegmund, C. Balsler, and H. Piper, "Simulated ischemia increases the susceptibility of rat cardiomyocytes to hypercontracture," *Circulation Research*, vol. 80, pp. 69-75, 1997.



- [13] A. Meissner and J. P. Morgan, "Contractile dysfunction and abnormal Ca<sup>2+</sup> modulation during postischemic reperfusion in rat heart," *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, vol. 268, pp. H100-H111, 1995.
- [14] Y. Ladilov, B. Siegmund, and H. Piper, "Protection of reoxygenated cardiomyocytes against hypercontracture by inhibition of Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange," *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, vol. 268, pp. H1531-H1539, 1995.
- [15] H. Piper, D. García-Dorado, and M. Ovize, "A fresh look at reperfusion injury," *Cardiovascular research*, vol. 38, pp. 291-300, 1998.
- [16] R. Bolli, M. O. Jeroudi, B. S. Patel, C. M. DuBose, E. K. Lai, R. Roberts, *et al.*, "Direct evidence that oxygen-derived free radicals contribute to postischemic myocardial dysfunction in the intact dog," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 86, pp. 4695-4699, 1989.
- [17] S. Verma, P. W. Fedak, R. D. Weisel, J. Butany, V. Rao, A. Maitland, *et al.*, "Fundamentals of reperfusion injury for the clinical cardiologist," *Circulation*, vol. 105, pp. 2332-2336, 2002.
- [18] S. Toyokuni, "Reactive oxygen species-induced molecular damage and its application in pathology," *Pathology international*, vol. 49, pp. 91-102, 1999.
- [19] D. Salvemini and S. Cuzzocrea, "Superoxide, superoxide dismutase and ischemic injury," *Current opinion in investigational drugs (London, England: 2000)*, vol. 3, pp. 886-895, 2002.
- [20] C. M. Gibson, R. P. Giugliano, R. A. Kloner, C. Bode, M. Tendera, A. Jánosi, *et al.*, "EMBRACE STEMI study: a Phase 2a trial to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of intravenous MTP-131 on reperfusion injury in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention," *European heart journal*, p. ehv597, 2015.
- [21] J. Vinten-Johansen, "Involvement of neutrophils in the pathogenesis of lethal myocardial reperfusion injury," *Cardiovascular research*, vol. 61, pp. 481-497, 2004.
- [22] T. Kempf, M. Eden, J. Strelau, M. Naguib, C. Willenbockel, J. Tongers, *et al.*, "The transforming growth factor- $\beta$  superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury," *Circulation Research*, vol. 98, pp. 351-360, 2006.
- [23] S. Namiuchi, Y. Kagaya, J. Ohta, N. Shiba, M. Sugi, M. Oikawa, *et al.*, "High serum erythropoietin level is associated with smaller infarct size in patients with acute myocardial infarction who undergo successful primary percutaneous coronary intervention," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 45, pp. 1406-1412, 2005.
- [24] L. C. Becker, "Myocardial reperfusion injury," *Journal of thrombosis and thrombolysis*, vol. 4, pp. 43-45, 1997.
- [25] R. Engler, G. Schmid-Schönbein, and R. Pavelec, "Leukocyte capillary plugging in myocardial ischemia and reperfusion in the dog," *The American journal of pathology*, vol. 111, p. 98, 1983.
- [26] J. Panés, M. Perry, and D. N. Granger, "Leukocyte-endothelial cell adhesion: avenues for therapeutic intervention," *British journal of pharmacology*, vol. 126, pp. 537-550, 1999.

- [27] D. L. Carden and D. N. Granger, "Pathophysiology of ischaemia–reperfusion injury," *The Journal of pathology*, vol. 190, pp. 255-266, 2000.
- [28] Y. Xu, Y. Huo, M.-C. Toufektsian, S. I. Ramos, Y. Ma, A. D. Tejani, *et al.*, "Activated platelets contribute importantly to myocardial reperfusion injury," *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, vol. 290, pp. H692-H699, 2006.
- [29] S. H. Rezkalla and R. A. Kloner, "No-reflow phenomenon," *Circulation*, vol. 105, pp. 656-662, 2002.
- [30] A. Saraste, K. Pulkki, M. Kallajoki, K. Henriksen, M. Parvinen, and L.-M. Voipio-Pulkki, "Apoptosis in human acute myocardial infarction," *Circulation*, vol. 95, pp. 320-323, 1997.
- [31] S. Umansky, G. Cuenco, S. Khutjian, P. Barr, and L. Tomei, "Post-ischemic apoptotic death of rat neonatal cardiomyocytes," *Cell death and differentiation*, vol. 2, pp. 235-241, 1995.
- [32] R. A. Gottlieb, K. Burleson, R. A. Kloner, B. Babior, and R. Engler, "Reperfusion injury induces apoptosis in rabbit cardiomyocytes," *Journal of Clinical Investigation*, vol. 94, p. 1621, 1994.
- [33] C. A. Piot and C. L. Wolfe, "Apoptosis: A New Mechanism of Lethal Myocardial "Reperfusion Injury"?", *Journal of thrombosis and thrombolysis*, vol. 4, pp. 67-68, 1997.
- [34] Z.-Q. Zhao, D. A. Velez, N.-P. Wang, K. O. Hewan-Lowe, M. Nakamura, R. A. Guyton, *et al.*, "Progressively developed myocardial apoptotic cell death during late phase of reperfusion," *Apoptosis*, vol. 6, pp. 279-290, 2001.
- [35] Y. Q. Zhang and B. Herman, "ARC protects rat cardiomyocytes against oxidative stress through inhibition of caspase-2 mediated mitochondrial pathway," *Journal of cellular biochemistry*, vol. 99, pp. 575-588, 2006.
- [36] S. Donath, P. Li, C. Willenbockel, N. Al-Saadi, V. Gross, T. Willnow, *et al.*, "Apoptosis repressor with caspase recruitment domain is required for cardioprotection in response to biomechanical and ischemic stress," *Circulation*, vol. 113, pp. 1203-1212, 2006.
- [37] F. G. Akar, M. A. Aon, G. F. Tomaselli, and B. O'Rourke, "The mitochondrial origin of postischemic arrhythmias," *The Journal of clinical investigation*, vol. 115, pp. 3527-3535, 2005.
- [38] P. B. Berger, N. A. Ruocco, T. J. Ryan, M. M. Frederick, and P. J. Podrid, "Incidence and significance of ventricular tachycardia and fibrillation in the absence of hypotension or heart failure in acute myocardial infarction treated with recombinant tissue-type plasminogen activator: Results from the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) phase II trial," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 22, pp. 1773-1779, 1993.
- [39] H. Bulluck and D. J. Hausenloy, "Ischaemic conditioning: are we there yet?," *Heart*, pp. heartjnl-2014-306531, 2015.
- [40] S. Iliceto, L. Galiuto, A. Marchese, P. Colonna, S. Oliva, and P. Rizzon, "Functional role of microvascular integrity in patients with infarct-related artery patency after acute myocardial infarction," *European heart journal*, vol. 18, pp. 618-624, 1997.

- [41] H. Ito, A. Maruyama, K. Iwakura, S. Takiuchi, T. Masuyama, M. Hori, *et al.*, "Clinical implications of the 'no reflow' phenomenon A predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction," *Circulation*, vol. 93, pp. 223-228, 1996.
- [42] P. J. Sabia, E. R. Powers, M. Ragosta, I. J. Sarembock, L. R. Burwell, and S. Kaul, "An association between collateral blood flow and myocardial viability in patients with recent myocardial infarction," *New England Journal of Medicine*, vol. 327, pp. 1825-1831, 1992.
- [43] G. Heusch, P. Kleinbongard, D. Böse, B. Levkau, M. Haude, R. Schulz, *et al.*, "Coronary microembolization from bedside to bench and back to bedside," *Circulation*, vol. 120, pp. 1822-1836, 2009.
- [44] P. Kleinbongard, D. Böse, T. Baars, S. Möhlenkamp, T. Konorza, S. Schöner, *et al.*, "Vasoconstrictor potential of coronary aspirate from patients undergoing stenting of saphenous vein aortocoronary bypass grafts and its pharmacological attenuation," *Circulation research*, vol. 108, pp. 344-352, 2011.
- [45] G. Heusch, "Reprint of: The paradox of  $\alpha$ -adrenergic coronary vasoconstriction revisited," *Journal of molecular and cellular cardiology*, vol. 52, pp. 832-839, 2012.
- [46] J. Schofer, R. Montz, and D. G. Mathey, "Scintigraphic evidence of the "no reflow" phenomenon in human beings after coronary thrombolysis," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 5, pp. 593-598, 1985.
- [47] J. Bogaert, M. Kalantzi, F. E. Rademakers, S. Dymarkowski, and S. Janssens, "Determinants and impact of microvascular obstruction in successfully reperfused ST-segment elevation myocardial infarction. Assessment by magnetic resonance imaging," *European radiology*, vol. 17, pp. 2572-2580, 2007.
- [48] K. Matsumura, R. W. Jeremy, J. Schaper, and L. C. Becker, "Progression of myocardial necrosis during reperfusion of ischemic myocardium," *Circulation*, vol. 97, pp. 795-804, 1998.
- [49] M. Arai, D. J. Lefer, S. Takehiko, A. Dipaula, T. Aversano, and L. C. Becker, "An anti-CD18 antibody limits infarct size and preserves left ventricular function in dogs with ischemia and 48-hour reperfusion," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 27, pp. 1278-1285, 1996.
- [50] K. W. Baran, M. Nguyen, G. R. McKendall, C. T. Lambrew, G. Dykstra, S. T. Palmeri, *et al.*, "Double-blind, randomized trial of an anti-CD18 antibody in conjunction with recombinant tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction limitation of myocardial infarction following thrombolysis in acute myocardial infarction (LIMIT AMI) study," *Circulation*, vol. 104, pp. 2778-2783, 2001.
- [51] R. Hoffmann, P. Haager, J. Arning, P. Christott, P. Radke, R. Blindt, *et al.*, "Usefulness of myocardial blush grade early and late after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction in predicting left ventricular function," *The American journal of cardiology*, vol. 92, pp. 1015-1019, 2003.
- [52] C. M. Gibson, C. P. Cannon, S. A. Murphy, K. A. Ryan, R. Mesley, S. J. Marble, *et al.*, "Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs," *Circulation*, vol. 101, pp. 125-130, 2000.

- [53] G. Montalescot, P. Barragan, O. Wittenberg, P. Ecollan, S. Elhadad, P. Villain, *et al.*, "Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction," *New England Journal of Medicine*, vol. 344, pp. 1895-1903, 2001.
- [54] F.-J. Neumann, R. Blasini, C. Schmitt, E. Alt, J. Dirschinger, M. Gawaz, *et al.*, "Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on recovery of coronary flow and left ventricular function after the placement of coronary-artery stents in acute myocardial infarction," *Circulation*, vol. 98, pp. 2695-2701, 1998.
- [55] J. A. de Lemos, E. M. Antman, C. M. Gibson, C. H. McCabe, R. P. Giugliano, S. A. Murphy, *et al.*, "Abciximab Improves Both Epicardial Flow and Myocardial Reperfusion in ST-Elevation Myocardial Infarction Observations from the TIMI 14 Trial," *Circulation*, vol. 101, pp. 239-243, 2000.
- [56] D. Antoniucci, A. Rodriguez, A. Hempel, R. Valenti, A. Migliorini, F. Vigo, *et al.*, "A randomized trial comparing primary infarct artery stenting with or without abciximab in acute myocardial infarction," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 42, pp. 1879-1885, 2003.
- [57] X.-M. Yang, Y. Liu, L. Cui, X. Yang, Y. Liu, N. Tandon, *et al.*, "Two classes of anti-platelet drugs reduce anatomical infarct size in monkey hearts," *Cardiovascular drugs and therapy*, vol. 27, pp. 109-115, 2013.
- [58] S. Ely and R. Berne, "Protective effects of adenosine in myocardial ischemia," *Circulation*, vol. 85, pp. 893-904, 1992.
- [59] J. P. Headrick, B. Hack, and K. J. Ashton, "Acute adenosinergic cardioprotection in ischemic-reperfused hearts," *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, vol. 285, pp. H1797-H1818, 2003.
- [60] R. R. Morrison, B. Teng, P. J. Oldenburg, L. C. Katwa, J. B. Schnermann, and S. J. Mustafa, "Effects of targeted deletion of A1 adenosine receptors on postischemic cardiac function and expression of adenosine receptor subtypes," *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, vol. 291, pp. H1875-H1882, 2006.
- [61] K. W. Mahaffey, J. A. Puma, N. A. Barbagelata, M. F. DiCarli, M. A. Leesar, K. F. Browne, *et al.*, "Adenosine as an adjunct to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of a multicenter, randomized, placebo-controlled trial: the Acute Myocardial Infarction Study of ADenosine (AMISTAD) trial," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 34, pp. 1711-1720, 1999.
- [62] M. Ishihara, H. Sato, H. Tateishi, T. Kawagoe, Y. Shimatani, S. Kurisu, *et al.*, "Attenuation of the no-reflow phenomenon after coronary angioplasty for acute myocardial infarction with intracoronary papaverine," *American heart journal*, vol. 132, pp. 959-963, 1996.
- [63] K. Schluter, M. Weber, E. Schraven, and H. Piper, "NO donor SIN-1 protects against reoxygenation-induced cardiomyocyte injury by a dual action," *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, vol. 267, pp. H1461-H1466, 1994.
- [64] M. R. Siegfried, J. Erhardt, T. Rider, X. Ma, and A. M. Lefer, "Cardioprotection and attenuation of endothelial dysfunction by organic nitric oxide donors in myocardial ischemia-reperfusion," *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 260, pp. 668-675, 1992.

- [65] W. H. van Gilst and H. J. Kingma, "Protection of the Myocardium Against Postischemic Reperfusion Damage: Possible Role of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors," *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, vol. 19, p. S13&hyphen, 1992.
- [66] R. N. Piana, S. Y. Wang, M. Friedman, and F. W. Sellke, "Angiotensin-converting enzyme inhibition preserves endothelium-dependent coronary microvascular responses during short-term ischemia-reperfusion," *Circulation*, vol. 93, pp. 544-551, 1996.
- [67] L. Galiuto, A. DeMaria, U. del Balzo, K. May-Newman, M. Kirchengast, S. Flaim, *et al.*, "Endothelin A-antagonist reduces no-reflow and infarct size in dogs," *J Am Coll Cardiol*, vol. 33, 1999.
- [68] H. H. Klein, S. Pich, R. M. Bohle, J. Wollenweber, and K. Nebendahl, "Myocardial protection by Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> exchange inhibition in ischemic, reperfused porcine hearts," *Circulation*, vol. 92, pp. 912-917, 1995.
- [69] S. Rohmann, H. Weygandt, and K.-O. Minck, "Preischemic as well as postischemic application of a Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange inhibitor reduces infarct size in pigs," *Cardiovascular research*, vol. 30, pp. 945-951, 1995.
- [70] U. Zeymer, H. Suryapranata, J. P. Monassier, G. Opolski, J. Davies, G. Rasmanis, *et al.*, "The Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange inhibitor eniporide as an adjunct to early reperfusion therapy for acute myocardial infarction1: Results of the evaluation of the safety and cardioprotective effects of eniporide in acute myocardial infarction (ESCAMI) trial," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 38, pp. E1644-E1650, 2001.
- [71] C. Antzelevitch, L. Belardinelli, A. C. Zygmunt, A. Burashnikov, J. M. Di Diego, J. M. Fish, *et al.*, "Electrophysiological effects of ranolazine, a novel antianginal agent with antiarrhythmic properties," *Circulation*, vol. 110, pp. 904-910, 2004.
- [72] L. Belardinelli, J. Shryock, and H. Fraser, "Inhibition of the late sodium current as a potential cardioprotective principle: effects of the late sodium current inhibitor ranolazine," *Heart*, vol. 92, pp. iv6-iv14, 2006.
- [73] Y. Sakata, K. Kodama, F. Ishikura, K. Komamura, S. Hasegawa, Y. Sakata, *et al.*, "Disappearance of theno-reflow phenomenon after adjunctive intracoronary administration of nicorandil in a patient with acute myocardial infarction," *Japanese circulation journal*, vol. 61, pp. 455-458, 1997.
- [74] H. Ito, Y. Taniyama, K. Iwakura, N. Nishikawa, T. Masuyama, T. Kuzuya, *et al.*, "Intravenous nicorandil can preserve microvascular integrity and myocardial viability in patients with reperfused anterior wall myocardial infarction," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 33, pp. 654-660, 1999.
- [75] G. A. Krombach, C. B. Higgins, M. Chujo, and M. Saeed, "Gadomer-enhanced MR Imaging in the Detection of Microvascular Obstruction: Alleviation with Nicorandil Therapy 1," *Radiology*, vol. 236, pp. 510-518, 2005.
- [76] J. M. Harlan and R. K. Winn, "Leukocyte-endothelial interactions: clinical trials of anti-adhesion therapy," *Critical care medicine*, vol. 30, pp. S214-S219, 2002.
- [77] A. J. Bullard, P. Govewalla, and D. M. Yellon, "Erythropoietin protects the myocardium against reperfusion injury in vitro and in vivo," *Basic research in cardiology*, vol. 100, pp. 397-403, 2005.

- [78] H. L. Jeanes, P. Wanikiat, I. Sharif, and G. A. Gray, "Medroxyprogesterone acetate inhibits the cardioprotective effect of estrogen in experimental ischemia-reperfusion injury," *Menopause*, vol. 13, pp. 80-86, 2006.
- [79] X. Liu, A. S. Pachori, C. A. Ward, J. P. Davis, M. Gneccchi, D. Kong, *et al.*, "Heme oxygenase-1 (HO-1) inhibits postmyocardial infarct remodeling and restores ventricular function," *The FASEB Journal*, vol. 20, pp. 207-216, 2006.
- [80] F. Jung, L. A. Palmer, N. Zhou, and R. A. Johns, "Hypoxic regulation of inducible nitric oxide synthase via hypoxia inducible factor-1 in cardiac myocytes," *Circulation research*, vol. 86, pp. 319-325, 2000.
- [81] D. J. Hausenloy, M. R. Duchon, and D. M. Yellon, "Inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening at reperfusion protects against ischaemia-reperfusion injury," *Cardiovascular research*, vol. 60, pp. 617-625, 2003.
- [82] S.-B. Ong, P. Samangouei, S. B. Kalkhoran, and D. J. Hausenloy, "The mitochondrial permeability transition pore and its role in myocardial ischemia reperfusion injury," *Journal of molecular and cellular cardiology*, vol. 78, pp. 23-34, 2015.
- [83] C. Piot, P. Croisille, P. Staat, H. Thibault, G. Rioufol, N. Mewton, *et al.*, "Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction," *New England Journal of Medicine*, vol. 359, pp. 473-481, 2008.
- [84] T.-T. Cung, O. Morel, G. Cayla, G. Rioufol, D. Garcia-Dorado, D. Angoulvant, *et al.*, "Cyclosporine before PCI in patients with acute myocardial infarction," *New England Journal of Medicine*, vol. 373, pp. 1021-1031, 2015.
- [85] D. J. Hausenloy and D. M. Yellon, "Targeting myocardial reperfusion injury—the search continues," *N Engl J Med*, vol. 373, pp. 1073-1075, 2015.
- [86] F. Ottani, R. Latini, L. Staszewsky, L. La Vecchia, N. Locuratolo, M. Sicuro, *et al.*, "Cyclosporine A in reperfused myocardial infarction: the multicenter, controlled, open-label CYCLE trial," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 67, pp. 365-374, 2016.
- [87] R. A. Kloner, S. L. Hale, W. Dai, R. C. Gorman, T. Shuto, K. J. Koomalsingh, *et al.*, "Reduction of ischemia/reperfusion injury with bendavia, a mitochondria-targeting cytoprotective Peptide," *Journal of the American Heart Association*, vol. 1, p. e001644, 2012.
- [88] N. Siddiqi, C. Neil, M. Bruce, G. MacLennan, S. Cotton, S. Papadopoulou, *et al.*, "Intravenous sodium nitrite in acute ST-elevation myocardial infarction: a randomized controlled trial (NIAMI)," *European heart journal*, p. ehu096, 2014.
- [89] M. S. Marber, B. Rose, and Y. Wang, "The p38 mitogen-activated protein kinase pathway—a potential target for intervention in infarction, hypertrophy, and heart failure," *Journal of molecular and cellular cardiology*, vol. 51, pp. 485-490, 2011.
- [90] X. L. Ma, S. Kumar, F. Gao, C. S. Loudon, B. L. Lopez, T. A. Christopher, *et al.*, "Inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase decreases cardiomyocyte apoptosis and improves cardiac function after myocardial ischemia and reperfusion," *Circulation*, vol. 99, pp. 1685-1691, 1999.
- [91] L. K. Newby, M. S. Marber, C. Melloni, L. Sarov-Blat, L. H. Aberle, P. E. Aylward, *et al.*, "Losmapimod, a novel p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor, in non-ST-

- segment elevation myocardial infarction: a randomised phase 2 trial," *The Lancet*, vol. 384, pp. 1187-1195, 2014.
- [92] E. Bates, C. Bode, M. Costa, C. M. Gibson, C. Granger, C. Green, *et al.*, "Intracoronary KAI-9803 as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction," *Circulation*, vol. 117, pp. 886-896, 2008.
- [93] S. R. Dixon, R. J. Whitbourn, M. W. Dae, E. Grube, W. Sherman, G. L. Schaer, *et al.*, "Induction of mild systemic hypothermia with endovascular cooling during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 40, pp. 1928-1934, 2002.
- [94] H. Q. Ly, A. Denault, J. Dupuis, A. Vadeboncoeur, F. Harel, A. Arsenault, *et al.*, "A pilot study: the noninvasive surface cooling thermoregulatory system for mild hypothermia induction in acute myocardial infarction (the NICAMI Study)," *American heart journal*, vol. 150, pp. 933. e9-933. e13, 2005.
- [95] D. E. Kandzari, A. Chu, B. R. Brodie, T. A. Stuckey, J. B. Hermiller, G. W. Vetrovec, *et al.*, "Feasibility of endovascular cooling as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention (results of the LOWTEMP pilot study)," *The American journal of cardiology*, vol. 93, pp. 636-639, 2004.
- [96] D. Erlinge, M. Götberg, I. Lang, M. Holzer, M. Noc, P. Clemmensen, *et al.*, "Rapid endovascular catheter core cooling combined with cold saline as an adjunct to percutaneous coronary intervention for the treatment of acute myocardial infarction: the CHILL-MI trial: a randomized controlled study of the use of central venous catheter core cooling combined with cold saline as an adjunct to percutaneous coronary intervention for the treatment of acute myocardial infarction," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 63, pp. 1857-1865, 2014.
- [97] E. Braunwald, "The rise of cardiovascular medicine," *European heart journal*, p. ehr452, 2012.
- [98] M. Nichols, N. Townsend, P. Scarborough, and M. Rayner, "Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update," *European heart journal*, p. ehu299, 2014.
- [99] L. Mandelzweig, A. Battler, V. Boyko, H. Bueno, N. Danchin, G. Filippatos, *et al.*, "The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004," *European heart journal*, vol. 27, pp. 2285-2293, 2006.
- [100] P. A. Heidenreich, N. M. Albert, L. A. Allen, D. A. Bluemke, J. Butler, G. C. Fonarow, *et al.*, "Forecasting the impact of heart failure in the united states a policy statement from the american heart association," *Circulation: Heart Failure*, vol. 6, pp. 606-619, 2013.
- [101] R. Nijveldt, M. B. Hofman, A. Hirsch, A. M. Beek, V. A. Umans, P. R. Algra, *et al.*, "Assessment of microvascular obstruction and prediction of short-term remodeling after acute myocardial infarction: cardiac MR imaging study 1," *Radiology*, vol. 250, pp. 363-370, 2009.
- [102] G. Fuernau, I. Eitel, and H. Thiele, "Smoke over myocardial infarction: cigarettes and reperfusion injury," *European heart journal*, p. ehw111, 2016.