



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA CLÍNICA

TÍTULO

**VALOR PRÓNOSTICO DE LA RESOLUCIÓN DEL SEGMENTO ST EN
PACIENTES CON INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO CON ELEVACION DEL
SEGMENTO ST SOMETIDOS A REPERFUSIÓN FARMACOLÓGICA.**

PRESENTA

DR. JORGE CARRILLO VEGA

DIRECTOR DE TESIS:

DR. HÉCTOR GONZÁLEZ PACHECO

DIRECTOR DE ENSEÑANZA:

DR. CARLOS RAFAEL SIERRA FERNANDEZ

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

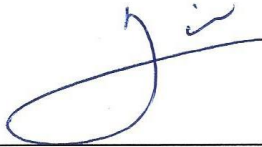
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

TESIS

VALOR PRÓNOSTICO DE LA RESOLUCIÓN DEL SEGMENTO ST EN
PACIENTES CON INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO CON ELEVACION DEL
SEGMENTO ST SOMETIDOS A REPERFUSIÓN FARMACOLÓGICA.



Dr. Carlos Rafael Sierra Fernández

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez Dirección de Enseñanza



Dr. Héctor González Pacheco

Director de tesis

Sub-jefe de la Unidad de Cuidados Coronarios
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez



Dr. Jorge Carrillo Vega

Residente de Tercer Año de Cardiología
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez



**Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina**

México, Cd. Mx. a 8 de Julio de 2022

DRA. TERESITA CORONA VÁZQUEZ
Jefa de la División de Estudios de Posgrado
P r e s e n t e

PROPUESTA DE JURADO

Por este conducto me permito solicitarle tenga a bien autorizar la fecha, hora, lugar y jurado que se propone para la realización del examen final de

Especialización en: CARDIOLOGÍA

del Médico JORGE CARRILLO VEGA

con número de cuenta 520218284 . El día 14 de Septiembre

de 2022 a las 18:00 hrs. en INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA DR. IGNACIO CHÁVEZ

Integrantes del Jurado

Cargo	Nombre	Firma
Presidente	DR. JORGE GASPAR HERNANDEZ	
Secretario	DR. CARLOS RAFAEL SIERRA FERNANDEZ	
Vocal	DR. HECTOR GONZALEZ PACHECO	

Presidente:	jorge.gaspar@cardiologia.org.mx
Secretario:	drsierra@cardios.mx
Vocal:	hectorglezp@hotmail.com

Atentamente:

Dr.(a) CARLOS RAFAEL SIERRA FERNANDEZ
Jefe de Enseñanza



Dirección de Enseñanza
Sello de la institución



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina

México, Cd. Mx. a 3 de Julio de 2022

DRA. TERESITA CORONA VÁZQUEZ
Jefa de la División de Estudios de Posgrado
Presente

LIBERACIÓN DE TESIS

Por medio de la presente me permito certificar que la tesis del (la) Dr.(a.):

JORGE CARRILLO VEGA

que lleva como título:

VALOR PRÓNOSTICO DE LA RESOLUCIÓN DEL SEGMENTO ST EN PACIENTES CON INFARTO AGUDO DEL

MIOCARDIO CON ELEVACION DEL SEGMENTO ST SOMETIDOS A REPERFUSIÓN FARMACOLÓGICA

cumple con los requisitos establecidos para poder presentar el Examen Final de

Especialización en: CARDIOLOGÍA

De resultar aprobado(a), podrá efectuar el trámite para la obtención del

Grado de Especialista.

Atentamente:

Dr.(a) HECTOR GONZALEZ PACHECO

Asesor de Tesis

Dr.(a) CARLOS RAFAEL SIERRA FERNANDEZ

Jefe de Enseñanza



Dirección de Enseñanza

Sello de la institución



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez
Renacimiento de la excelencia

Ciudad de México, 20 de julio 2022

Dr. Gerhard Heinze Martin

Jefe de la Subdivisión de Especializaciones Médicas de Posgrado
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México
Presente.

Por medio de la presente hago constar que el Proyecto de Investigación titulado: **VALOR PRÓNOSTICO DE LA RESOLUCIÓN DEL SEGMENTO ST EN PACIENTES CON INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST SOMETIDOS A REPERFUSIÓN FARMACOLÓGICA**, presentado por el Dr. Jorge Carrillo Vega, médico residente que cursa la Especialidad en Cardiología, ha sido aceptado por el Comité de Investigación de la Dirección de Enseñanza de este Instituto, cumpliendo con los requisitos para la titulación.

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

Atentamente


Dr. Carlos R. Sierra Fernández
Director de Enseñanza



Dirección de Enseñanza

CSF/mhm

Juan Badiano No.1, Col. Sección XVI, CP. 14600, Alcaldía Tlalpam, Ciudad de México.

Tel: (55) 5573 2311 www.cardiologia.org.mx



2022 Ricardo Flores
Año de Magón
PRECURSOR DE LA REVOLUCIÓN MEXICANA

AGRADECIMIENTOS

En este apartado me gustaría dar mi eterna gratitud a todas aquellas personas que de manera voluntaria o involuntaria, me han convertido en el médico que había querido ser. Esas personas que durante los años han dejado huella sobre mi alma y, espero, haber impactado de igual manera en sus vidas.

A mis padres, Jorge y Sol, quienes me han apoyado de manera incondicional durante la carrera, sirviendo de ejemplo de actuar no solo como médico, sino como persona. A mis hermanos, Juan Carlos y Fernanda, eternos confidentes durante los momentos oscuros, en quienes siempre puedo confiar para recibir apoyo y consejo. A Vodka María, por existir.

Al resto de mi familia, tías y tíos, primas y primos y especialmente a mis dos abuelas, Chocha y Lila, quienes han sido mis principales porristas y me motivan a seguir el buen camino.

A Sabry, por estar conmigo en esta aventura, creando recuerdos, haciendo mágicos los momentos más mundanos y siendo pilares el uno del otro en los momentos de debilidad y siendo motor para impulsarnos hacia nuestros sueños y metas, juntos.

A todas las personas de las que tengo fortuna de llamar amigos, desde la Facultad de Medicina, Medicina Interna y en Cardiología.

A mis maestros, especialmente al Dr. Héctor González Pacheco por arroparme y guiarme en el mundo de la investigación desde que fui su pasante en el servicio social, hasta ser mi asesor de tesis.

INDICE

I.	Introducción	8
II.	Marco teórico	8
	a. La teoría de la placa vulnerable	
	b. La cascada de coagulación	
	c. La terapia fibrinolítica	
	d. El advenimiento de la estrategia farmacoinvasiva	
	e. Evaluación electrocardiográfica del éxito de la terapia fibrinolítica	
	f. Persistencia de la elevación del segmento ST posterior a la reperfusión.	
III.	Planteamiento del problema	14
IV.	Justificación	14
V.	Objetivos	15
VI.	Hipótesis	16
VII.	Material y métodos	16
	a. Diseño del estudio	
	b. Población y muestra	
	c. Criterios de inclusión	
	d. Criterios de exclusión	
	e. Definiciones	
	f. Métodos y variables	
	g. Implicaciones éticas	
	h. Análisis estadístico	
VIII.	Resultados	23
IX.	Discusión.....	33
X.	Conclusiones	45
XI.	Referencias	45

I. INTRODUCCION

El infarto Agudo del Miocardio con Elevación del Segmento ST es una de las principales causas de mortalidad en nuestro país. Las recomendaciones internacionales recomiendan el tratamiento oportuno mediante intervención coronaria percutánea primaria como primera opción. Sin embargo, en pacientes en sistemas de atención en salud con pobre disponibilidad a esta estrategia, la trombólisis farmacológica persiste como una estrategia viable para la reperfusión oportuna en estos pacientes. Se han tomado como marcadores de reperfusión exitosa la resolución de angina, la presencia de arritmias por reperfusión y la resolución del segmento ST mayor al 50%.

II. MARCO TEÓRICO

a. La teoría de la placa vulnerable

Los síndromes isquémicos coronarios agudos (SICA) son un espectro de entidades que incluyen la angina inestable, el infarto agudo del miocardio con o sin elevación del segmento ST y la muerte cardíaca súbita. El mecanismo principal involucrado es la trombosis luminal súbita, la cual puede ocurrir a través de 3 diferentes patologías: La ruptura de una placa, la erosión de una placa o nódulos calcificados¹.

Ha habido cambios en el paradigma de la fisiopatología de los SICA, ya que a finales del siglo XX se consideraba que las placas de ateroma que ocluyen de manera significativa una arteria coronaria eran las principales culpables de los SICA. Si bien estas oclusiones graves tienden a progresar a una oclusión total, la probabilidad de que sean las culpables de un síndrome coronario agudo es baja. Series angiográficas han observado que hasta un 85% de las lesiones culpables de un SICA no son angiográficamente significativas².

Actualmente se conoce que la principal causa de SICA es la ruptura de una placa vulnerable en hasta un 55-60%. La placa vulnerable está compuesta de una membrana superficial delgada (< 65 micrómetros), con escasa cantidad de músculo liso, que cubre un núcleo necrótico rico en componentes proinflamatorios y lípidos, los cuales

al ser expuestos al torrente sanguíneo provocan trombosis³. La presencia de erosión de una placa con una capa fibrosa gruesa se asocia a aun 30-35% de los SICA, estos ocurriendo con especial frecuencia en mujeres menores de 50 años. La fisiopatología de esta entidad incluye la exposición al torrente sanguíneo de proteínas de músculo liso y una matriz de proteoglicanos que provocan trombosis y vasoespasmo a nivel coronario⁴.

b. La cascada de la coagulación

Al romperse la capa fibrosa de una placa aterosclerótica se exponen componentes altamente trombogénicos al torrente sanguíneo, como el factor tisular, el colágeno, células espumosas entre otros. En este momento es cuando se forma el “trombo blanco”, un trombo rico en plaquetas formado por los mecanismos de adhesión, activación y agregación. Subsecuentemente, por mecanismos asociados al factor tisular, se estimula la formación de fibrina que formará el “trombo rojo”, rico en eritrocitos⁵. El factor tisular es formado por los macrófagos que se encuentran en el núcleo necrótico de la placa, conocidos como “células espumosas”. La exposición del factor tisular hacia la sangre promueve la vía extrínseca de la cascada de la coagulación. El factor tisular se une al factor VII de la coagulación, activándolo para de manera subsecuente activar los factores IX y X. La activación del factor X y el factor V forman el complejo de protrombinasa que provoca la conversión de la protrombina a trombina, molécula que lleva a la formación de fibrina, a más estimulación plaquetaria, mayor activación de la cascada de coagulación y un círculo vicioso que lleva a más trombosis⁶.

El sistema fibrinolítico natural está compuesto del plasminógeno y su forma activa plasmina, una proteasa que se encarga de degradar fibrina. En ausencia de fibrina esta conversión es lenta, sin embargo, al formarse la fibrina se activan los activadores tisulares de plasminógeno (tPA, por sus siglas en inglés) quienes aceleran esta conversión. La degradación de fibrina asociada a la plasmina expone más sitios de unión para el tPA, formando un ciclo de realimentación positiva que lleva a la lisis del trombo⁷.

c. La terapia fibrinolítica

Los agentes fibrinolíticos promueven la conversión de plasminógeno en plasmina. La plasmina ejerce su función al degradar la fibrina, sin embargo, la especificidad a su sustrato es baja y también promueve la degradación de otras proteínas como el fibrinógeno, por lo que tiene el potencial de causar hemorragias graves. Los agentes fibrinolíticos de primera generación (estreptocinasa y urocinasa) son poco específicos para fibrina, por lo que se llevo el desarrollo de agentes mas selectivos como son el alteplase, reteplase y tenecteplase⁸.

El alteplase fue el primero de los tPA recombinantes. Este fármaco se administra como 15 mg IV en bolo, seguido de infusión a 0.75 mg/kg para 30 minutos (máximo 50 mg), seguida de infusión a 0.50 mg/kg para 60 minutos (máximo 35 mg)⁹. El estudio GUSTO-1 evaluó el uso de esta “terapia acelerada” donde la administración del Alteplase se completará en 90 minutos en lugar de las 3 horas establecidas en el estudio GISSI-2, demostrando una reducción de riesgo relativo de 14% de la mortalidad a 30 días, sin aumento en las tasas de hemorragia¹⁰. En un subanálisis de este estudio se evaluó la permeabilidad, definida como flujo TIMI 2 y 3, se demostró que a los 90 minutos se demostró que la arteria responsable estaba permeable en un 81%, con una reperfusión completa (definida como flujo TIMI 3) en un 54%. Los pacientes que obtuvieron una reperfusión completa demostraron mayor porcentaje de fracción de expulsión tanto a los 90 minutos como a los 7 días posteriores al tratamiento¹¹.

El tenecteplase (TNK-tPA) es un activador del plasminógeno tisular recombinante que adquirió hasta 15 veces más especificidad hacia la fibrina mediante ingeniería biomédica a comparación del alteplase, con una vida media más larga y tasas de permeabilidad mas altas¹². Este medicamento se administra como un bolo único ajustado por kilo que varía entre 30 y 50 mg⁹. El estudio ASSENT-2 demostró que el TNK-tPA presenta tasas similares de mortalidad a 30 días que su predecesor, sin embargo su perfil de seguridad es mejor al demostrar menores tasas de sangrado no intracraneal [26.4 vs 28.9%, $p = 0.0003$] y menor necesidad de transfusión (4.25 vs 5.49%, $p = 0.0002$)¹³.

d. El advenimiento de la estrategia farmacoinvasiva

La disponibilidad de salas de cateterismo cardiaco no solo en México, sino en el mundo, es limitada. Esta limitación se exagera al observar la cantidad de salas de cateterismo cardiaco capaces de atender urgencias las 24 horas, los 7 días de la semana. En nuestro país, el 37.6% de los pacientes son tratados con tratamiento trombolítico²⁴. La disponibilidad de estos fármacos se ve comprometida con las tasas de fracaso y por la reoclusión de la arteria responsable del infarto⁴⁷.

La estrategia farmacoinvasiva permite sobrellevar estos retos al ofrecer una terapia de reperfusión oportuna, complementada por el tratamiento intervencionista dentro de las 3 a 24 horas siguientes. Esta estrategia ha demostrado ser capaz de reducir la aparición de reinfarto e isquemia recurrente al compararla con el tratamiento médico⁴⁷.

El estudio que marco un parteaguas al comparar la estrategia farmacoinvasiva con la intervención coronaria percutánea primaria fue el estudio STREAM⁴⁸. Este estudio demostró que la trombólisis prehospitalaria o temprana con tenecteplase, con el tratamiento adyuvante contemporáneo, seguida de angioplastia es efectiva en pacientes que no tuvieron la oportunidad de recibir angioplastia primaria. Estos hallazgos fueron corroborados, documentando la eficacia similar entre ambas estrategias, con la ventaja que la estrategia farmacoinvasiva es capaz de sobrellevar limitaciones geográficas, como la localización distante de hospitales capaces de realizar angioplastia primaria⁴⁹.

e. Evaluación electrocardiográfica del éxito de la terapia fibrinolítica.

El estudio *Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico* (GISSI-2) comparó en 1986 el uso de estreptocinasa contra el tPA recombinante Alteplase en pacientes con IAMCEST¹⁴.

Un sub-estudio del GISSI-2¹⁵ evaluó el uso de electrocardiogramas seriados, con la hipótesis de que una reducción temprana en la elevación del segmento ST se asocia a desenlaces favorables. Se utilizó una reducción mayor al 50% de la elevación del

segmento ST como punto de corte para predecir reperfusión coronaria de manera no invasiva. El desenlace primario de este análisis fue estudiar la relación entre la resolución del segmento ST con: 1) el desenlace combinado de mortalidad intrahospitalaria e insuficiencia cardíaca congestiva, 2) mortalidad a 30 días y 3) mortalidad a 180 días.

Utilizando un punto de corte de 4 horas, se observó una reducción > 50% del segmento ST en el 66.7% de los pacientes. A comparación de los pacientes que presentaron una reducción < 50%, estos pacientes eran fumadores activos, no diabéticos, presentaron un tiempo a fibrinólisis menor a 3 horas y se encontraban sin signos de insuficiencia cardíaca.

Los pacientes que tuvieron un descenso >50% del segmento ST presentaron una menor incidencia del mortalidad intrahospitalaria e insuficiencia cardíaca (16.2% vs 22.9% en pacientes sin descenso >50%).

Un grupo de 103 pacientes de este estudio fue sometido a angiografía coronaria a los 12-14 días posterior al infarto para evaluar la permeabilidad de la arteria coronaria responsable. Se encontró que la reducción del 50% del segmento ST se asocia a permeabilidad epicárdica con una sensibilidad del 73%, especificidad del 63% con un valor predictivo positivo del 88%. Desde entonces la evidencia para evaluar la resolución electrocardiográfica con la evidencia de permeabilidad epicárdica ha sido escasa.

En 1988, el grupo encabezado por Hogg y colaboradores¹⁶ uso una población de 45 pacientes con IAMCEST tratados con fibrinólisis con estreptocinasa y, utilizando un punto de corte de 50% en el cambio fraccional de la elevación del segmento ST a 4 horas del tratamiento demostró una sensibilidad de 93%, con una especificidad de 67%. En 1992, el grupo pakistaní encabezado por Ahmad y colaboradores¹⁷ uso una población de 83 pacientes con IAMCEST en quien se administró terapia fibrinolítica con estreptocinasa encontró que 82% de los pacientes que presentó una resolución a 4 horas >50% del segmento ST presentó evidencia angiográfica de reperfusión.

Un estudio más reciente realizado por Shaikh y colaboradores¹⁸ publicado en 2021 evaluó a 341 pacientes con IAMCEST que fueron tratados con estreptocinasa dentro

de las primeras 12 horas de inicio de síntomas. En este grupo de pacientes se encontró una resolución > 50% del segmento ST del 70.9%. Se asoció una sensibilidad de 94.7% para detectar flujo TIMI III, con una especificidad de 67.6%, con un valor predictivo positivo de 82.6%.

f. Persistencia de la elevación del segmento ST posterior a la reperfusión

En la era pre-fibrinolítica la persistencia de elevación del segmento ST estaba asociada con el desarrollo de una zona aneurismática, resultado de una reperfusión fallida¹⁹. Un estudio publicado por Galiuto y colaboradores en pacientes con IAMCEST que fueron sometidos a intervención coronaria percutánea demostró que 40% de los pacientes persistían con elevación del segmento ST. En este estudio se asoció a mayor disfunción miocárdica expresada por mayores anomalías en la movilidad segmentaria, en mayor prevalencia de aneurisma del VI y en mayor daño microvascular con mayores tasas de fenómeno de no reflujo (62% en pacientes sin resolución a comparación de pacientes con resolución del segmento ST, 11%, $p < 0.005$)²⁰.

Estudios recientes realizados en la era de la angioplastia primaria han demostrado que la resolución de la elevación del segmento ST tiene un valor predictivo positivo mayor al 90% para permeabilidad de la arteria culpable del IAM, sin embargo, la persistencia de la elevación es un pobre predictor para oclusión de la arteria culpable²¹. Un estudio publicado por Spitaleri y colaboradores²² evaluó la falta de resolución del segmento ST en pacientes con angioplastia primaria en un sub-estudio del ensayo EXAMINATION (Evaluation of the Xience-V Stent in Acute Myocardial Infarction). Este estudio demostró que los pacientes que presentaron menor resolución del segmento ST a los 30 minutos del procedimiento (donde 16.9% de los pacientes presentó resolución menor del 50%) presentaban una mayor tasa de mortalidad y revascularización a diferencia de los que presentaban una resolución > 50% (HR 1.55, IC 95% 1.19-2.0, $p < 0.001$). De esta manera se reconoce que la persistencia de elevación del segmento ST después de una angioplastia exitosa identifica a pacientes con riesgo más elevado

de complicaciones, probablemente relacionadas con disfunción ventricular izquierda o mortalidad asociada a lesión microvascular²³.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los estudios acerca de la resolución del segmento ST en IAMCEST se enfocan en dos poblaciones principalmente: los pacientes tratados mediante angioplastia primaria y en los pacientes que tuvieron un descenso mayor al 50% y que tuvieron permeabilidad angiográfica o su contraparte, la trombólisis fallida. Sin embargo, existen dos grupos discrepantes que, aunque en teoría poco frecuentes, se pueden presentar en la práctica clínica y no conocemos sus características y los desenlaces a corto plazo que pudieran tener: Los pacientes con resolución mayor al 50% pero que permanecen con flujo TIMI < 3 y los pacientes que persisten con elevación > 50%, acompañados de un flujo TIMI 3 al momento de la angiografía inicial.

Una posible explicación para este segundo grupo podría ser la persistencia de enfermedad microvascular, remodelado cardiaco, formación de aneurisma del VI, micro embolismos distales, hemorragia intra miocárdica o síndrome de reperfusión.

Por otro lado, además de arbitrario, el punto de corte de resolución del segmento ST de 50%, instaurado hace mas de 3 décadas, no refleja los cambios actuales en relación al tratamiento fibrinolítico con nuevos fármacos y mejor terapia antiplaquetaria y anticoagulante.

IV. JUSTIFICACION

Acorde a los resultados del Tercer Registro Nacional de Síndromes Coronarios Agudos (RENASICA III)²⁴, la estrategia de reperfusión mas usada para pacientes con IAMCEST es la trombólisis farmacológica en un 37.6%, a comparación de la angioplastia primaria que tiene un 15%. Esto destaca dos escenarios importantes a recalcar en nuestra población. El primero la pobre disponibilidad de terapias de reperfusión y la inadecuada educación de los pacientes para sospechar un síndrome coronario agudo. El segundo es la falta de información acerca de los factores pronósticos y desenlaces angiográficos y clínicos para la terapia de reperfusión

farmacológica. El propósito de este estudio es estudiar a la población tratada con terapia fibrinolítica en el Instituto Nacional de Cardiología y observar si existen diferencias en cuanto a factores pronósticos y desenlaces de acuerdo con la resolución del segmento ST y la evaluación angiográfica, determinada por la permeabilidad de la arteria epicárdica definida por un flujo TIMI 3.

V. OBJETIVOS

a. Objetivo Primario

Evaluar la presencia de daño microvascular angiográfico, la presencia de eventos cardiovasculares intrahospitalarios, la mortalidad y la obtención de flujo óptimo post intervención en relación con los 4 perfiles predeterminados por la resolución > 50% del segmento ST y por flujo TIMI 3 en coronariografía inicial subsecuente en pacientes con IAMCEST tratados con trombólisis farmacológica.

b. Objetivos secundarios

- i. Conocer los factores de riesgo asociados al éxito o fracaso de la trombólisis farmacológica en pacientes con IAMCEST.
- ii. Evaluar la resolución del segmento ST como variable continúa para predecir la ocurrencia de los desenlaces primarios.
- iii. Determinar puntos de corte óptimos para cada uno de los desenlaces acuerdo a sensibilidad y especificidad por índice de Youden.
- iv. Conocer si el porcentaje de resolución del ST, ajustado por proteína C reactiva como marcador de inflamación sistémica, es capaz de predecir los desenlaces primarios en pacientes con IAMCEST tratados con trombólisis farmacológica.

VI. HIPOTESIS

H1: Existe mayor ocurrencia de eventos cardiacos mayores intrahospitalarios, daño microvascular angiográfico y mortalidad, además de menores tasas de flujo óptimo post-angioplastia en pacientes con menor resolución del segmento ST es mayor, a comparación de los pacientes con mayor resolución del segmento ST.

H0: No existe diferencia de eventos cardiacos mayores intrahospitalarios, daño microvascular angiográfico, mortalidad o tasas de flujo óptimo post-angioplastia en pacientes con menor resolución del segmento ST es mayor, a comparación de los pacientes con mayor resolución del segmento ST.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

a. Diseño del estudio

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, analítico y de cohortes provenientes de la base de datos de los pacientes hospitalizados en la Unidad Coronaria en un hospital de tercer nivel de atención, el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, de Enero del 2006 a Diciembre del 2021 con diagnóstico de Infarto Agudo del Miocardio con Elevación del Segmento ST.

b. Población y muestra

La población se integró por pacientes mayores de 18 años de ambos sexos. La muestra fue no probabilística y se obtuvo de la Unidad Coronaria del Instituto Nacional de Cardiología.

c. Criterios de inclusión

Personas de ambos sexos, mayores de 18 años con diagnóstico de Infarto Agudo del Miocardio con Elevación del segmento ST, que hayan recibido trombólisis

farmacológica exclusivamente en el servicio de Urgencias del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

d. Criterios de exclusión

Pacientes con diagnóstico de IAMCEST previo, pacientes con arteria responsable del IAMCEST siendo un vaso no principal, pacientes sin coronariografía diagnóstica posterior a la trombólisis.

e. Definiciones

Para un análisis descriptivo se dividió la población en 4 grupos de acuerdo a la resolución del segmento ST y a la presencia de flujo TIMI 3 en la angiografía coronaria previo a cualquier intervención, obteniendo los siguientes grupos:

1. Reperusión farmacológica completa: Pacientes que presentaron resolución del segmento ST > 50% y presentaron un flujo TIMI 3 inicial.
2. Reperusión epicárdica fallida con resolución eléctrica: Pacientes que presentaron un flujo TIMI inicial < 3 con una resolución del segmento ST >50%.
3. Reperusión epicárdica óptima parcial: Pacientes que presentaron un flujo TIMI 3 inicial, con resolución del segmento ST < 50%.
4. Falla de reperusión farmacológica: Pacientes que presentaron un flujo inicial TIMI < 3, con una resolución < 50% del segmento ST.

Para los análisis de desenlaces primarios se definió como daño microvascular por angiografía la presencia de fenómeno de no reflujo y/o la presencia de un *blush* miocárdico subóptimo (TIMI myocardial perfusion < 3) basado en estudios previos donde se observa una correlación apropiada (índice de correlación de kappa de 0.71) entre la presencia de un TMP < 3 con la presencia de obstrucción microvascular por resonancia magnética³⁴. Se consideró una reperusión con flujo óptimo cuando los pacientes presentaron Flujo Thrombolysis in myocardial Infarction (TIMI) posterior a angioplastia igual a 3 acompañado de un TMP igual a 3. Para el compuesto de eventos adversos cardiovasculares intrahospitalarios (MACE, por sus siglas en inglés) se

tomaron los componentes de: Desarrollo de insuficiencia cardiaca, desarrollo de choque cardiogénico, mortalidad y EVC.

f. Métodos y variables

Se realizó un registro de los pacientes al momento del ingreso a la Unidad Coronaria del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” y se realizó una base de datos para pacientes ingresados con diagnóstico de IAMCEST que hayan recibido trombolisis exclusivamente en el servicio de Urgencias del Instituto, excluyendo pacientes con diagnóstico de IAMCEST previo, pacientes sin coronariografía posterior a la trombolisis y a los pacientes cuya arteria responsable del infarto sea un vaso no principal. Se recopilaron las siguientes variables: edad, género, tabaquismo, índice de masa corporal, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, tratamiento previo al evento índice, signos vitales al ingreso, escalas de riesgo Killip-Kimball, GRACE y TIMI-STEMI, el tiempo de retraso a la atención y el tiempo puerta-aguja, el trombolítico utilizado, parámetros bioquímicos como hemoglobina, leucocitos, plaquetas, creatinina sérica, BUN, glucosa, sodio, cloro, potasio, albúmina, AST, ALT, deshidrogenasa láctica, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, troponina I de alta sensibilidad máxima, fracción MB de creatincinasa máxima, creatincinasa total máxima, lactato, NTproBNP y proteína C reactiva, se registró flujo TIMI previo a angioplastia, flujo TIMI posterior a angioplastia, perfusión miocárdica por TMP, presencia de fenómeno de no reflujo, y desenlaces intrahospitalarios como uso de inotrópicos, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, reinfarto, sangrado mayor, mortalidad intrahospitalaria, presencia de taquicardia ventricular, uso de balón intraaórtico de contrapulsación, uso de ventilación mecánica invasiva y aparición de insuficiencia cardiaca intrahospitalaria.

Variable	Definición Operacional	Valores Posibles	Unidades	Tipo de Variable
Persistencia de Elevación del Segmento ST	Resolución menor del 50% del segmento ST a los 90 minutos de administración del fibrinolítico	0 = Resolución < 50% del segmento ST. 1= Resolución > 50% del segmento ST	N/A	Cualitativa dicotómica
Arteria responsable Permeable	Presencia de flujo TIMI 3 en coronariografía inicial	0 = Presencia de flujo TIMI < 3 en ARI. 1= Presencia de flujo TIMI 3 en ARI.	N/A	Cualitativa dicotómica
VARIABLES DEMOGRAFICAS				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Edad	Años cumplidos por el paciente	18 – 70	Años	Cuantitativa ordinal
Sexo	Sexo biológico del paciente	0 = mujer 1 = hombre	N/A	Cualitativa dicotómica
Tabaquismo	Consumo activo de cigarrillos	0 = No 1= Si	N/A	Cualitativa dicotómica
Diabetes Mellitus	Presencia de Diabetes Mellitus	0 = No 1 = Si	N/A	Cualitativa dicotómica
Dislipidemia	Presencia de Dislipidemia	0 = No 1 = Si	N/A	Cualitativa dicotómica
Hipertensión Arterial Sistémica	Presencia de Hipertensión Arterial Sistémica	0 = No 1 = Si	N/A	Cualitativa dicotómica
Uso de Estatinas Previo	Uso de estatinas previo a hospitalización	0 = No 1 = Si	N/A	Cualitativa dicotómica
Uso de Aspirina Previa	Uso de AAS previo a Hospitalización	0 = No 1 = Si	N/A	Cualitativa dicotómica
Uso de IECA previo	Uso de IECA previo a hospitalización	0 = No 1 = Si	N/A	Cualitativa dicotómica
Uso de ARA-2 previo	Uso de ARA-2 Previo a Hospitalización	0 = No 1 = Si	N/A	Cualitativa dicotómica
Uso de Beta bloqueadores previo	Uso de beta bloqueadores previo a hospitalización	0 = No 1 = Si	N/A	Cualitativa dicotómica

Uso de antagonistas de mineralocorticoides previo	Uso de antagonistas de mineralocorticoides previo a hospitalización	0 = No 1 = Si	N/A	Cualitativa dicotómica
VARIABLES CLINICAS DE PRESENTACION				
Tensión Arterial Sistólica	Tensión Arterial Sistólica Medida al Ingreso del Paciente	0-220	mmHg	Cuantitativa Continua
Tensión Arterial Diastólica	Tensión Arterial Diastólica Medida al Ingreso del Paciente	0-120	mmHg	Cuantitativa Continua
Frecuencia Cardiaca	Numero de latidos por Minuto al Ingreso del Paciente	0-180	lpm	Cuantitativa Continua
Escala de Killip-Kimball	Escala clínica para evaluar estado hemodinámico del paciente al ingreso.	0 = Killip-Kimball 1 1 = Killip Kimball 2 a 4	N/A	Cualitativa Ordinal
Escala de TIMI	Escala de riesgo de mortalidad a 30 días en pacientes con Infarto Agudo al Miocardio	0-14	N/A	Continua
Escala de GRACE	Escala de riesgo de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con síndromes coronarios agudos	0-372	N/A	Continua
Tiempo de Retraso	Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas a su llegada a nuestro Instituto	00:00 a 12:00	Hr:Min	Cuantitativa continua
Tiempo Puerta-Aguja	Tiempo transcurrido desde la llegada al Instituto a la aplicación de Fibrinolítico	00:00 a 03:00	Hr:Min	Cuantitativa continua
VARIABLES BIOQUIMICAS				
Hemoglobina	Cantidad de Hemoglobina en muestra de sangre al ingreso	4-18	g/dL	Cuantitativa continua
Leucocitos	Numero de Leucocitos en muestra de sangre al ingreso	0-30	X10 ³ /uL	Cuantitativa Continua
Plaquetas	Número de plaquetas en una muestra de sangre al ingreso	50-500	X10 ³ /uL	Cuantitativa Continua
Creatinina	Nivel de creatinina sérica al ingreso del paciente	0.4-13.0	Mg/dL	Cuantitativa Continua
Glucosa	Nivel de glucosa sérica al ingreso del paciente	40-500	Mg/dL	Cuantitativa Continua
Sodio	Nivel de sodio sérico al ingreso del paciente	125-155	Mmol/L	Cuantitativa continua

Potasio	Nivel de potasio sérico al ingreso del paciente	2.5-6.5	Mmol/L	Cuantitativa continua
cTnI máxima	Nivel máximo de troponina T de alta sensibilidad durante la hospitalización	0-16,000	Pg/ml	Cuantitativa continua
CKMB máxima	Nivel de la fracción MB de la Creatinincinasa máximo durante la hospitalización	0.3-500	Ng/ml	Cuantitativa continua
NTproBNP ingreso	Niveles de la fracción amino terminal del proBNP al ingreso del paciente.	0-25,000	Pg/ml	Cuantitativa continua
Lactato	Niveles de Lactato sérico al ingreso del paciente	0.0 – 10.0	Mmol/L	Cuantitativa continua
Albumina	Niveles de albúmina sérica al ingreso del paciente	1.0-6.0	g/dL	Cuantitativa continua
DHL	Niveles de deshidrogenasa láctica al ingreso del paciente	100-700	U/L	Cuantitativa continua
AST	Niveles de AST al ingreso del paciente	0-500	Mg/dL	Cuantitativa continua
ALT	Niveles de ALT al ingreso del paciente	0-500	Mg/dL	Cuantitativa continua
Proteína C reactiva	Niveles de proteína C reactiva al ingreso del paciente	0-30	Mg/L	Cuantitativa continua
Colesterol Total	Niveles de Colesterol Total del paciente durante hospitalización	0-500	Mg/dl	Cuantitativa continua
HDL	Niveles de Colesterol de alta densidad durante la hospitalización	0-200	Mg/dl	Cuantitativa continua
LDL	Niveles de Colesterol de baja sensibilidad durante la hospitalización	0-300	Mg/dl	Cuantitativa continua
VARIABLES DE DESENLACE				
Flujo TIMI Inicial	Flujo descrito por Thrombolysis in Myocardial Infarction previo a angioplastia	0 a 2 = 0 3 = 1	N/A	Cualitativa ordinal
Flujo TIMI Final	Flujo descrito por Thrombolysis in Myocardial Infarction previo a angioplastia	0-2 = 0 3 = 1	N/A	Cualitativa ordinal
TIMI Myocardial Perfusion (TMP)	Marcador de perfusión microvascular	0-2 = 0 3 = 1	N/A	Cualitativa ordinal
Fenómeno de No Reflujo	Marcador de disfunción microvascular posterior a angioplastia percutánea.	0 = No 1 = Si	N/A	Cualitativa dicotómica

Presencia de Daño Microvascular	Presencia de fenómeno de no reflujo y/o TMP < 3	0 = No 1 = Si	N/A	Cualitativa dicotómica
Presencia de flujo óptimo post ICP	Presencia de flujo TIMI 3 y TMP 3 posterior a ICP	0 = No 1 = Si	N/A	Cualitativa dicotómica
Uso de inotrópicos	Uso de dobutamina, norepinefrina ó levosimendán durante estancia en Unidad Coronaria	0 = No 1 = Si	N/A	Cualitativa dicotómica
Necesidad de Tirofiban Post-ICP	Uso del inhibidor de la glicoproteína IIb/IIIa Tirofiban posterior a la ICP	0 = No 1 = Si	N/A	Cualitativa dicotómica
FEVI	Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo medida por ecocardiograma durante la hospitalización.	0 = No 1 = Si	N/A	Continua dicotómica
Sangrado Mayor	Sangrado mayor por escala de TIMI definido como Hemorragia intracraneal o reducción de más de 5 g/dL de Hb o 15% de reducción absoluta de Hematocrito	0 = No 1 = Si	N/A	Cualitativa dicotómica
Reinfarto	Presencia de elevación de biomarcadores de necrosis cardiaca 5x más del límite superior normal posterior a angioplastia	0 = No 1 = Si	N/A	Cualitativa dicotómica
Mortalidad Intrahospitalaria	Defunción durante su estancia intrahospitalaria	0 = No 1 = Si	N/A	Cualitativa dicotómica
Uso de BIAC	Uso de balón intraaórtico de contrapulsación.	0 = No 1 = Si	N/A	Cualitativa dicotómica
Uso de Ventilación mecánica invasiva	Uso de ventilación mecánica invasiva	0 = No 1 = Si	N/A	Cualitativa dicotómica
Eventos adversos intrahospitalarios	Compuesto de insuficiencia cardiaca, choque cardiogénico, mortalidad y EVC.	0 = No 1 = Si	N/A	Cualitativa dicotómica

g. Implicaciones éticas

La investigación presente se fundamentó en las pautas para una buena práctica clínica de acuerdo con los lineamientos de la declaración de Helsinki. Además de las bases implementadas nacionales siguientes: La constitución política de los Estados Unidos Mexicanos, en su artículo 2, párrafo 2; La Ley general de salud (título 5to: 15, artículo 98 a 103); El Reglamento General de Salud (en materia de

prestación de servicio de atención médica); El Reglamento de la comisión federal para la protección de Riesgo Sanitarios (COFEPRIS):Artículo 14, Fracción8; y por último en la Norma Oficial Mexicana de Expediente Clínico 004.

h. Análisis estadístico

Los datos de parámetros clínicos y de laboratorio se expresaron como mediana y rangos intercuartílicos (IQR) esto con base a la prueba de no normalidad de Kolmogórov-Smirnov. Se utilizó la prueba de X² para comparar las características clínicas.

Se realizaron la prueba de Mann-Whitney-U para comparaciones de grupos y la prueba de Kruskal-Wallis para comparaciones de grupos múltiples con corrección de Bonferroni. Además, se realizaron análisis de correlación y regresión. Las correlaciones se obtuvieron mediante una prueba de rango de Spearman.

No solo se realizó un análisis basado en la presencia de resolución o no del segmento ST con un punto de corte del 50%, además se usó como variable continua dado que la dicotomización puede conducir a una calidad de información reducida. Los splines de regresión de rango bajo se especificaron en el marco de modelos aditivos generalizados y se ajustaron a la estimación de probabilidad penalizada (GAMPL en SAS) para producir regresiones no paramétricas flexibles. Los grados de libertad se determinaron mediante cruce generalizado. validación.

A $p < 0,05$ se consideró significativo. El análisis estadístico se realizó con SPSS Statistics versión 26.0 (IBM Corp, Armonk, NY) y SAS versión 14.1 (SAS Institute Inc, Cary, NC).

VIII. RESULTADOS

De la base de Unidad Coronaria del Instituto Nacional de Cardiología se obtuvieron datos de 25,802 pacientes, de los cuales 7,584 fueron ingresados con diagnóstico de Infarto Agudo del Miocardio con Elevación del Segmento ST; se escogieron a 612 pacientes fueron tratados con terapia fibrinolítica dentro del Instituto Nacional de

Cardiología. 503 de esos pacientes se presentaron con su primer evento de IAM y solo se analizaron a 414 pacientes con angiografía posterior a la reperfusión.

En la población de 414 pacientes, 164 (39.6%) se consideraron como reperfusión farmacológica completa, le sigue en frecuencia los pacientes con reperfusión óptima parcial (25.1%), los pacientes con reperfusión farmacológica fallida (23.2%) y por último los pacientes con resolución eléctrica sin reperfusión óptima (12.1%).

Dentro de las características demográficas (tabla 1), se observó que los pacientes en el grupo de reperfusión óptima parcial tenían mayor edad a comparación de los pacientes con reperfusión óptima completa ($p=0.047$). No se encontraron diferencias significativas en relación con tabaquismo previo, comorbilidades y tratamiento previo.

En la tabla 2 se describen las características al momento de la presentación al servicio de Urgencias. Los pacientes en el grupo de “Reperfusión fallida” presentaron menores presiones arteriales sistólicas que los pacientes que tuvieron una “Reperfusión óptima completa” ($p=0.001$). Entre los grupos no se observaron diferencias en relación a la clasificación de Killip-Kimball o GRACE, sin embargo, se observa una tendencia que apunta que pacientes en el grupo de resolución eléctrica sin reperfusión epicárdica presentan mayor porcentaje de pacientes con TIMI > 5 (24%), a comparación del resto de los grupos ($p=0.056$). Cabe destacar que, en promedio, los pacientes se presentaron con un tiempo de retraso alrededor de 3 horas con 24 minutos, sin diferencias significativas entre los grupos. En relación al tiempo puerta-aguja, se administró la terapia fibrinolítica en un tiempo promedio de 25 minutos, sin diferencias significativas.

Tabla 1. Variables demográficas.					
	Reperusión óptima completa	Resolución eléctrica no reperusión epicárdica	Reperusión óptima parcial	Falla de reperusión	P
N=414	Flujo TIMI 3 + ST >50%	Flujo TIMI <3 + ST >50%	Flujo TIMI 3 + ST <50%	Flujo TIMI <3 + ST <50%	
Pacientes (%)	164 (39.6)	50 (12.1)	104 (25.1)	96 (23.2)	
Edad	55 (49-63) ^a	58 (50-64)	59 (53-87) ^a	55 (49-62)	0.029
Hombres (%)	142 (86.6)	42 (84)	92 (88.5)	81 (84.4)	0.815
Mujeres (%)	22 (13.4)	8 (16)	12 (11.5)	15 (15.6)	
Tabaquismo	67 (40.9)	28 (56)	46 (44.2)	39 (40.6)	0.262
IMC (kg/m ²)	27.59 (25.33- 29.71)	27.32 (24.22- 30.04)	27.4(24.73- 29.72)	27.18 (24.99- 29.95)	0.928
COMORBILIDADES					
DM2	49 (29.9)	16 (32)	27 (26)	25 (26)	0.787
HAS	68 (41.5)	30 (60)	48 (46.2)	46 (47.9)	0.144
Dislipidemia	37 (22.6)	14 (28)	26 (25)	27 (28.1)	0.74
TRATAMIENTO PREVIO					
Uso de estatina	13 (7.9)	5 (10)	7 (6.7)	5 (5.2)	0.726
Aspirina previa	9 (5.5)	5 (10)	8 (7.7)	7 (7.3)	0.716
IECA	22 (13.4)	9 (18)	15 (14.4)	12 (12.5)	0.824
ARA-2	14 (8.5)	3 (6)	16 (15.4)	9 (9.4)	0.203
BB	13 (7.9)	5 (10)	6 (5.8)	7 (7.3)	0.813
Calcio-Antagonista	12 (7.3)	7 (14)		5 (5.2)	0.243
a. Diferencia estadísticamente significativa entre grupos 1 y 3 (p = 0.047)					

Tabla 2. Presentación inicial en el Departamento de Urgencias					
	Reperusión optima completa	Resolución eléctrica no reperusión epicárdica	Reperusión optima parcial	Falla de reperusión	P
N=414	Flujo TIMI 3 + ST >50%	Flujo TIMI <3 + ST >50%	Flujo TIMI 3 + ST <50%	Flujo TIMI <3 + ST <50%	
Pacientes (%)	164 (39.6)	50 (12.1)	104 (25.1)	96 (23.2)	
Signos vitales					
Presión Sistólica	140 (120-158) ^a	137 (120-150)	130 (120-150)	125 (110-145) ^a	0.001
Presión Diastólica	88 (75-96)	86 (72-93)	81 (70-90)	80 (70-90)	0.062
Presión Media	103.33 (91.67-116.67) ^a	101.5 (90-113.33)	97.67 (90-113.33)	95.17 (84.33-106.67) ^a	0.005
FC	76 (69-88)	73 (62-85)	75 (68-85)	73 (63-89)	0.121
Escalas de riesgo					
Killip-Kimball II - IV	19 (11.6)	7 (14)	14 (13.5)	21 (21.9)	0.148
Score GRACE	131 (114-150)	133 (117-151)	134 (123-157)	136 (122-155)	0.096
Score TIMI					0.056
0	16 (9.8)	2 (4)	9 (8.7)	11 (11.5)	
1	34 (20.7)	9 (18)	32 (30.8)	27 (28.1)	
2	51 (31.1) ^b	12 (24)	11 (10.6) ^b	18 (18.8)	
3	25 (15.2)	11 (22)	15 (14.4)	12 (12.5)	
4	18 (11)	4 (8)	18 (17.3)	14 (14.6)	
5	9 (5.5)	7 (14)	10 (9.6)	5 (5.2)	
6	6 (3.7)	3 (6)	2 (1.9)	4 (4.2)	
7	3 (1.8)	0	2 (1.9)	3 (3.1)	
>=8	2 (1.2)	2 (4)	5 (4.8)	2 (2.1)	
Tiempos de atención					
Tiempo de retraso	3:00 (1:51-5:24)	4:19 (1:40-6:10)	3:21 (1:57-6:34)	2:54 (1:49-6:29)	0.637
Tiempo puerta aguja	0:24 (0:17-0:40)	0:26 (0:12-0:40)	0:23 (0:17-0:30)	0:27 (0:16-0:30)	0.656
Lítico usado					0.077
SPK	6 (3.7)	4 (8)	1 (1)	3 (3.1)	
rTPA	64 (39)	26 (52)	39 (37.5)	33 (34.4)	

TNK	94 (57.3)	20 (40)	64 (61.5)	60 (62.5)	
a. Diferencia estadísticamente significativa entre grupos 1 y 4 ($p < 0.002$)					
b. Diferencia estadísticamente significativa entre grupos 1 y 3 ($p = 0.001$)					

En relación con los parámetros paraclínicos (Tabla 3), cuando comparamos la elevación máxima de CK Total entre los grupos observamos que los pacientes del grupo 4 presentan mayor elevación de este biomarcador, de manera significativa, al compararlo con el resto ($p < 0.001$) y que los pacientes entre los grupos de reperfusión óptima completa y parcial no presentan diferencias significativas entre ambas.

Los pacientes que persistieron con flujo TIMI < 3 (grupos 2 y 4), sin importar la resolución del segmento ST, presentaron mayores niveles circulantes de proteína C reactiva a diferencia de los grupos que tuvieron flujo TIMI 3 ($p = 0.006$).

Con relación al fármaco utilizado para la fibrinólisis el más usado fue el tenecteplase en un 57% de los pacientes (238 totales), de estos pacientes un 66% presentaron flujo TIMI 3. sin embargo, únicamente el 47% tuvieron resolución del segmento ST $> 50\%$. Le sigue en frecuencia el alteplase en un 39% (162 pacientes) donde presentaron flujo TIMI 3 un 63.5%, sin embargo, solo 55% presentaron resolución del segmento ST $> 50\%$. No se observaron diferencias significativas entre el fibrinolítico y los grupos.

Tabla 3. Parámetros bioquímicos					
	Reperusión óptima completa	Resolución eléctrica no reperusión epicárdica	Reperusión óptima parcial	Falla de reperusión	p
N=414	Flujo TIMI 3 + ST >50%	Flujo TIMI <3 + ST >50%	Flujo TIMI 3 + ST <50%	Flujo TIMI <3 + ST <50%	
Pacientes (%)	164 (39.6)	50 (12.1)	104 (25.1)	96 (23.2)	
Hemoglobina	15.75 (14.8-16.7)	16 (14.9-17)	15.75 (14-16.85)	15.7 (14.95-16.5)	0.624
Leucocitos	10.9 (9.2-12.95)	11.74 (9.7-13.9)	11.05 (8.7-13.35)	11.7 (9.84-13.8)	0.157
Plaquetas	230 (179.5-264)	228.5 (196-280)	224.5 (189.5-276)	229 (198.5-278.5)	0.684
Creatinina	0.91 (0.8-1.11)	1 (0.85-1.1)	1 (0.87-1.17)	1 (0.8-1.17)	0.644
BUN	15.2 (12.85-19)	15 (12-18)	16 (13-20)	15.4 (13-21)	0.29
Glucosa	146.15 (123.5-202)	149 (123-206)	145.5 (119.7-187.5)	152 (131-230.5)	0.439
Sodio	137 (135-139)	137 (135-140)	137 (135-140)	136.45 (135-139)	0.756
Cloro	103 (100-105.6)	104 (102-107)	103 (101-106)	104 (101-106)	0.399
Potasio	4.07 (3.8-4.35)	3.95 (3.6-4.2)	4.1 (3.8-4.31)	4.01 (3.9-4.5)	0.251
Albumina	3.88 (3.6-4.18)	3.9 (3.5-4.2)	3.9 (3.55-4.15)	3.83 (3.6-4.15)	0.86
AST	64.5 (33.6-141)	86.54 (34.4-269.87)	69.5 (32-174)	110.77 (41-248.4)	0.053
ALT	46.85 (33-73)	48.8 (27-76.2)	46.1 (30.1-96.7)	55.74 (34.95-88.5)	0.313
DHL	450.6 (229.5-591)	456 (224-770)	386 (219-794)	482 (224-968)	0.489
Colesterol Total	179.4 (149.55-208.5)	177.25 (144-197)	177.5 (152-205)	173.5 (146.5-200.65)	0.678
HDL	36 (30.7-42)	38 (32.5-43.5)	36 (30.2-42)	38 (31.3-42)	0.71
LDL	105.2 (83-135)	98.8 (73.5-113.7)	110.9 (85-131)	102 (77-130)	0.174
cTnl máxima	100 (62.41-150)	100 (32-125)	100 (50.6-150)	100 (62-150)	0.653
CKMB máxima	215 (88.11-300)	240.4 (67.4-300)	147 (64.5-300) ^a	300 (132.13-300) ^a	0.003
CK Total máxima	1812 (1061-3521) ^b	1562.5 (603.5-3587) ^c	1843.5 (920-2962) ^d	3003 (1550-4100) ^{a,b,c}	<0.001
BNP ingreso	202 (88.7-492)	191 (66.5-654.4)	390 (82-775)	288.3 (82-688.5)	0.796
Lactato	1.85 (1.3-2.5)	1.65 (1.35-2.4)	2 (1.4-2.8)	1.8 (1.4-2.7)	0.664
Proteína reactiva	8.2 (2.7-19)	11.4 (7.04-38.4) ^d	7.07 (3.09-20.5) ^{d,e}	12.17 (5.2-36.1) ^e	0.006

a. Diferencia estadísticamente significativa entre grupos 3 y 4 (p < 0.001)
b. Diferencia estadísticamente significativa entre grupos 1 y 4 (p = 0.003)
c. Diferencia estadísticamente significativa entre grupos 2 y 4 (p = 0.007)
d. Diferencia estadísticamente significativa entre grupos 2 y 3 (p = 0.049)

e. Diferencia estadísticamente significativa entre grupos 3 y 4 (p = 0.49)

Tabla 4. Evaluación angiográfica y desenlaces					
	Reperusión óptima completa	Resolución eléctrica no reperusión epicárdica	Reperusión óptima parcial	Falla de reperusión	p
N=414	Flujo TIMI 3 + ST >50%	Flujo TIMI <3 + ST >50%	Flujo TIMI 3 + ST <50%	Flujo TIMI <3 + ST <50%	
Pacientes (%)	164 (39.6)	50 (12.1)	104 (25.1)	96 (23.2)	
Evaluación angiográfica					
Flujo TIMI Final (<3)	2 (1.2) ^{a,b}	1 (2) ^c	9 (8.7) ^{a,d}	25 (26) ^{b,c,d}	<0.001
TIMI Myocardial Perfusion (TMP <3)	10 (6.1)	4 (8)	21 (20.2)	41 (42.7)	<0.001
Fenómeno de No Reflujo	8 (4.9) ^b	3 (6)	10 (9.6)	16 (16.7) ^b	0.012
Daño Microvascular	13 (7.9) ^{a,b}	6 (12) ^c	22 (21.2) ^{a,d}	43 (44.8) ^{b,c,d}	<0.001
Obstrucción epicárdica (100%)	16 (9.8) ^{a,b}	5 (10) ^{c,e}	31 (29.8) ^{a,e}	44 (45.8) ^{b,c}	<0.001
Flujo óptimo (TIMI 3 + TMP 3)	154 (93.9) ^{a,b}	46 (92) ^c	81 (77.9) ^{a,d}	53 (55.2) ^{b,c,d}	<0.001
Necesidad de Tirofiban Post- ICP	22 (13.4) ^b	4 (8) ^c	20 (19.2)	29 (30.2) ^{b,c}	0.001
Desenlaces clínicos intrahospitalarios					
Uso de inotrópicos (any)	7 (4.3) ^b	3 (6)	12 (11.5)	17 (17.7) ^b	0.003
FEVI	54 (48-60)	54 (45-60)	55 (45-60)	50 (43-55)	0.047
Reinfarto	3 (1.8)	0	5 (4.8)	1 (1)	0.262
Sangrado Mayor	0	0	2 (1.9)	2 (2.1)	0.179
Mortalidad Intrahospitalaria	3 (1.8)	1 (2)	2 (1.9)	6 (6.3)	0.215
TV o FV	7(4.3)	3 (6)	7 (6.7)	8 (8.3)	0.597
BIAC	3 (1.8)	0	4 (3.8)	3 (3.1)	0.502
Ventilación mecánica	3 (1.8)	0	4 (3.8)	6 (6.3)	0.142
ICC intrahospitalaria	4 (2.4)	2 (4)	2 (1.9)	3 (3.1)	0.353
MACE (IC+CS+Mortalidad+EVC)	15 (9.1) ^b	6 (12)	18 (17.3)	21 (21.9) ^b	0.03
a. Diferencia estadísticamente significativa entre grupos 1 y 3 (p < 0.05)					
b. Diferencia estadísticamente significativa entre grupos 1 y 4 (p < 0.05)					
c. Diferencia estadísticamente significativa entre grupos 2 y 4 (p < 0.05)					
d. Diferencia estadísticamente significativa entre grupos 3 y 4 (p < 0.05)					
e. Diferencia estadísticamente significativa entre grupos 2 y 3 (p < 0.05)					

a. Comparación entre perfiles de reperfusión contra desenlaces primarios (Figura 1)

- Presencia de obstrucción completa de arteria epicárdica culpable

Los pacientes en el grupo de reperfusión óptima tuvieron menor tasa de arterias epicárdicas completamente obstruidas al realizar la angiografía al compararlos contra los pacientes con reperfusión fallida (HR 7.83 ,4.07-15.04, $p < 0.001$). La tasa de arterias epicárdicas completamente obstruidas entre los grupos de reperfusión óptima completa y parcial, donde la única diferencia era la resolución del segmento ST fue diferente, ya que los pacientes con reperfusión óptima parcial presentaron mayores tasas de encontrar una arteria completamente obstruida (HR 3.93, 2.02-7.64, $p < 0.001$).

Cuando se analizó el ST cada 10% de resolución del segmento ST confiere un OR protector de 0.86 (0.8-0.93, $p < 0.001$).

- Flujo óptimo posterior a angioplastia

Los resultados angiográficos demostraron que los pacientes con reperfusión fallida tenían menores tasas de éxito angiográfico posterior a angioplastia a comparación, tanto al observar el flujo TIMI como por una adecuada reperfusión microvascular de acuerdo al grado de TMP (OR 0.08 ,0.04-0.17, $p < 0.001$). Sin embargo, los pacientes de reperfusión óptima parcial presentaron menores tasa de flujo óptimo al compararlos con los pacientes con una reperfusión óptima completa (OR 0.23, 0.1-0.5, $p < 0.001$).

Cuando se analizó el ST cada 10% de falta de resolución confiere un HR de 1.23 (1.13-1.34, $p < 0.001$).

- **Presencia de daño microvascular por angiografía**

Los pacientes que más presentaron daño microvascular fueron los del de reperfusión fallida a comparación del resto de los grupos (HR 9.42 ,4.7-18.8, $p < 0.001$), sin embargo, los pacientes con reperfusión óptima parcial también tuvieron menores tasas de flujo óptimo final a comparación de los pacientes con reperfusión óptima (HR 3.11, 1.49-6.51, $p=0.003$).

Cuando se analizó el ST cada 10% de resolución del segmento ST confiere un OR protector de 0.83 (0.77-0.9, $p<0.001$).

- **Presencia de eventos cardiovasculares mayores**

En relación con eventos cardiovasculares intrahospitalarios, estos se presentaron con mayor frecuencia en el grupo de reperfusión fallida a comparación del resto de los grupos (HR 2.78, 1.36-5.71, $p = 0.005$), con una tendencia no significativa hacia mayor tasa de eventos con el grupo de reperfusión óptima parcial contra pacientes con reperfusión óptima completa (HR 2.08, 1.0- 4.34, $p = 0.051$).

Cuando se analizó el ST cada 10% de resolución del segmento ST confiere un OR protector de 0.88 (0.8-0.96, $p=0.003$).

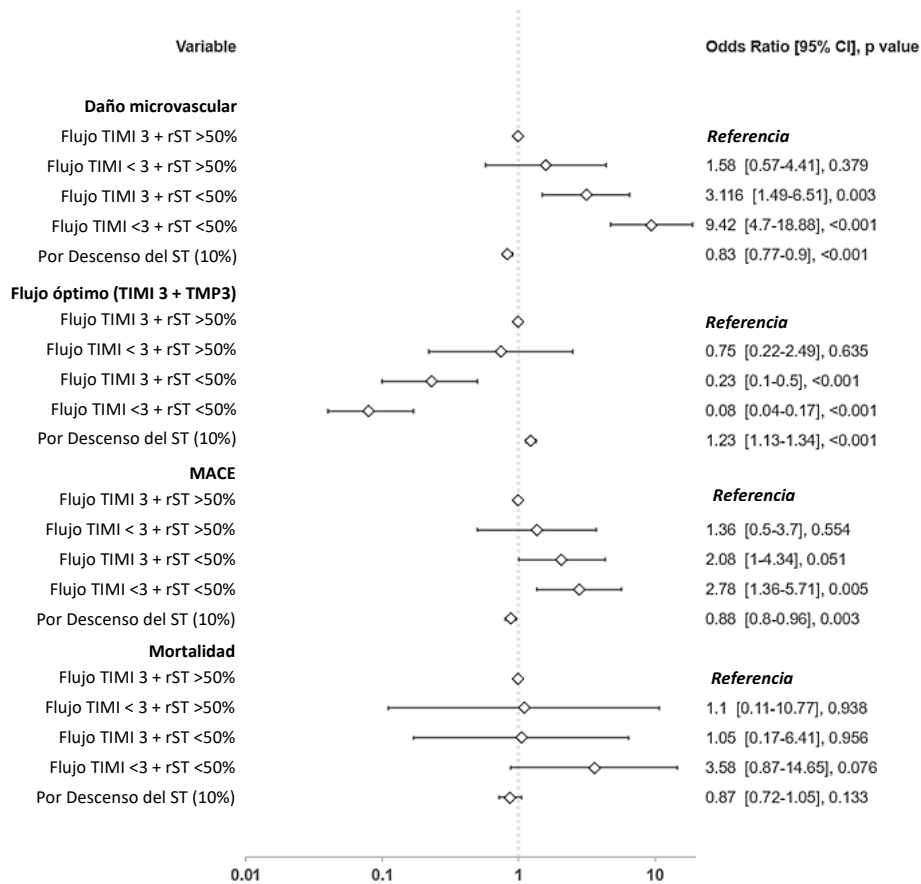


Figura 1. Representa la razón de momios de los desenlaces primarios en relación con los distintos perfiles de resultados post-trombolisis acorde a flujo TIMI y resolución del segmento ST. Se observa que la falta de resolución del segmento ST en pacientes con flujo TIMI 3 se asocia a peores desenlaces a comparación de los pacientes con tratamiento exitoso y a comparación de los pacientes que, a pesar de lograr una resolución mayor del 50% del segmento ST, no alcanzaron un flujo TIMI 3. Se analiza también por cada 10% de resolución del segmento ST, observando un factor protector significativo para lograr un flujo óptimo entre mayor sea la resolución del segmento ST y un factor de riesgo para desenlaces adversos entre menor sea la resolución del segmento ST.

b. Relación entre los desenlaces primarios y la resolución del segmento ST como variable continua.

Al encontrar que el punto de corte de resolución del segmento ST de 50% tenía factor pronóstico en los 4 grupos predeterminados, se decidió analizar a esta variable como continua en lugar de dicotómica.

Para predecir un flujo TIMI 3 previo a la angioplastia de acuerdo al porcentaje de resolución del segmento ST, se observó una asociación no lineal (Figura 2A, $df=4.7$, Chi-cuadrado 34.9, $p < 0.0001$) donde se observa que pacientes que no presentan resolución del segmento ST, la probabilidad es de 30% (21-41%), esta probabilidad aumenta al usar un punto de corte de 50% quienes tienen una probabilidad de 60%, al utilizar el punto de corte considerado en estudios previos de alto grado (rST 70%) la probabilidad es similar.

Con relación a la presencia de flujo óptimo al finalizar la angioplastia se observó un comportamiento lineal (Figura 4A, $df=1.0$, Chi-cuadrado 23.3, $p < 0.0001$) donde una pobre resolución (rST $< 25\%$) del segmento ST se asocia a un 72% de probabilidad de flujo óptimo, con un rango de 67 a 79%, mientras que el punto de corte clásico se asocia a un 82% (78-86%) y una resolución de alto grado a un 89% (84-92%).

Además, cuando vemos la probabilidad de encontrar a la arteria epicárdica culpable ocluida encontramos un comportamiento lineal (Figura 3C, $df=1$ Chi cuadrado=14.92, $p < 0.001$) donde los mismos cortes demostraron en poca resolución 29-37.08%; y en $< 50\%$ 21.94% en pacientes con resolución alta 11.74-16.2%.

Para predecir la presencia de daño microvascular por angiografía, se observó que existe una asociación no lineal (Figura 3A, $df=3$, Chi cuadrado= 21.92 $p < 0.001$), donde se demuestra que los pacientes con poca resolución del segmento ST (rST $< 25\%$) tienen 26.18 a 37.46 de probabilidad de tener lesión microvascular e incluso en $< 50\%$ desde 16.18% en comparación de los pacientes con alta resolución del ST ($> 75\%$) 10.45-12.8 %.

Por último, para predecir la aparición de eventos cardiovasculares mayores intrahospitalarios también se observó un comportamiento no lineal (Figura 2B, $df = 3.11$, Chi-cuadrado 12.2, $p = 0.016$) donde una nula resolución del segmento ST confiere un riesgo de 23% para eventos cardiovasculares mayores, sin embargo, por arriba de una resolución del segmento ST $>25\%$, este riesgo baja a un 12% (7-21%). En los pacientes con resolución del 100%, la probabilidad es de 6%.

No se encontró relación estadística con esta variable en comparación con mortalidad ($df=3$ Chi cuadrado 5.92 $p=0.116$).

c. Relación entre resolución del segmento ST, proteína C reactiva y los desenlaces primarios.

La inflamación mediada por proteína C reactiva además demostró la presencia de que este valor adicional pronóstico en los mapas de contorno el usar las 2 variable con efecto se demuestra un gradiente biológico bilateral con significancia estadística de ambos modelos tanto para la presencia de flujo óptimo posterior a angioplastia (Figura 4B, resolución del ST [$df=1$ Chi cuadrado 19.5 $p<0.001$]; PCR [$df=1$ Chi cuadrado 4.1 $p=0.04$]), así como la obstrucción de la arteria epicárdica culpable (resolución del ST [Figura 3D, $df=1$ Chi cuadrado 10.52 $p=0.001$]; PCR [$df=1$ Chi cuadrado 4.45 $p=0.035$]). Para los desenlaces adversos el gradiente biológico en ambos sentidos se mantiene para la lesión microvascular (Figura 3B, resolución del ST [$df=2$ Chi cuadrado 16.77 $p<0.001$]; PCR [$df=1$ Chi cuadrado 4.34 $p=0.037$]). Como se demuestra en las figuras 2B para probabilidad de lesión microvascular, 2D para probabilidad de oclusión epicárdica y 3B para probabilidad de flujo óptimo posterior a angioplastia, a mayor PCR y menor resolución mayor probabilidad de estos desenlaces. Por otro lado, para la presencia de MACE, únicamente la elevación de PCR presenta gradiente biológico (resolución del ST [$df=3$ Chi cuadrado 8.53 $p = 0.072$]; PCR [$df=1.8$ Chi cuadrado 10.35 $p=0.015$]). Esto no se encontró asociado con otros marcadores o scores GRACE o TIMI.

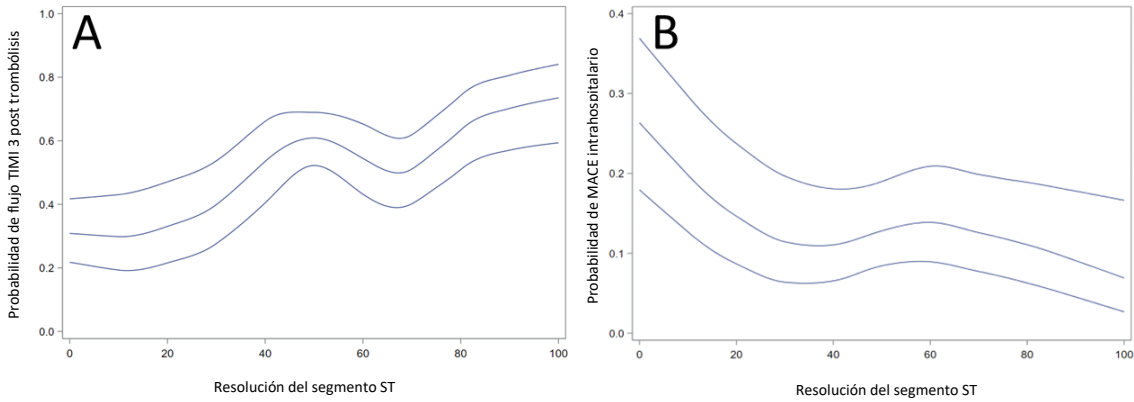


Figura 2. Curvas de splines lineal comparando el porcentaje de resolución del segmento ST contra la probabilidad de encontrar un flujo inicial TIMI 3 (Figura 2A) y eventos cardiovasculares intrahospitalarios (Figura 2B). Se muestra una relación no lineal entre mayor resolución del segmento ST con mayor probabilidad de flujo TIMI 3 inicial y con menor probabilidad de eventos cardiovasculares intrahospitalarios.

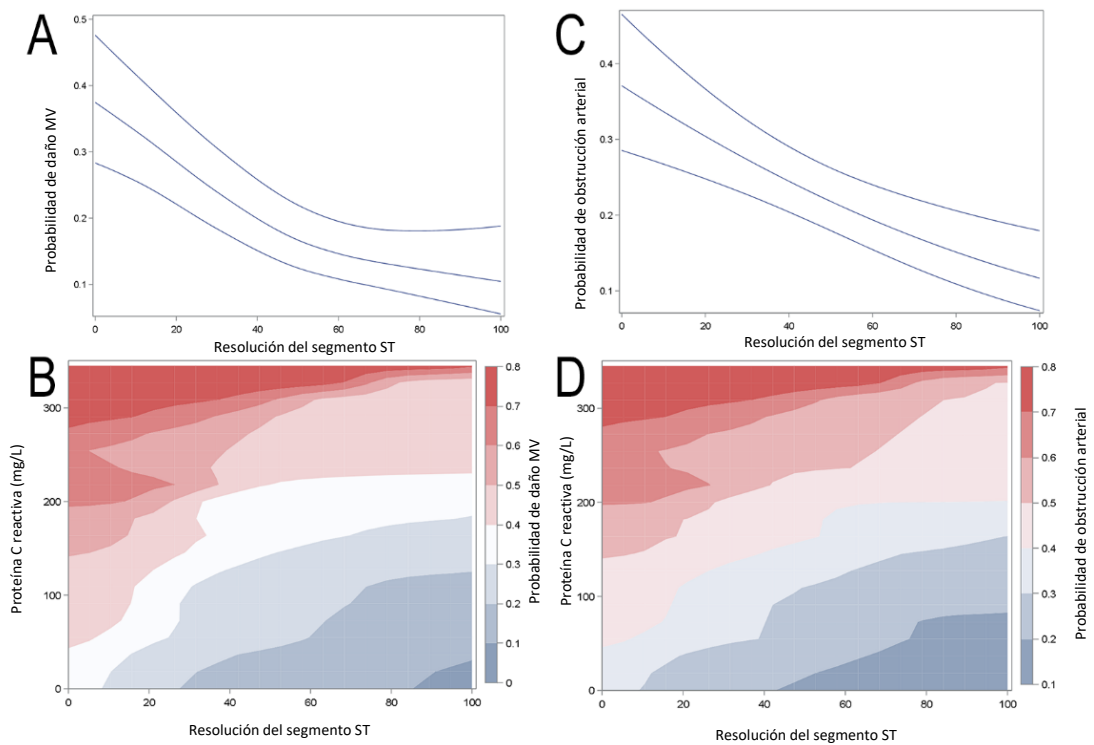


Figura 3. Curvas de splines lineal comparando el porcentaje de resolución del segmento ST contra la probabilidad de daño microvascular (Figura 3A) y la probabilidad de encontrar la arteria responsable obstruida (Figura 3C). Se observa una relación lineal donde, entre mayor resolución del ST, menor probabilidad de encontrar daño microvascular y encontrar la arteria culpable obstruida. Al agregar los niveles de PCR, observamos un gradiente biológico bilateral donde entre mayores niveles de PCR y menor resolución del segmento ST existe la mayor probabilidad de encontrar daño microvascular (Figura 3B) y la arteria culpable obstruida (3D).

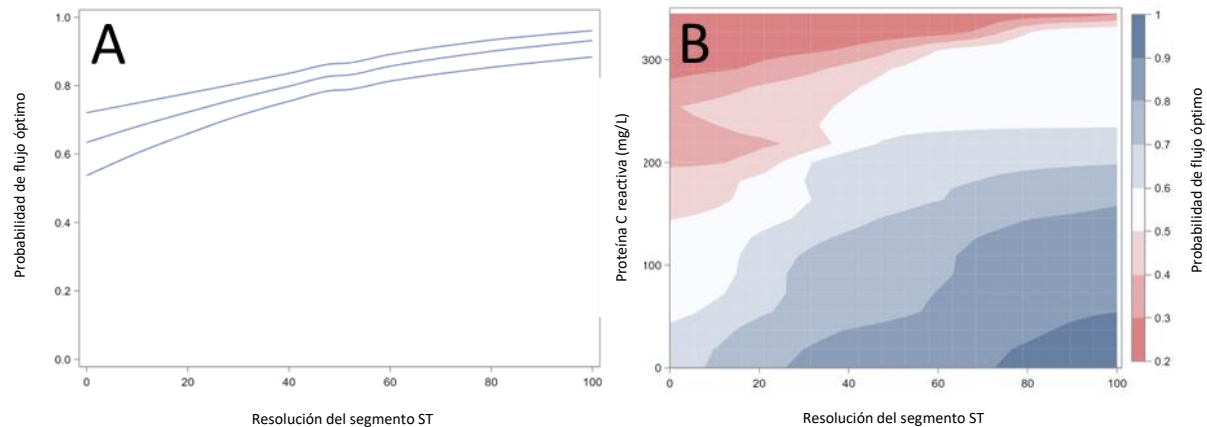


Figura 4. Curva de splines lineal comparando el porcentaje de resolución del segmento ST contra la probabilidad de flujo óptimo posterior a angioplastia (Figura 4A). Se observa una relación lineal donde, entre mayor resolución del ST, mayor probabilidad de lograr un flujo óptimo posterior a la angioplastia. Al agregar los niveles de PCR, observamos un gradiente biológico bilateral donde entre mayores niveles de PCR y menor resolución del segmento ST existe la menor probabilidad de lograr un flujo óptimo posterior a la angioplastia (Figura 4B).

a. Puntos de corte de resolución del segmento ST para obtener mejor sensibilidad y especificidad de acuerdo con los desenlaces primarios (Tabla 5).

Mediante análisis por curvas ROC e índice de Youden determinamos los puntos de corte de la resolución del segmento ST en nuestra cohorte de pacientes. Para predecir la presencia de flujo TIMI 3 en la angiografía post-trombolisis encontramos que el punto de corte de resolución del segmento ST es de >30%, donde encontramos una sensibilidad del 80.8% con una especificidad de 44.5%, con un índice de verosimilitud de 1.46 (IC 95% 1.3-1.7). Por su parte, el punto de corte de rST de 50% baja la sensibilidad hasta un 46%, con especificidad de 67%, con un índice de verosimilitud de 1.42 (IC 95% 1.1-1.8). Para determinar la presencia de que la arteria epicárdica culpable se encuentre permeable, el punto de corte de resolución del segmento ST que presenta mejor rendimiento es de 30%, con un índice de verosimilitud de 1.41 (IC 95% 1.2-1.7) con una sensibilidad de 73.5% y una especificidad de 47.9%, mientras que usando un punto de corte de 50%, el índice de verosimilitud aumenta a 1.79 (IC

95% 1.2-2.6) a expensas de una menor sensibilidad (44.6%). Para determinar la probabilidad de flujo óptimo posterior a la angioplastia, un punto de corte > 40% presenta un índice de verosimilitud de 1.7 (IC 95% 1.3-2.2), con una sensibilidad de 70.6% y una especificidad de 58.7%. El tener un punto de corte de 50% aumenta el índice de verosimilitud a 1.85 (IC 95% 1.2-2.8) a costa de una pérdida de sensibilidad hasta 44. Con relación a desenlaces, el punto de corte de resolución de segmento ST que mejor predice la presencia de daño microvascular por angiografía es < 40% con un índice de verosimilitud de 2.01 (IC 95% 1.6-2.6) con una sensibilidad de 58.3% y una especificidad de 70.9%. Al esperar una resolución del 50% el índice de verosimilitud baja a 1.3 (IC 95% 1.1-1.5). Para eventos cardiovasculares mayores, el tener una resolución del segmento ST < 15% predice su aparición con un índice de verosimilitud de 2.09 (IC 95% 1.4-3.1) con una sensibilidad de 38.3% y una especificidad de 81.6. Sin embargo, para predecir únicamente mortalidad, el área bajo la curva ROC no fue estadísticamente significativa ($p=0.28$, $C=0.61$).

Tabla 5. Sensibilidad y especificidad para puntos de corte para resolución del segmento ST óptimos por índice de Youden								
	Punto de corte rST (%)	Sensibilidad	IC 95%	Especificidad	IC 95%	índice de verosimilitud	IC 95%	p
Flujo TIMI 3 post-trombolisis								< 0.001
	>30	80.84	74.9 - 85.9	44.5	37.5 - 51.7	1.46	1.3 - 1.7	
	>50	46.73	39.9 - 53.7	67	60.0 - 73.5	1.42	1.1 - 1.8	
Permeabilidad epicárdica								< 0.001
	>30	73.58	68.4 - 78.3	47.92	37.6 - 58.4	1.41	1.2 - 1.7	
	>50	44.65	39.1 - 50.3	75	65.1 - 83.3	1.79	1.2 - 2.6	
Flujo óptimo post-angioplastia								< 0.001
	>40	70.66	65.5 - 75.5	58.75	47.2 - 69.6	1.71	1.3 - 2.2	
	>50	44.01	38.6 - 49.5	76.25	65.4 - 85.1	1.85	1.2 - 2.8	
Daño microvascular por angiografía								< 0.001
	≤40	58.33	47.1 - 69.0	70.91	65.7 - 75.8	2.01	1.6 - 2.6	
	≤50	73.81	63.1 - 82.8	43.64	38.2 - 49.2	1.31	1.1 - 1.5	
Eventos cardiovasculares mayores								0.008
	≤15	38.33	26.1 - 51.8	81.64	77.2 - 85.5	2.09	1.4 - 3.1	
	≤50	68.33	55.0 - 79.7	41.53	36.3 - 46.9	1.17	1.0 - 1.4	
Mortalidad								0.285
	≤20	58.33	27.7 - 84.8	77.86	73.5 - 81.8	2.63	1.6 - 4.4	
	≤50	66.67	34.9 - 90.1	40.3	35.5 - 45.3	1.12	0.7 - 1.7	

IX. DISCUSIÓN

En nuestro país, al igual que el resto del mundo, la enfermedad cardiovascular es la principal causa de mortalidad en adultos. Tanto las guías europeas como las americanas son enfáticas en el tratamiento oportuno del Infarto Agudo del Miocardio con Elevación del segmento ST y, en países de ingresos altos, la principal estrategia de revascularización coronaria es la angioplastia primaria. La fibrinólisis se considera cuando el centro capacitado para realizar ICP se encuentra a más de 2 horas³⁸. En

nuestro país, al igual que en otros países de ingresos medianos, los pacientes son tratados mediante trombólisis farmacológica²⁴.

En años recientes se ha corroborado que la trombólisis farmacológica acompañada de angioplastia temprana es una estrategia viable cuando la posibilidad de angioplastia primaria es nula, a esto se le conoce como estrategia farmacoinvasiva⁴⁸. A pesar de estos avances, la definición de trombólisis exitosa caracterizada por la resolución del más del 50% del segmento ST, utilizada por primera vez en el estudio GISSI-2 ha persistido durante más de 3 décadas¹⁴.

Varios estudios han corroborado el valor predictivo, la sensibilidad y especificidad de este punto de corte para evaluar el éxito del tratamiento para obtener un flujo epicárdico TIMI 3, demostrando sensibilidad y especificidad que oscilan entre el 70-90% y 60-70%, respectivamente¹⁵⁻¹⁸. Es con relación a la especificidad de este punto de corte donde encontramos la principal discrepancia en nuestro estudio a comparación de los estudios previos, ya que en la muestra poblacional de 414 pacientes trombolizados en nuestro Instituto, con tratamiento coadyuvante acorde a guías internacionales, encontramos una sensibilidad del 69% con una especificidad del 51%, con un valor predictivo positivo de 82%. Esto no demuestra que un porcentaje no despreciable de pacientes no presentan resolución del segmento ST, pero, al momento de la angiografía, tienen la arteria epicárdica permeable.

a. Perfiles de reperfusión como predictores de desenlaces

La falta de resolución del segmento ST ha sido un tema de estudios para pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea primaria, donde se ha asociado principalmente a daño microvascular posterior a la angioplastia y a disfunción ventricular post infarto²⁰. La falta de resolución del segmento ST en el contexto de la terapia trombolítica ha demostrado asociación con mortalidad a 30 días y mayor prevalencia de insuficiencia cardíaca^{39,40}.

Nuestro estudio, realizado en un hospital de tercer nivel que atiende a población mexicana de la zona centro del país. En la revisión de la literatura no se encontró descripción similar a la usada para dividir la población en 4 grupos de estudio de acuerdo a la resolución del segmento ST mayor del 50% y el flujo angiográfico inicial posterior a fibrinólisis para determinar la presencia de desenlaces adversos y

favorables. Si bien el grupo de trombólisis exitosa con flujo TIMI 3 y resolución > 50% del segmento ST fue el más frecuente, el grupo con flujo TIMI 3 asociado a una resolución del segmento ST menor del 50% fue el segundo más frecuente con un 25.1%. Este es un grupo de especial interés debido a que hay autores que lo describen como un tratamiento exitoso, sin embargo, en nuestro estudio, este grupo fue el segundo que tuvo mayor asociación a desenlaces adversos con diferencia estadísticamente significativa en relación con mayor riesgo de daño microvascular y menor probabilidad de lograr un flujo óptimo posterior a la angioplastia. Estos pacientes en su mayoría fueron tratados con angioplastia de rescate dentro de las primeras 24 horas de la terapia fibrinolítica fallida. El rol de realizar angioplastia de rescate en pacientes con flujo TIMI 2 o más es un tema controversial, ya que la estenosis residual de la arteria epicárdica únicamente juega un papel secundario en la presencia de flujo TIMI 2. Es la presencia de mayor resistencia a nivel microvascular quien es responsable del flujo lento epicárdico⁴¹. Se ha evaluado el papel de la angioplastia de rescate en pacientes con flujo TIMI 2, sin embargo, ninguno de los dos demostró una mejoría en desenlaces^{42,43}. En nuestro estudio, se observó que posterior a la angioplastia en estos pacientes con menor resolución del segmento ST, a pesar de un flujo TIMI 3, presentaban mayores tasas de fenómeno de no reflujo y tenían una menor probabilidad de obtener una perfusión coronaria TMP 3. Existe una tendencia a presentar mayores tasas de eventos cardiovasculares mayores intrahospitalarios ($p = 0.051$), sin embargo, no se observó una diferencia significativa en relación con la mortalidad intrahospitalaria al compararlo con los pacientes que presentaron una reperfusión exitosa.

El grupo de pacientes que presentó resolución del segmento ST, pero al momento de realizar la coronariografía presentaban un flujo TIMI < 3 fue el grupo menos frecuente de nuestro estudio. Al comparar este grupo con los pacientes que presentaron un flujo TIMI < 3 sin resolución del segmento ST, este grupo presentó mayores tasas de éxito posterior a la angioplastia (92% vs 55.2%, $p < 0.05$), menores tasas de daño microvascular angiográfico (6% vs 21%, $p < 0.05$) y menor probabilidad de necesitar infusión de tirofiban posterior a la angioplastia (8% vs 30.2%, $p < 0.05$). Estos pacientes en su mayoría ingresaron a sala de cateterismo de manera electiva, debido a que se consideró su tratamiento fibrinolítico como exitoso debido a la resolución del segmento

ST, sin embargo, alrededor del 20% ingresaron dentro de las primeras 24 horas por persistencia de angina o síntomas de insuficiencia cardiaca.

El grupo de trombólisis fallida, que no presentaron resolución del segmento ST mayor del 50% y presentaron un flujo TIMI < 3, fueron los grupos con peores desenlaces y es el único grupo donde la diferencia de mortalidad es mas marcada (1.8% vs 6.3%) aunque el riesgo no alcanza significancia estadística (HR 3.57, IC 95% 0.87-14.65, p = 0.076).

b. Predictores de no reflujo y lesión microvascular en la estrategia farmacoinvasiva

El concepto de no reflujo se refiere al estado de hipoperfusión del tejido miocárdico en presencia de una arteria coronaria epicárdica permeable, siendo la causa subyacente de este fenómeno la obstrucción microvascular, la cual puede estar asociada a lesión por isquemia-reperfusión, edema miocárdico, obstrucción capilar, vasoespasmo, respuesta inflamatoria y embolización distal²⁸.

El relacionar únicamente la resolución del segmento ST con la presencia de daño microvascular es un tema de debate, ya que hay estudios que apoyan esta correlación usando como estándar de oro el grado de TMP y la resonancia magnética^{31,33}, mientras que en otro no se observa dicha correlación³².

Existen predictores clínicos y bioquímicos para predecir la obstrucción microvascular, en pacientes tratados con intervención coronaria percutánea. Un estudio español de 97 pacientes, donde 44 presentaron obstrucción microvascular posterior a intervención coronaria percutánea primaria demostró que la edad > 55 años, Killip-Kimball > 1, antecedente de diabetes, suma del segmento ST > 10 mm y una atención tardía mayor de 3 horas fueron los principales determinantes para la presencia de obstrucción microvascular³⁵. De estos predictores, el único que demostró diferencia significativa entre los pacientes con daño microvascular fue la presencia de un Killip-Kimball > 1 (12.4% vs 23.8%, p = 0.009), sin diferencias en relación con edad, DM2 o retraso en la atención.

Uno de los predictores históricos para obstrucción microvascular más estudiados, son los niveles de glucemia sérica, donde se observa una correlación entre la hiperglucemia y la obstrucción microvascular por resonancia magnética²⁹, así como con la presencia de fenómeno de no reflujo en angioplastia primaria³⁰. Estos estudios fueron realizados con población japonesa y con un número reducido de pacientes. En nuestro estudio no se observan diferencias significativas entre los niveles de glucosa al ingreso y la presencia o no de daño microvascular, ni entre los 4 grupos de reperfusión predeterminados.

La relación entre el proceso inflamatorio posterior al infarto agudo del miocardio y el desarrollo de daño microvascular se ha documentado²⁵⁻²⁷, con potencial importancia de las trampas extracelulares de neutrófilos como mecanismo de daño por isquemia-reperfusión³⁴. La elevación de la proteína C reactiva está directamente relacionada con la extensión del daño miocárdico³⁶ y se ha demostrado que el valor máximo de PCR tiene correlación con la presencia de obstrucción microvascular con una ABC de 0.78 ($p < 0.001$) en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea primaria³⁷. En nuestro estudio se encontró una diferencia estadísticamente significativa con relación a los niveles de PCR al ingreso de 7.8 mg/dL vs 14 mg/dL ($p = 0.003$). Al utilizar el nivel de PCR como variable independiente, y compararla con la resolución del segmento ST como variable continua, podemos predecir con mayor grado de discriminación la presencia de daño microvascular y la probabilidad de obtener un flujo óptimo al final de la angioplastia.

c. El uso del ST como variable continua y puntos de corte óptimos para múltiples desenlaces

Desde antes del advenimiento de la terapia fibrinolítica, la magnitud de la elevación del segmento ST se ha usado para evaluar la gravedad del daño isquémico⁴⁴. A lo largo de los años, la resolución del segmento ST se ha mantenido como un marcador predictor de obstrucción epicárdica y como factor pronóstico de desenlaces adversos^{22,3,40}. Históricamente se han utilizado estrategias para determinar los puntos de corte de la resolución del segmento ST: la del estudio GISSI¹⁴ donde se determina un punto de corte del 50% y la de Schröder⁴⁵ que divide en 3 grupos la resolución de

la suma de la elevación del segmento ST: Completa (>70%), Parcial (30-70%)y nula (<30%). Estos estudios fueron desarrollados antes de que la resolución del ST fuera evaluada a los 90 minutos y antes del desarrollo de nuevos fármacos trombolíticos y terapias adyuvantes en el tratamiento del IAMCEST.

Al utilizar la correlación de Cox, observamos que por cada intervalo de 10% del segmento ST (Figura 1) se obtiene un factor de riesgo para desenlaces adversos y un factor protector para flujo óptimo posterior a angioplastia estadísticamente significativo. Esto nos llevó a utilizar splines de regresión de bajo rango, para evaluar la resolución del segmento ST como una variable continua, determinando en intervalos de 10% el grado de resolución del segmento ST de acuerdo a los desenlaces determinados en el objetivo primario.

El estudio de Schröder demostró que con un punto de corte del 70%, se encontraba permeabilidad coronaria epicárdica en un 92-94% y un flujo TIMI 3 en un 70-80% de los pacientes⁴⁵, en nuestro estudio se demostraron porcentajes mas bajos de permeabilidad epicárdica con este nivel de resolución, oscilando entre un 83.8-88.2% y para predecir un flujo TIMI 3 de mucho mas baja, entre 55.3-65%. Observando la curva de splines, vemos como se forma una meseta entre 40 y 80% de resolución del segmento ST, lo cual nos traduce la relación no lineal entre este desenlace y la resolución del segmento ST. Este resultado hace hincapié en la necesidad de complementar la trombólisis farmacológica con la intervención coronaria percutánea temprana. Utilizando el índice de Youden para estos desenlaces encontramos que una resolución mayor al 30% del segmento ST tiene el mejor balance entre sensibilidad y especificidad para estos dos desenlaces, ya que puntos de corte mas elevados sacrifican la sensibilidad a costa de mayor especificidad.

Nuestro estudio demuestra una correlación de comportamiento lineal entre la resolución del segmento ST y la probabilidad de flujo TIMI 3 con TMP 3 posterior a la angioplastia donde destaca que una resolución menor del 30% del segmento ST se asocia a una probabilidad menor de lograr un flujo óptimo mayor entre 20 y 30%. Entre mayor sea la resolución del segmento ST, mayor será la probabilidad de obtener un flujo óptimo. Con una resolución mayor del 40% del segmento ST por índice de Youden nos proporciona un LR de 1.71 para predecir este desenlace.

Usando un punto de corte de 50% para resolución del ST, nuestro estudio demostró que existe una correlación entre este valor y el subrogado de daño microvascular observado en la angiografía y, al usar la resolución del segmento ST como variable continúa se observó una asociación no lineal con significancia estadística con la presencia de daño microvascular, especialmente cuando la resolución del ST es menor del 40%.

d. La terapia fibrinolítica en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Lo que destaca de nuestra población estudiada es que es un grupo homogéneo en relación con sus variables demográficas, Comparado con los resultados del estudio RENASICA III²⁴, donde la edad promedio de pacientes con Infarto Agudo del Miocardio con Elevación del Segmento ST fue de 61.4 años, los pacientes que acudieron a nuestro Instituto con Infarto Agudo del Miocardio con Elevación del Segmento ST y que fueron tratados con estrategia farmacoinvasiva fue de 56 años. En relación con las enfermedades crónico-degenerativas la prevalencia de Diabetes Mellitus tipo 2 fue de 28.4%, mientras que la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018⁴⁶ reportó una prevalencia de 50.4% para este rango de edad, y el RENASICA III 45.3%. Con relación a la Hipertensión Arterial Sistémica, la prevalencia en nuestro estudio fue de 46.3%, mientras que en el RENASICA III fue de 56.3%. La prevalencia de dislipidemia en nuestro estudio fue de un 22.7%, menor a la reportada en el RENASICA III de 34.4%. La tasa de éxito o fracaso de la terapia fibrinolítica de acuerdo a nuestros criterios establecidos fue similar entre los 4 grupos, lo cual traduce que las comorbilidades del paciente por si solas no predicen si el tratamiento trombolítico será exitoso.

A comparación de la media nacional, el tiempo puerta-aguja en nuestros pacientes fue en promedio 25 minutos contra los 45 minutos reportados en el RENASICA III.

Se ha demostrado que los pacientes que presentan un mayor tiempo de retraso tienen mayores tasas de falla en el tratamiento fibrinolítico²⁶, sin embargo, en nuestro estudio el tiempo medio entre los 4 grupos fue similar, y no se observaron diferencias significativas entre los grupos.

X. CONCLUSION

Los pacientes tratados con trombólisis farmacológica que no presentan resolución del segmento ST, pero presentan la arteria epicárdica culpable con flujo TIMI 3 presentan peores desenlaces que aquellos que si presentan resolución del segmento ST, esto relacionado principalmente a mayor daño microvascular y mayor probabilidad de eventos cardiovasculares mayores intrahospitalarios. Por su lado el segmento ST como variable continua tiene valor pronóstico para determinar el éxito de la angioplastia en pacientes que recibieron trombolíticos de manera inicial. El electrocardiograma se sostiene como una herramienta rápida y económica para evaluar desenlaces en estos pacientes.

XI. REFERENCIAS

1. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(8 Suppl):C13-C18. doi:10.1016/j.jacc.2005.10.065
2. Kragel AH, Gertz SD, Roberts WC. Morphologic comparison of frequency and types of acute lesions in the major epicardial coronary arteries in unstable angina pectoris, sudden coronary death and acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18(3):801-808. doi:10.1016/0735-1097(91)90805-j
3. Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, et al. The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol* 2001;16:285–92.
4. Farb A, Burke AP, Tang AL, et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation* 1996;93:1354–63.
5. Partida RA, Libby P, Crea F, Jang IK. Plaque erosion: a new in vivo diagnosis and a potential major shift in the management of patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2018;39:2070-6
6. Selwyn AP. Prothrombotic and antithrombotic pathways in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2003;91:3H-11H

7. Higgins DL, Vehar GA. Interaction of one-chain and two-chain tissue plasminogen activator with intact and plasmin-degraded fibrin. *Biochemistry* 1987;26:7786–7791
8. Schafer AI, Ali NM, Levine GN. Hemostasis, thrombosis, fibrinolysis, and cardiovascular disease. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, eds. *Heart Disease*, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001:2099–2132
9. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, et al. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [published correction appears in *Circulation*. 2021 Nov 30;144(22):e455]. *Circulation*. 2021;144(22):e368-e454. doi:10.1161/CIR.0000000000001029
10. GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993;329(10):673-682. doi:10.1056/NEJM199309023291001.
11. GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction [published correction appears in *N Engl J Med* 1994 Feb 17;330(7):516]. *N Engl J Med*. 1993;329(22):1615-1622. doi:10.1056/NEJM199311253292204.
12. Cannon CP, Gibson CM, McCabe CH, et al. TNK-tissue plasminogen activator compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: results of the TIMI 10B trial. *Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 10B Investigators*. *Circulation* 1998;98(25):2805–14.
13. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators, Van De Werf F, Adgey J, et al. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet*. 1999;354(9180):716-722. doi:10.1016/s0140-6736(99)07403-6
14. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico . GISSI-2: A factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and

heparin versus no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction . *Lancet* 1990;336 :65-71.

15. Mauri F, Maggioni AP, Franzosi MG, et al. A simple electrocardiographic predictor of the outcome of patients with acute myocardial infarction treated with a thrombolytic agent. A Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI-2)-Derived Analysis [published correction appears in *J Am Coll Cardiol* 1995 Mar 1;25(3):805]. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24(3):600-607. doi:10.1016/0735-1097(94)90003-5.
16. Hogg KJ, Hornung RS, Howie CA, Hockings N, Dunn FG, Hillis WS: Electrocardiographic prediction of coronary artery patency after thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: use of the ST segment as a non-invasive marker. *Br Heart J*. 1988, 60:275-80. 10.1136/hrt.60.4.275
17. Ahmad I, Ishaq M: ECG and enzymatic indicators of therapeutic success after intravenous streptokinase for acute myocardial infarction--a pilot study. *J Pak Med Assoc*. 1992, 42:288-90.]
18. Shaikh M, Ali Shah S, Kumar C, et al. (April 13, 2021) Accuracy of Resolution of ST-Segment Elevation in Electrocardiogram to Determine the Patency of Infarct-Related Artery. *Cureus* 13(4): e14448. doi:10.7759/cureus.14448
19. Steven RA. Electrocardiographic findings in cardiac aneurysm. *Ann Intern Med* 1951;34:747-58.
20. Galiuto L, Barchetta S, Paladini S, et al. Functional and structural correlates of persistent ST elevation after acute myocardial infarction successfully treated by percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2007;93(11):1376-1380. doi:10.1136/hrt.2006.105320
21. Lønborg J, Kelbæk H, Holmvang L, et al. Comparison of Outcome of Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Complete Versus Incomplete ST-Resolution Before Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol*. 2016;117(11):1735-1740. doi:10.1016/j.amjcard.2016.03.009
22. Spitaleri G, Brugaletta S, Scalone G, et al. Role of ST-Segment Resolution in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention (from the 5-Year Outcomes of the

EXAMINATION [Evaluation of the Xience-V Stent in Acute Myocardial Infarction] Trial). *Am J Cardiol.* 2018;121(9):1039-1045. doi:10.1016/j.amjcard.2018.01.015

23. Dizon JM, Brener SJ, Maehara A, et al. Relationship between ST-segment resolution and anterior infarct size after primary percutaneous coronary intervention: analysis from the INFUSE-AMI trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2014;3(1):78-83. doi:10.1177/2048872613508658
24. Jerjes-Sanchez C, Martinez-Sanchez C, Borrayo-Sanchez G, Carrillo-Calvillo J, Juarez-Herrera U, Quintanilla-Gutierrez J. Third national registry of acute coronary syndromes (RENASICA III). *Arch Cardiol Mex.* 2015;85(3):207-214. doi:10.1016/j.acmx.2015.04.001
25. Pashapour P, Ghaffarii S, Separham A. The relationship of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in peripheral blood with ST-segment resolution and the clinical outcomes of STEMI patients receiving thrombolytic therapy. *Romanian Journal of Internal Medicine.* 2019;57(1): 47-54.
26. Ahmed SM, Hoque AM, Rahman MS, et al. Correlation of Mean Platelet Volume with ST Segment Resolution after Thrombolytic Therapy in Patients with ST Elevation Myocardial Infarction. *Mymensingh Med J.* 2020;29(3):553-559.
27. Ghaffari S, Pourafkari L, Sepehrvand N, et al. Red cell distribution width is a predictor of ST resolution and clinical outcome following thrombolysis in acute ST elevation myocardial infarction. *Thromb Res.* 2016;140:1-6. doi:10.1016/j.thromres.2016.02.008
28. Jaffe R, Charron T, Puley G, Dick A, Strauss BH. Microvascular obstruction and the no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2008;117(24):3152-3156.
29. Ota S, Tanimoto T, Orii M, et al. Association between hyperglycemia at admission and microvascular obstruction in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Cardiol.* 2015;65(4):272-277.

30. Iwakura K, Ito H, Ikushima M, et al. Association between hyperglycemia and the no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(1):1-7. doi:10.1016/s0735-1097(02)02626-8
31. Husser, O.; Bodí, V.; Sanchis, J.; Nuñez, J.; Mainar, L.; Rumiz, E.; Lopez-Lereu, M.P.; Monmeneu, J.; Chaustre, F.; Trapero, I.; et al. The sum of ST-segment elevation is the best predictor of microvascular obstruction in patients treated successfully by primary percutaneous coronary intervention. Cardiovascular magnetic resonance study. *Rev. Esp. Cardiol.* 2010;63, 1145–1154.
32. Nijveldt R, Beek AM, Hirsch A, et al. Functional recovery after acute myocardial infarction: comparison between angiography, electrocardiography, and cardiovascular magnetic resonance measures of microvascular injury. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(3):181-189.
33. Appelbaum, E., Kirtane, A.J., Clark, A. et al. Association of TIMI Myocardial Perfusion Grade and ST-segment resolution with cardiovascular magnetic resonance measures of microvascular
b. obstruction and infarct size following ST-segment elevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis* 27, 123–129 (2009).
34. Ge, L.; Zhou, X.; Ji, W.J.; Lu, R.Y.; Zhang, Y.; Zhang, Y.D.; Ma, Y.Q.; Zhao, J.H.; Li, Y.M. Neutrophil extracellular traps in ischemia-reperfusion injury-induced myocardial no-reflow: Therapeutic potential of DNase-based reperfusion strategy. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2015,308, H500–H509.
35. Husser, O.; Bodí, V.; Sanchis, J.; Nuñez, J.; Lopez-Lereu, M.P.; Monmeneu, J.V.; Gomez, C.; Rumiz, E.; Merlos, P.; Bonanad, C.; et al. Predictors of cardiovascular magnetic resonance-derived microvascular obstruction on patients admission in STEMI. *Int. J. Cardiol.* 2013,166, 77–84
36. Montone RA, La Vecchia G. Interplay between inflammation and microvascular obstruction in ST-segment elevation myocardial infarction: The importance of velocity. *Int J Cardiol.* 2021;339:7-9.
37. Holzknacht M, Tiller C, Reindl M, et al. C-reactive protein velocity predicts microvascular pathology after acute ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2021;338:30-36.

38. Ibañez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2017;00:1-66.
39. Anderson RD, White HD, Ohman EM, et al. Predicting outcome after thrombolysis in acute myocardial infarction according to ST-segment resolution at 90 minutes: a substudy of the GUSTO-III trial. *Global Use of Strategies To Open occluded coronary arteries. Am Heart J*. 2002;144(1):81-88
40. de Lemos JA, Braunwald E. ST segment resolution as a tool for assessing the efficacy of reperfusion therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(5):1283-1294.
41. Akasaka T, Yoshida K, Kawamoto T, et al. Relation of phasic coronary flow velocity characteristics with TIMI perfusion grade and myocardial recovery after primary percutaneous transluminal coronary angioplasty and rescue stenting. *Circulation* 2000;101:2361–7.
42. Ellis SG, Lincoff AM, George BS, et al. Randomized evaluation of coronary angioplasty for early TIMI 2 flow after thrombolytic therapy for the treatment of acute myocardial infarction: a new look at an old study: the Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) study group. *Coron Artery Dis* 1994;5:611–5
43. Ellis SG, Da Silva ER, Spaulding CM, Nobuyoshi M, Weiner B, Talley JD. Review of immediate angioplasty after fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: insights from the RESCUE I, RES-CUE II, and other contemporary clinical experiences. *Am Heart J* 2000;139:1046–53.
44. Muller JE, Maroko PR, Braunwald E. Evaluation of precordial electrocardiographic mapping as a means of assessing changes in myocardial ischemic injury. *Circulation* 1975;52:16–27.
45. Schröder R, Dissmann R, Bruggemann T, et al. Extent of early ST segment elevation resolution: a simple but strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:384–91
46. Romero-Martínez M, Shamah-Levy T, Vielma-Orozco E, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19: metodología y perspectivas. *salud publica mex*. 2019;61(6):917-923.

47. Borgia F, Goodman S, Halvorsen S, et al. Early routine percutaneous coronary intervention after fibrinolysis vs standard therapy in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis, *Eur Heart J* 2010;31:2156-2169
48. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al. Fibrinolysis or Primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Eng J Med* 2013; 368:1379-87.
49. Sierra-Fragoso AA, Galván-García JE, Vargas-Ramirez JF, et al. Pharmacoinvasive strategy versus primary angioplasty in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Rev Mex Cardiol* 2018;29:126-133.