



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

**DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES  
SÉRICOS DE IL-1 $\beta$  Y TNF-ALFA DE  
PACIENTES CON SÍNDROME ISQUÉMICO  
CORONARIO AGUDO DEL HOSPITAL  
JUÁREZ DE MÉXICO**

**TESIS**

PARA OBTENER EL GRADO DE SUB-ESPECIALISTA  
EN CARDIOLOGÍA

PRESENTA:  
**MARIA JULIA LARREA VILLACÍS**

DIRECTOR DE TESIS:  
DRA. NAYELI GORETI NIETO VELÁSQUEZ

DIRECTOR DE TESIS METODÓLOGO:  
DR. LEOBARDO VALLE MOLINA

Ciudad de México, Junio 2023





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.

## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>3</b>
<b>ANTECEDENTES.....</b>	<b>7</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>18</b>
<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>19</b>
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>20</b>
<b>HIPÓTESIS.....</b>	<b>20</b>
<b>OBJETIVO.....</b>	<b>20</b>
<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....</b>	<b>20</b>
<b>METODOLOGÍA.....</b>	<b>21</b>
<b>Diseño de la investigación:.....</b>	<b>21</b>
<b>Definición de la población.....</b>	<b>21</b>
<b>Tamaño de la muestra .....</b>	<b>21</b>
<b>Criterios de inclusión .....</b>	<b>21</b>
<b>Criterios de no inclusión .....</b>	<b>21</b>
<b>Criterios de exclusión .....</b>	<b>22</b>
<b>Definición de variables.....</b>	<b>22</b>
<b>TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.....</b>	<b>23</b>
<b>Toma y procesamiento de las muestras .....</b>	<b>23</b>
<b>Procesamiento de la muestra.....</b>	<b>24</b>
<b>Determinación de citocinas en suero por citometría de flujo .....</b>	<b>24</b>
<b>ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS .....</b>	<b>24</b>
<b>RECURSOS.....</b>	<b>24</b>
<b>ASPECTOS ÉTICOS.....</b>	<b>25</b>
<b>RIESGOS.....</b>	<b>25</b>
<b>ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD .....</b>	<b>26</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>28</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>33</b>
<b>CONCLUSIÓN.....</b>	<b>37</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>38</b>

## INTRODUCCIÓN

Las muertes por causas cardiovasculares hoy en día siguen encontrándose entre los primeros lugares de aparición, esto según los datos obtenidos por parte del Instituto Nacional de Estadística y Geografía Mexicana (INEGI), en el cual se obtuvo un registro en el año 2022 en donde se observa que la primera causa de muerte de la población Mexicana fue COVID-19 con 145.159 fallecimientos; seguido en segundo lugar de muertes por causa cardiovascular en 113.899 casos, y de diabetes mellitus 74.418 casos. Estas tres entidades se encuentran dentro del 92.5% de causas de fallecimientos por enfermedades, dejando un 7.5% de casos de muerte por otras causas. Es importante considerar que estos registros fueron tomados en época de Pandemia por COVID-19, por lo que se podría concluir de que, si no hubiera estado presente esta pandemia, seguiría siendo la primera causa de muerte para los mexicanos, las causas cardiovasculares, (1).

En el mundo, en el año 2019 existía un registro de personas hipertensas de 828 millones de personas, causando en ese año 10.8 millones de muertes por dicha causa, por lo que el control de esta entidad debe ser considerado de gran magnitud por el impacto importante que sigue teniendo, aun cuando existen múltiples tratamientos en el mercado, (1).

Según el sistema de salud gubernamental se estima que, en México, hay aproximadamente más de 30 millones de personas que tienen diagnóstico de Hipertensión arterial, sobre todo en la población adulta, aproximadamente catorce millones de personas con dislipidemia, el conteo de personas diabéticas se estima que es mayor seis millones, el 70% de la población tiene diagnóstico de sobrepeso y una tercera parte del total de la población presenta obesidad, (3).

Existen factores de riesgo cardiovasculares que predisponen a padecer o morir de una enfermedad cardiovascular (ECV), desde enfermedad cardiaca, cerebrovascular, arteriopatía periférica, aterosclerosis aórtica y aneurismas; estos se dividen en factores de riesgo No modificables como son: edad, sexo,

factores genéticos e historia familiar; y los Modificables: presión arterial alta, el uso de tabaco, trastornos disglucémicos, sobrepeso que conlleva a la obesidad siendo de alto impacto la grasa abdominal y visceral, y también el sedentarismo o inactividad física, (2).

Por lo tanto y según las estadísticas de enfermedades cardíacas y accidentes cerebrovasculares del 2019 de la Asociación Estadounidense del corazón, el 48% de las personas > de 20 años de edad tienen una enfermedad cardiovascular y cerca del 50% en los pacientes de > 30 años; siendo la cardiopatía coronaria la causa en un tercio y medio de casos de ECV, (5).

El infarto de miocardio en escenario agudo, según la cuarta y última definición de la sociedad Europea de Cardiología del 2018 lo define como la existencia de lesión en el miocárdico de manera aguda con la evidencia de isquemia con la ayuda de la detección del aumento de los biomarcadores cardiacos, como por ejemplo las troponinas (Tn), la cual debe tener al menos un valor sobre el percentil 99 aunado a las siguientes características:

- Sintomatología derivada de isquemia miocárdica.
- Observancia en el estudio de electrocardiograma (ECG) de alteraciones nuevas que indiquen isquemia.
- Encontrar ondas Q patológicas las cuales se dan cuando son mas de la tercera parte de la onda R del complejo QRS de donde se esté midiendo.
- Poner en evidencia pérdida de miocardio viable o anomalías regionales de la motilidad de la pared siguiendo un patrón arterial mediante el uso de estudios de gabinete de imágenes.
- Identificar mediante coronariografía de un trombo en la luz de las arterias coronarias, o bien sea en la autopsia del paciente, (6).

El SICA, incluye dos grandes variables las cuales tenemos: el síndrome coronario agudo de tipo infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (SICA-CEST) y el síndrome coronario agudo de tipo infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (SICA-SEST).

Derivado de la complejidad del infarto del miocardio sin elevación del segmento ST se agrega a este, la angina inestable (AI) de bajo, alto y muy alto riesgo; derivado de la urgencia en el accionar cuando se este enfrente de estas patologías; ya que no es lo mismo una AI de muy alto riesgo la cual se trata como si se estuviera presente a un SICA-CEST, a diferencia de una angina inestable de bajo riesgo, el cual puede darse seguimiento ambulatorio y usar los gabinetes que se cuentan en la cardiología para detectar isquemia del miocardio y proceder a la revascularización.

El principal medio para diagnosticar a los pacientes con probables SICA es el ECG de 12 derivaciones, el cual permite identificar a los casos donde se observe el supra o elevación del segmento ST, infra o depresión del ST, o si bien la pseudonormalización o rectificación de este segmento, (7).

Las reacciones de inflamación que se producen en las placas ateroscleróticas coronarias rotas o erosionadas son determinantes en la evolución clínica grave de los pacientes con SICA ya que varios estudios sugieren que algunas moléculas se generan en diferentes momentos del síndrome coronario agudo, por lo que podrían reflejar varios aspectos del proceso aterotrombótico, (7).

El tratamiento principal para el SICA consiste en la revascularización coronaria, dependiendo de los tiempos en el que se presente el paciente a la urgencia cardiovascular se toma la decisión de la realización de uno u otro procedimiento; sin embargo aun cuando el procedimiento de ICP sea exitoso y se trate la arteria culpable del infarto, existe un porcentaje de pacientes que se vuelven a re-infartar en corto, mediano y largo plazo; por lo que se debe analizar los marcadores inflamatorios y los de daño vascular en todos los pacientes cuando llegan, a las 24 horas y al mes del control ya que es cuando la placa de ateroma está en su mayor proceso inflamatorio y antiinflamatorio, teniendo la vulnerabilidad de re-infartarse y fallecer; situación que no se realiza protocolariamente a todos los pacientes infartados, para así ajustar el tratamiento anti-isquémico y evitar ese suceso, (6).

Por tal motivo es importante llevar a cabo un protocolo que nos permita detectar de manera más fiable los desenlaces asociados al infarto y el estado inflamatorio del paciente mediante la detección del Factor de Necrosis Tumoral alfa y la familia de las Interleucinas.

## **ANTECEDENTES**

El infarto agudo de miocardio tiene la capacidad de activar una reacción inflamatoria intensa caracterizada por la infiltración de leucocitos, citocinas, entre otros sistemas inflamatorios en el corazón infartado, lo cual provoca que estas moléculas se adhieran a los cardiomiocitos viables y de esta manera producir una respuesta citotóxica extendiendo la injuria isquémica, (9).

La activación del sistema inmune actúa como un sello distintivo en el infarto del miocardio, alrededor de los 15 a 20 minutos posterior a la isquemia severa, los cardiomiocitos presentan lesiones irreversibles, siendo los subendocárdicos los más susceptibles a isquemia, (10).

Por lo tanto, se debe tomar en consideración en cuanto a la magnitud del daño que pueda ocurrir en el tejido miocárdico en base a la medición de marcadores de inflamación que se pueden tomar en una muestra de sangre; y que así mismo nos hablen de pronóstico y guía en la administración de medicamentos, ya que conocemos que la medicación de un paciente que sufre una patología como la de estudio no solo es una pastilla sino que son un conjunto de tabletas que generan una muy alta tasa de discontinuidad al tratamiento, (11).

### **SICA y la respuesta Inmunitaria**

El proceso de isquemia y necrosis de las células cardíacas desencadenan fases distintas pero que están superpuestas:

La primera de ellas es la fase Inflamatoria, la cual posterior a la hipoxia durante la isquemia se altera la integridad de las células del endotelio vascular y su función como barrera, lo que aumenta la permeabilidad de los vasos y facilita la infiltración de los leucocitos, por lo que activan señales inmunitarias que inducen la activación de quimiocinas y citocinas como la IL-6, que generan infiltración de células proinflamatorias en la zona del infarto con la finalidad de retirar células que se encuentren muertas y restos de matriz, así la apoptosis de los neutrófilos marca el final de esta fase y activa señales que inhibe la



inflamación y conducen a la resolución del infiltrado antes mencionado, (7). Es importante considerar que cuando el flujo de sangre coronario regresa a la normalidad tiende a generar aumento del daño hacia los cardiomiocitos a través de la lesión que se da por reperfusión, por la re-oxigenación abrupta, generando especies reactivas de oxígeno (ROS) y la activación de la vía del complemento, (10).

La segunda fase, la proliferativa, es en la que a medida que se reclutan monocitos reparadores en el infarto y macrófagos los cuales adquieren un fenotipo angiogénico o fibrogénico, que inducen a la diferenciación y crecimiento de miofibroblastos y células del endotelio; son los miofibroblastos los que secretan grandes cantidades de proteínas de matriz extracelular para preservar la integridad estructural del ventrículo izquierdo, estos miofibroblastos son los que contribuyen a la contracción de la herida, producción de proteínas de matriz estructural con la consiguiente formación de una cicatriz con contenido principal de colágeno, (8).

La tercera fase, también conocida como fase de maduración, se caracteriza por la apoptosis progresiva de los elementos celulares y la reticulación del colágeno. Así, a medida que el infarto se sana, el ventrículo se va dilatando, y aquellos segmentos que no se infartaron se hipertrofian y exhiben fibrosis intersticial, (9).

Cuando existe una muerte súbita de los cardiomiocitos, el corazón que se encuentra infartado, el tejido con injuria activa señales endógenas rápidamente en el sistema inmunitario como las proteínas del complemento principalmente C3 y C5a, seguido de la liberación de patrones moleculares asociados a daño celular (DAMPs), radicales libres de oxígeno (ROS), citocinas proinflamatorias entre otros mediadores. Este microambiente inflamatorio promueve la quimiotaxis de leucocitos en primera instancia, neutrófilos, monocitos, células asesinas naturales (NK), activación de células residentes, macrófagos tisulares, linfocitos, cardiomiocitos, fibroblastos y células endoteliales, mediante los receptores de reconocimiento de patrones (PRR), como son los TLR (Toll Like Receptor) una familia de receptores transmembranales los cuales provocan la

sobreexpresión de moléculas de inflamatorias, todo esto dado por la activación del factor de transcripción NF- $\kappa$ B como TNF, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 e IL-12, (7), (8).

Además, la liberación de otras sustancias intracelulares por las células necróticas son las proteínas de shock y ATP, los cuales también por su parte activarían la respuesta inmunológica en el corazón infartado. La matriz extracelular dañada también traduce la activación clave de células inmunitarias, como son las hialuronan moléculas de bajo peso molecular y fragmentos de fibronectina que a su vez pueden activar a los TLR y actuar como un importante iniciador de la señalización proinflamatoria (18).

Otro de los PRR que se ha descrito en SICA son los del tipo NOD (Nucleotide Oligomerization Domain) induciendo la activación del inflamasoma NRLP3, generando alarminas (IL-1 $\beta$ , IL-18 e IL-33). Se ha relacionado al NRLP3 con la IL-1B de la citocina inflamosoma, por lo que estos se han visto elevados sobre todo después del evento agudo, (8).

Otros estudios recientes han identificado numerosas moléculas, como la proteína de choque térmico de 60 kDa (HSP60) y la molécula de alta movilidad del grupo 1 (HMGB1), además de troponina y miosina cardiacas, liberadas pasivamente por las células necróticas, (9).

Por otro lado, las células maduras de los monocitos tienen la capacidad de secretar múltiples moléculas de crecimiento y citocinas involucradas en la progresión y complicación de la lesión, por ejemplo, la molécula que estimula colonias de los monocitos (M-CSF), molécula que estimulan colonias tanto de monocitos como granulocitos (GM-CSF), de esta manera generan que exista mayor llegada de células fagocíticas en el sitio de la lesión, (10).

La interleucina-6 y la proteína C reactiva cuando se encuentran aumentadas confieren incremento en la probabilidad de fallecimiento sobre todo en el síndrome coronario agudo tipo infarto agudo del miocardio con descenso del segmento ST, es por esto que tomar determinaciones seriadas mediante una muestra de sangre de la cantidad de células inflamatorias y proinflamatorias en

este tipo de patologías ha sido controversial, sin tener una clara asociación de la elevación de estos marcadores en referencia con los valores de troponinas T, (5).

La interleucina es una citocina que tiene función crucial en la activación de los glóbulos blancos como son los leucocitos, y de las células del endotelio, por lo que promueven un aumento en la síntesis de muchas proteínas reactivas de fase aguda, en donde, la proteína C reactiva, es un mediador sistémico importante en la respuesta aguda tisular; esta es una citocina importante que se expresa en la placa aterosclerótica potenciando el reclutamiento de monocitos y las células T, por lo que predispone a la inestabilidad del ateroma, lo cual promueve un estado protrombótico y también proinflamatorio, (5).

En un estudio reciente se observó que el determinar seriadamente a las interleucinas era importante, sobre todo a las 4 semanas luego del suceso, por lo que encontrar en la sangre periférica de esos pacientes los marcadores inflamatorios elevados, pudiera ser el reflejo inflamatorio continuo o crónico, (5).

La fase antiinflamatoria es particularmente importante para detener el proceso inflamatorio postinfarto. Estudios experimentales han demostrado cambios dinámicos en el fenotipo de macrófagos en lesiones cardíacas, que sugieren una transición de infiltrado inflamatorio de macrófagos inflamatorios tipo M1 a un perfil reparador donde predominan macrófagos del tipo M2 [16]. También se ha caracterizado el perfil transcripcional de tejido cardíaco 7 días post-infarto y han encontrado disminuidos varios marcadores pro-inflamatorios como IL-12, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-1 $\beta$ ; y sobre expresados marcadores clásicos de macrófagos M2 como CX3CR1, arginasa 1 e IL-4, (13).

Una parte importante de la anti-inflamación, son las señales inhibitorias producidas por los linfocitos que son reclutados al área de la lesión. Los linfocitos T reguladores (Treg) son una población de células T CD4, cuyo rol en términos simples es suprimir (o regular) la respuesta inflamatoria, se caracterizan por la expresión del marcador CD25 y el factor de transcripción

Foxp3 (Treg naturales derivadas de timo) y se encuentran en circulación en muy bajo número en estado basal; durante ciertas situaciones como la inducción de tolerancia, estas células producen grandes cantidades de IL-10, (14). Estudios han encontrado que estas células se incrementan gradualmente del día 3 al 7 post infarto, además se encuentran produciendo IL-10 y TGF- $\beta$  (20). TGF- $\beta$  en sinergismo con IL-13 promueven la síntesis de colágeno en los miofibroblastos y en conjunto con IL-10 favorecen la diferenciación de los macrófagos hacia el tipo M2, (15).

Por lo que haciendo referencia a la explicación previa, es necesaria una respuesta inflamatoria bien orquestada para la recuperación exitosa y la no reincidencia del infarto en sobrevivientes, hay pocos estudios experimentales acerca de la participación de los mediadores inflamatorios en el SICA, (15).

Además, las evidencias experimentales que implican la activación y liberación de citocinas del sistema inmunológico durante un SICA en su mayoría están realizadas en modelos murinos, (15).

### **Señalización de citocinas y quimiocinas en el corazón infartado**

Los miocardiocitos, células inmunitarias, vasculares, así como también los fibroblastos se encuentran implicados en la activación y reacción inflamatoria durante el proceso de cicatrización del infarto, sin embargo, el papel relativo en la activación de cascadas de inflamación sigue sin estar del todo claro, (26).

La activación de la señalización mediada por las alarminas produce una programación molecular que permite reclutar células inflamatorias al corazón en recuperación. Esta inducción de quimiocinas proinflamatorias genera un gradiente quimiotáctico que a su vez recluta subpoblaciones de leucocitos mediante la interacción de vías con los receptores de las quimiocinas. La regulación al alza de citocinas inflamatorias como son el Factor de necrosis tumoral alfa, la IL-1b así como miembros de la familia de la IL-6, induce la síntesis de moléculas de adhesión de células endoteliales y activa las integrinas leucocitarias; mediando una adhesión fuerte, que permita extravasar células inflamatorias en el corazón, (26).

Las vías mediadas por TLR, son activadas por el complemento e inducidas por ROS en el miocardio infartado, que convergen en la activación de NF- $\kappa$ B por lo que induce la adhesión de moléculas relacionadas a la inflamación en las células endoteliales, así como promover la producción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, (26).

La citocina proinflamatoria Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), se libera en el miocardio infartado lo que produce estimulación en la síntesis de citocinas por las células mononucleares que se infiltran en el infarto, (19). Por otra parte, ejerce efectos citoprotectores y regulan la remodelación cardíaca posterior al infarto a través de acciones divergentes que involucran a los receptores TNFR1 y TNFR2, (20).

De esta manera la señalización de TNFR1 estimula la apoptosis de los miocardiocitos, y aumenta la inflamación; mientras que el TNFR2 reduce la activación de NF- $\kappa$ B inducida por TNF con lo que se atenúa la lesión cardíaca, (20)

El TNF- $\alpha$  es una citocina multipotente producida principalmente por macrófagos activados, se ha implicado en varios procesos biológicos que incluyen inflamación, inmunorregulación y angiogénesis. Actúa directamente sobre el endotelio vascular, así como sobre los cardiomiocitos para aumentar la adhesión de los leucocitos durante la inflamación. El TNF- $\alpha$  es similar en muchos aspectos al TGF- $\beta$  ya que ambos polipéptidos inducen la angiogénesis, pero inhiben la proliferación de células endoteliales; esto indica que el TNF- $\alpha$  es un factor de crecimiento angiogénico indirecto que puede estimular a otras células para que produzcan factores angiogénicos tales como VEGF, (24).

Los efectos biológicos del TNF- $\alpha$  en la célula diana (cardiomiocitos) se inician por su unión a receptores de superficie celular que canalizan las señales hacia el citoplasma y el núcleo y, por tanto, inician profundas alteraciones en la vía metabólica y la transcripción nuclear, (24).

Las biomoléculas de tipo citocinas, como lo es la IL-6, la cardiotrofina-1, oncostatina-M y el factor inhibidor de la leucemia; son constantemente regulados al alza en modelos experimentales de SICA, ya que pueden modular la inflamación y reparación, (26).

La IL-6 Es una citocina circulante secretada en gran parte por macrófagos y linfocitos T y B activados, fibroblastos, endotelio y así también las vellosidades del intestino. Las actividades biológicas de IL-6 se inician tras su unión a un complejo receptor de alta afinidad que consta de dos glicoproteínas de membrana. La inflamación y producción de IL-6 y otras proteínas inflamatorias pueden ser mecanismos clave que contribuyen al desarrollo de obesidad, diabetes y enfermedad coronaria (CHD). La IL-6 junto con otras proteínas inflamatorias son mediadores sistémicos de la respuesta aguda a la infección y la inflamación, (26).

Esta tiene múltiples acciones, muchas de estas inflamatorias, pero también se la ha visto involucrada en procesos desinflamatorios al tener un control medio en producir IL-1 $\beta$  y TNF-a.

El efecto de la molécula mencionada, depende de su concentración y el motivo por el cual este presente en el cuerpo humano, así el existir o no existir proteínas que tienen la acción de regular reacciones bioquímicas, actúan en traducir señales, (33).

La IL-6, IL-1 $\beta$ , interferón gamma y el TNF-a, son reguladores importantes tanto de la termogénesis corporal por su accionar como pirógeno endógeno, así como también tienen la capacidad de promover la diferenciación y la maduración de los linfocitos T y B, estimula la producción de inmunoglobulinas por las células B, y aunado a la generación de cortisol promueve el control de la respuesta inflamatoria, (34).

En el endotelio, la presencia de la IL-6 promueve la activación y acción de la selectina-E, moléculas de adhesión vascular, liberación de mediadores proinflamatorios. Como también estimula la a que los fibroblastos sinoviales

generen moléculas como el factor de aumento del endotelio vascular VEGF, (34).

Las alarminas son péptidos endógenos con actividad quimiotáctica y activación inmunológica, que son liberadas como resultado de la desgranulación de células con injuria o muerte, para generar una respuesta inmunológica, activando señales intercelulares de defensa al interactuar con receptores de patrón de reconocimiento o PRRs para galvanizar la defensa en las células huésped, (32)

La mayoría de las Alarminas promueven la expresión y producción de citocinas inflamatorias por leucocitos residentes en los tejidos, la IL-1  $\beta$  y la IL-18, son dos moléculas de la superfamilia de citocinas de IL-1 que son producidas en el estado de pro-formas que requieren la escisión el inflamosoma NLRP3 dependiente de la activación de caspasa 1. La activación de Caspasa-1 requiere la activación de varios inflamosomas en los macrófagos, (32).

Los inflamosomas son moléculas complejas citosólicas unidas por proteínas con dominios que contienen NACHT, LRR, PYD, NLRP, ASC y Caspasa-1. Los inflamosomas necesitan dos pasos para ser activados: la regulación hacia el alza y el ensamblaje correcto, esta activación es crítica para la respuesta innata e inflamatoria y defensa del huésped presumiblemente formando un circuito de retroalimentación que aumentaría las respuestas innatas, (32).

La interleucina 1-B es una citocina proinflamatoria clave, la cual tiene la capacidad de inducir la activación de otras citocinas, moléculas de adhesión y metaloproteinasas. Se ha visto que la IL-1B se asocia al desarrollo de aterosclerosis en estudios realizados con animales, y que el ARNm de la IL-1B está aumentado en los humanos que poseen aterosclerosis en sus arterias, (33), en un estudio de casos y controles encontraron que cuando existía un polimorfismo en la IL-1B de tipo 511T estaba asociado a una menor liberación de IL-1B de las células mononucleares humanas y que de esta manera existían menores episodios de infarto agudo de miocardio a edades tempranas, (34).

Es por esto que la expresión por si sola de IL-1B puede influenciar en el proceso inflamatorio en la pared arterial, generando así placas de aterosclerosis y síndromes coronarios agudos. Por otra parte, los polimorfismos de esta molécula interactúan con la obesidad ya que la obesidad media también la liberación de citocinas inflamatorias contenidos en los compartimentos de tejido adiposo, (35).

Los niveles elevados de las citocinas proinflamatorias circulantes se asocian con la obesidad y mayor riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2, en un estudio se observó que si las citocinas proinflamatorias IL-1B junto con la IL-6 en concentraciones bajas de picogramos por cada mililitro, podrían desencadenar directamente podían generar disfunción de los islotes de Langerhans en el páncreas, así como reducir el almacenamiento de calcio en el retículo endoplásmico, activando las respuestas de estrés, y así deteriorar la secreción de insulina estimulada por glucosa, aumento de muerte celular sobre todo en murinos pre-diabéticos, (37). Además, este mismo estudio encontró que los murinos años previos a desarrollar diabetes mellitus, ya presentaban en el torrente circulatorio valores elevados de IL-1B y de IL-6, lo cual sugiere que se produce inflamación sistémica previo incluso al desarrollo de diabetes mellitus, (37).

De igual manera la interacción de la IL-1B y la familia de transcripción del factor NF-KB están positivamente asociados al riesgo de producir síndromes coronarios agudos, (36). Sin embargo, hay muchos factores de riesgo para desarrollar un síndrome coronario agudo, por lo que estas covariables pueden no causalmente correlacionarse con la exposición a las variables genéticas, (36).

### **Señalización antiinflamatoria**

Todos los tipos de células que están envueltos en la reparación cardiaca son los que también se ven envueltos en la represión y resolución de la reacción inflamatoria postinfarto, sin embargo, no son muy conocidos los mecanismos exactos que se encargan de la inhibición de esta reacción inflamatoria.



Estudios experimentales han demostrado los cambios dinámicos en el fenotipo de los macrófagos en el corazón infartado lo cual sigue la transición de la infiltración temprana con las células proinflamatorias M1 con la predominancia tardía de la reparación de los macrófagos M2; sin embargo, esto no está por completo comprendido, (42).

El tipo de reacción de las moléculas maduras de los monocitos son importantes para modular su fenotipo y la represión de la reacción inflamatoria, esta actividad fagocítica activa varias señales de pro resolución lo cual ayuda en la transición de la inflamación a la reparación, (43). La regulación negativa se activa después de que se eliminen las células muertas, por lo que tanto las moléculas intracelulares como los mediadores solubles se ven implicados en la inhibición de la reacción inflamatoria después de un suceso. La activación del receptor IL-1 kinasa3 IRAK-3, no activa la inflamación, pero funciona como un inhibidor de la señalización innata inmune y como una molécula intracelular para reprimir la inflamación guiada por los macrófagos y fibroblastos, así como la degradación de la matriz posterior al infarto agudo de miocardio, (42).

Esta proteína IRAK-3 está expresada en los fibroblastos y en una parte de los macrófagos que promueve la actividad antiinflamatoria que inhibe la expresión de citocinas, además de la inducción de la señalización intracelular para disminuir la respuesta antiinflamatoria como son el factor de crecimiento tisular beta TGF- $\beta$ , IL-10, mediadores lipídicos antiinflamatorios, (42).

Cuando ocurre la activación de las células mesenquimales, éstas depositan proteínas de la matriz extracelular para preservar la integridad en la estructura del corazón ya infartado, ya que existe un abundante población de fibroblastos intersticiales y perivasculares, estas moléculas tienen la capacidad de transdiferenciarse en miofibroblastos los cuales pueden expresar proteínas contractiles y las cuales son clave para reparar el miocardio infartado. La conversión de estos fibroblastos en miofibroblastos necesita varios factores como son la activación de TGF-  $\beta$  el cual ayuda a la expresión y deposición de proteínas de matriz especializadas como ED-A fibronectina y proteínas de la matriz celular y la eliminación de mediadores proinflammatorios como la IL-  $\beta$ ,

que por si sola puede inhibir la conversión de fibroblastos a miofibroblastos, (44).

La heterogeneidad fisiopatológica de aquellos pacientes con esta patología aguda, tiene importantes implicaciones terapéuticas. Se ha visto que ciertas subpoblaciones de pacientes presentan una acentuada y prolongada señalización pro-inflamatoria posterior a un infarto, lo cual puede estar asociado a una remodelación demorada y disfunción sistólica; por lo que se ha intentado encontrar el beneficio de estos ante una terapia antiinflamatoria dirigida a la cascada de inflamación, (29).

Sin embargo, otros pacientes no llegan a evolucionar en dilatación ventricular significativa posterior al infarto, pero si desarrollan una respuesta hipertrófica y fibrótica marcada, la cual se asocia a disfunción diastólica; siendo este remodelado adverso particularmente común en diabéticos como también podía asociarse a un sistema de TGF- $\beta$  hiperactivo, por lo que es importante poder identificar esos pacientes con distintos componentes fisiopatológicos, (30).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Este protocolo ya fue registrado y aceptado por los Comités del Hospital Juárez de México (HJM), clave HJM 046/22-I. Las alteraciones en los niveles de marcadores de inflamación vascular se han asociado con enfermedades cardiovasculares.

La inflamación vascular, caracterizada por la función endotelial alterada, la infiltración de monocitos circulantes y la proliferación local de macrófagos, y la secreción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias en los vasos enfermos, desempeña un papel central en enfermedades del aparato cardiovascular como el proceso de aterosclerosis, infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular.

La determinación precisa de biomarcadores implicados en el fenómeno de inflamación vascular, como IL-1 $\beta$  y TNF-a, puede proporcionar información sobre el desarrollo de tratamientos eficientes y estrategias de intervención.

A pesar de que el SICA es estudiado por diversos grupos de investigación, no se han determinado biomarcadores preventivos o predictivos en plasma, que sean de rápida detección y que incluso sirvan para monitorear a los pacientes durante su recuperación, y la probabilidad de padecer muerte temprana.

Actualmente existe una variedad de marcadores relacionados con los procesos de inflamación vascular, trombosis, fibrinólisis y angiogénesis que podrían ocuparse como biomarcadores preventivos, diagnósticos o predictivos.

## JUSTIFICACIÓN

El tratamiento principal para el SICA consiste en la revascularización coronaria, dependiendo del momento en el que se presente el paciente a la urgencia cardiovascular se toma la decisión de la realización de uno u otro procedimiento; sin embargo, aun cuando el procedimiento de ICP sea exitoso y se trate la arteria culpable del infarto, existe un porcentaje de pacientes que fallecen.

La respuesta inflamatoria en el SICA está dividida en dos fases, la primera mediada por células de respuesta inmune innata y mediadores inflamatorios, la segunda es la fase de reparación del tejido en donde se han descrito que participan de manera importante mediadores antiinflamatorios, sin embargo, los estudios del tema no son muchos y principalmente realizados en modelos murinos, por lo que es importante caracterizar la dinámica en las concentraciones de marcadores inflamatorios solubles durante las diferentes fases en pacientes con SICA: al momento del diagnóstico, a las 24 horas y al mes del control ya que es cuando la placa de ateroma está en su mayor proceso inflamatorio y antiinflamatorio, teniendo la vulnerabilidad de reinfartarse y fallecer.

Por tal motivo es importante llevar a cabo un protocolo que nos permita detectar y relacionar de manera más fiable el desenlace fatal de fallecimiento cardiovascular asociado a la concentración de marcadores inflamatorios en los pacientes con SICA.

Además, queda poco claro si estos mecanismos inmunitarios son locales o sistémicos, los cambios en la concentración de estos mediadores y el efecto deletéreo que pueden causar al mantenerse elevados en el torrente circulatorio.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Existen cambios en las concentraciones séricas de los marcadores de inflamación TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  en pacientes con Síndrome Isquémico Coronario Agudo?

## **HIPÓTESIS**

Existen cambios en las concentraciones séricas de los marcadores inflamatorios TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  en los pacientes con Síndrome Isquémico Coronario Agudo.

## **OBJETIVO**

- Determinar la concentración de los marcadores de inflamación TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  en los pacientes con diagnóstico de SICA.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Cuantificar los niveles de IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$  en pacientes de recién ingreso con diagnóstico de SICA.
- Cuantificar los niveles de IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$  en pacientes con SICA a las 24 horas post reperfusión.
- Cuantificar los niveles de IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$  en pacientes con SICA al mes post reperfusión.
- Determinar la relación entre la concentración sérica de IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$  y los niveles de glucemia a las 24 horas post infarto.

## **METODOLOGÍA**

### **Diseño de la investigación:**

El estudio propuesto es prospectivo, descriptivo, observacional, analítico y longitudinal.

### **Definición de la población**

Pacientes con SICA dentro de las primeras 12 horas del inicio del dolor, de reciente aparición, sin antecedentes previos de cardiopatía isquémica coronaria, para el estudio de las concentraciones de marcadores inflamatorios en sangre periférica. Las determinaciones en sangre periférica se realizaron al ingreso, 24 horas después de la reperfusión, y a los 30 días después de la reperfusión.

### **Tamaño de la muestra**

El tamaño de la muestra de este estudio se consideró de forma no probabilística a conveniencia, de los pacientes ingresados con diagnóstico de SICA en septiembre y noviembre de 2022.

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes de ambos géneros entre 45 a 75 años con diagnóstico de novo de síndrome isquémico coronario agudo, dentro de las primeras 12 horas de inicio de la sintomatología según criterios de la American Heart Association (AHA) y la Sociedad Europea de Cardiología (ESC).
- Pacientes candidatos a realizar cateterismo cardiaco.
- Pacientes que acepten participar en el estudio al firmar el consentimiento informado.

### **Criterios de no inclusión**

- Pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica crónica.
- Con enfermedad neoplásica.
- Con enfermedad autoinmune o de carácter inflamatorio no relacionado con el infarto.

- Con enfermedad infecto-contagiosa activa.

### Criterios de exclusión

- Muerte durante el ingreso.
- Re-infarto durante el ingreso.
- Inestabilidad clínica o hemodinámica.
- Cirugía de revascularización.
- Revocación del consentimiento informado.
- Problemas técnicos en el procesamiento de la muestra.

### Definición de variables

**Variables Independientes:** Marcadores Inflamatorios en suero: la Interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) y el factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF-a)

Variable	Tipo de Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medición	Unidad de Medición
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	Independiente	Es una molécula de tipo citocina la cual genera una comunicación intercelular, con la acción en los mecanismos de inflamación, pleiotropismo, y con actividad proinflamatoria y anti-inflamatoria	Se obtiene del suero de una muestra de sangre venosa periférica	Valor de corte: 300-600fg/mL	fg/mL
<b>TNF-a</b>	Independiente	Un marcador inflamatorio que se produce cuando hay daño tisular, desarrolla una acción proinflamatoria por sí mismo a través de la regulación de mediadores inflamatorios, promueve la remodelación y la recuperación de varios tejidos	Se obtiene del suero de sangre venosa periférica	Valor de corte: 350-400 fg/mL	fg/mL

## **TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.**

### **Toma y procesamiento de las muestras**

El paciente con sintomatología de SICA ingresa al Servicio de Cardiología, donde por biomarcadores cardíacos y electrocardiograma se confirma el diagnóstico. En pacientes que tengan síntomas clínicos de infarto de miocardio dentro de las primeras doce horas desde que inicia la sintomatología, y con supra desnivel del segmento ST o bloqueo de rama nuevo, o presuntamente nuevo, dependiendo del tratamiento disponible en el momento se realiza cateterismo cardíaco para la realización de intervención coronario percutánea primaria (ICP), o terapia fármaco-invasiva. Mientras que los pacientes con angina inestable o SICA-SEST dependiendo de la gravedad de presentación se pasa a intervención coronaria percutánea en menos de 2 horas, 24 horas o 48 horas. Antes de la realización del procedimiento el médico residente de Urgencias o Cardiología obtendrá el consentimiento informado del paciente. El paciente será transferido a la sala de Hemodinamia, para realizar la terapia de reperfusión elegida.

Una vez realizada la intervención coronaria percutánea se trasladará al paciente a sala para su seguimiento. Dependiendo de la evolución del paciente se le dará el alta hospitalaria. Al día 30, el paciente asistirá a consulta de seguimiento.

Se realizarán tres tomas de 2 – 4 ml de sangre venosa periférica en tubos con EDTA, por el personal capacitado, a los pacientes quienes cuenten con los criterios de inclusión:

- Primera toma se realizará al ingreso del paciente, una vez realizado el diagnóstico.
- Segunda toma se realizará 24 horas después de la reperfusión.
- Tercera toma se realizará a los 30 días después de la reperfusión, durante la consulta de seguimiento del paciente.



## **Procesamiento de la muestra**

La muestra se centrifugará a 600g por 5 minutos a 10°C para obtener el suero, se separará en dos alícuotas que se almacenarán a -70°C para posteriormente cuantificar citocinas y marcadores de inflamación vascular.

## **Determinación de citocinas en suero por citometría de flujo**

Para poder cuantificar las citocinas en el suero de las muestras sanguíneas que se tomen, se utilizará el sistema *Cytometric Bead Array (CBA) Enhanced Sensitivity Flex Set* de BD™ Biosciences para las citocinas IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$ , bajo las indicaciones descritas por el fabricante. Para esto, se colocará en un tubo para citometría un volumen de la suspensión con las perlas de detección de citocinas y el reactivo de detección (que contiene ficoeritrina) más un volumen de la muestra o del estándar. Se mezclará e incubará durante 3 horas en oscuridad a temperatura ambiente; después de este tiempo se procederá al lavado y el contenido de cada tubo será resuspendido en solución de lavado para la adquisición en el citómetro de flujo FACSAria III y su posterior análisis mediante el software FcapArray.

## **ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS**

Se utilizó un paquete estadístico (SPSS) para realizar la estadística descriptiva de las variables: mediana, moda, frecuencias y percentiles. Se realizó la prueba de t de student para comparar variables continuas entre grupos. Se realizó la prueba de Wilcoxon para determinar las diferencias entre las concentraciones de marcadores en suero en los diferentes tiempos. Se analizaron los niveles de citocinas con ANOVA de dos vías, junto con la prueba de rango post-hoc de Tukey para aumentar el número de comparaciones entre los distintos tiempos de toma de citocinas. Además, se realizaron las regresiones líneas simples con la prueba de correlación de Pearson para asociar 2 variables que fueron glicemia capilar a las 24 horas y marcadores inflamatorios. Se consideró con significancia estadística los valores de  $p \leq 0.05$ , con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%)

## **RECURSOS**

En el Hospital Juárez de México, contamos con Servicio de Cardiología, Servicio de Hemodinamia y Laboratorio Clínico, por lo que se cuenta con las políticas, procedimientos y personal capacitado para tratar estos pacientes. Además, el estudio de los procesos inflamatorios en patologías isquémicas es una de las líneas de investigación de la investigadora principal y cuenta con el equipo e infraestructura necesaria para la realización del proyecto.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

El presente trabajo requirió de la toma de dos muestras de 2 – 4mL sangre periférica que se tomaron mientras los pacientes con SICA estén ingresados en el Hospital Juárez de México; y una a los 30 días durante la consulta de seguimiento. La primera muestra se tomó al momento del ingreso del paciente y la segunda muestra 24 horas después de la reperfusión. La toma de dichas muestras de sangre la realizó el personal médico responsable de los pacientes, por punción venosa o a través de catéter central.

Las muestras de sangre se emplearon únicamente para los propósitos de investigación descritos en este protocolo; toda la información sobre los pacientes se manejó de manera confidencial y los resultados obtenidos no afectaron de ninguna manera el tratamiento del paciente, que será responsabilidad del personal médico correspondiente. Antes de realizar la toma de muestras, si el paciente decidió participar en el estudio, firmó una carta de consentimiento informado. Cuando los pacientes no contaron con la posibilidad de firmarlo en el ingreso, sus familiares pudieron hacerlo por ellos.

## **RIESGOS**

Este estudio se encuentra clasificado como de riesgo mínimo debido a que las muestras de sangre venosa fueron tomadas por el personal capacitado. Los riesgos/molestias de la toma de sangre para las muestras del laboratorio son mínimos y no graves. Algunas personas experimentan mareo, pequeños sangrados o molestias menores en el lugar de la punción con la aguja para

sacar la sangre como moretones o dolor. Siempre se utilizó material nuevo, estéril y desechable para la toma de muestras de sangre.

El diseño del estudio lo coloca en la fracción II del artículo 17 que se encuentra en el Reglamento de la Ley General de Salud sobre Investigación para la Salud.

Por lo que, en base a dicho artículo, esta investigación se considera con riesgo mínimo, ya que este es un estudio prospectivo donde se utiliza información obtenida posterior a la realización de exámenes físicos, pruebas diagnósticas, etc.

## **ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD**

Las muestras se procesaron en el Hospital, separando el suero y almacenándolo a -70°C hasta la determinación de las proteínas solubles. Por lo que se utilizaron las medidas de manejo de los residuos peligrosos biológico infecciosos (RPBI) que se utilizan en los centros de salud.

En cuanto al objetivo de esta norma (NOM-087-ECOL-SSA1-2002), lo que se propone es sobre todas las cosas, tener en consideración la protección personal de todas las personas de salud que manejen las muestras y residuos. También se trata de la protección del medio ambiente y de la población que puede tener el peligro de estar en contacto con estos desechos.

### **Proceso de manejo de los RPBI:**

**1er paso:** Identificar los residuos, por lo que debe tener identificación, para luego realizar el envasado y separar lo que son los residuos de lo que se debe realizar de acuerdo al estado físico y al tipo de muestra que sea.

**2do paso:** Envasar todos los residuos que se generen. Por ejemplo:

1. Color Rojo Sólidos no anatómicos
2. Color Rojo Sólidos Patológicos
3. Color Amarillo Sangre líquida y sus derivados

**3er paso:** Tener un centro de almacenamiento, esta zona debe estar con la correcta señalización, así como también todo tipo de contenedor debe tener su identificación.

**4to paso:** Sobre la recolección y el transporte externo. Esta debe realizarse cuando los contenedores estén al 80% de su capacidad.

Y sobre la transportación debe existir una ruta que ya se encuentre preestablecida para poder trasladar los residuos de la manera más segura

**5to paso:** Tratamiento, aquí es importante que las entidades de salud cuenten con tratamiento final de residuos, siendo la mejor manera la que se utiliza una autoclave.

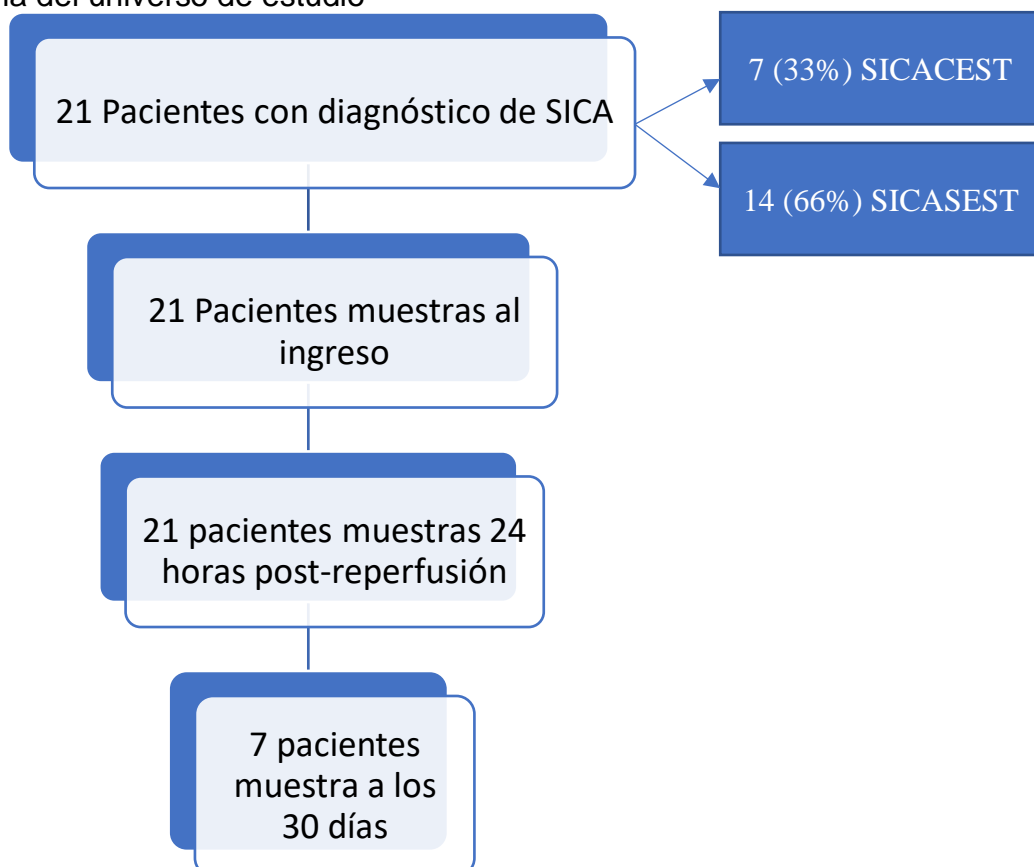
**6to paso:** Por último, en cuanto a la disposición final. Los RPBI que se hayan podido tratar pueden colocarse junto con los contenedores de basura común, mientras que los que no, si se deben colocar en un lugar de recolección especial.

## RESULTADOS

Se analizaron los pacientes que ingresaron al Hospital Juárez de México, entre septiembre y noviembre del 2022, el periodo de muestreo se estableció tan corto debido a que dejó de funcionar la sala de hemodinamia, por lo que se tuvo que detener la recolección de pacientes.

En base a las características dadas por los criterios de inclusión, se obtuvieron un total de 21 pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo, de estos 21 pacientes se obtuvieron las muestras sanguíneas de ingreso y 24 horas después de la reperfusión. A pesar de que se mantuvo contacto con los pacientes, únicamente 7 (33%) asistieron a su consulta de seguimiento a los 30 días.

**Figura1.** Diagrama del universo de estudio



De los 21 pacientes con síndrome isquémico coronario agudo, 7 (33%) presentaron elevación del segmento ST y 14 pacientes (66%) con SICA-SEST.

Se observa tanto en la tabla 1 como en la tabla 2, la distribución por género del universo de estudio fue del 85% (n=18) masculinos y 14% (n=3) femeninos, con edades que oscilaban entre 45 y 80 años con un promedio de  $58 \pm 9$ , los cuales contaban con los siguientes factores de riesgo cardiovasculares: dislipidemia 8 (38%), tabaquismo 14 (66%), hipertensión arterial 15 (71%), diabetes mellitus 10 (47%), los cuales se pueden observar también en la figura 2.

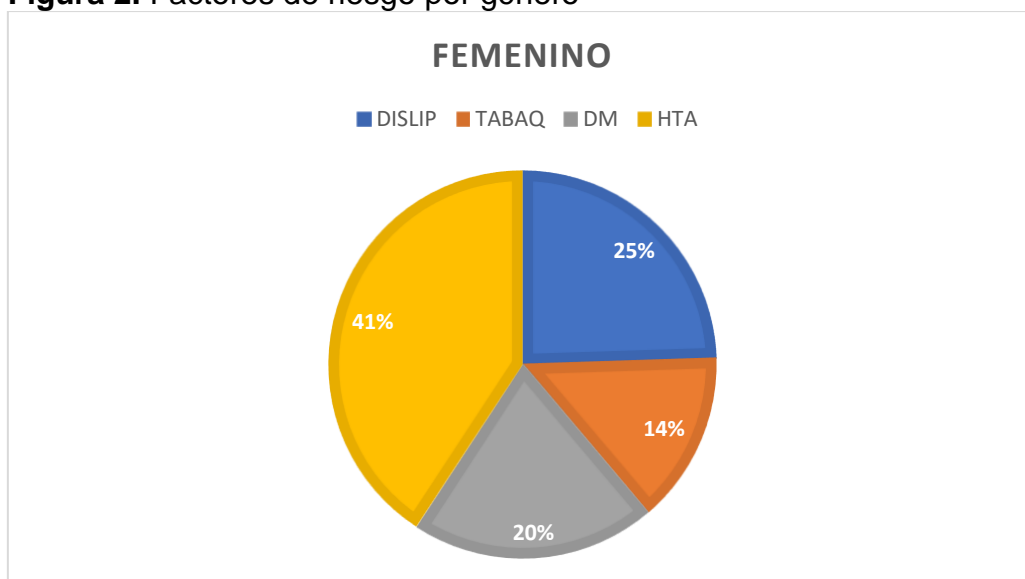
**Tabla 1.** Datos demográficos y factores de riesgo de la población

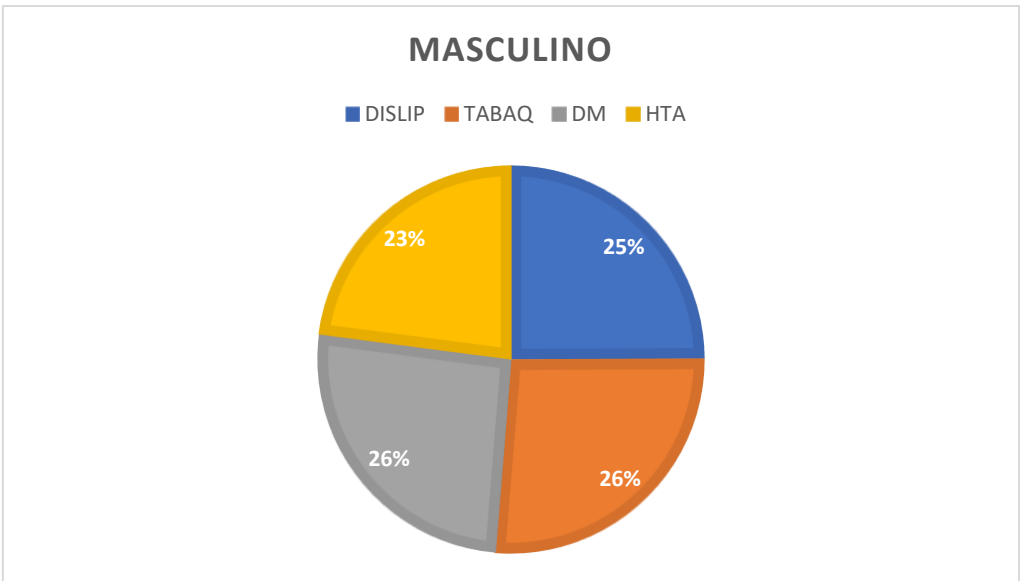
DATOS DEMOGRÁFICOS	N (%)
Género masculino	18 (85%)
Género femenino	3 (14%)
Edad (años) media $\pm$ DE	$58 \pm 9$
SICA-CEST	7 (33%)
SICA-SEST	14 (66%)
HTA	15 (71%)
DM	10 (47%)
Dislipidemia	8 (38%)
Tabaquismo	14 (66%)

**Tabla 2.** Datos Demográficos por género

	FEMENINO							MASCULINO						
	EDAD	SICACEST	SICANEST	DISLIP	TABAQ	DM	HTA	EDAD	SICACEST	SICANEST	DISLIP	TABAQ	DM	HTA
MEDIA / N (%)	$59 \pm 9$ (52-70)		0	1 (12%)	1 (7%)	1 (10%)	3 (20%)	$58 \pm 10$ (45-80)	7 (100%)	11 (78%)	7 (87,5%)	13 (92.8%)	10 (90%)	12 (80%)

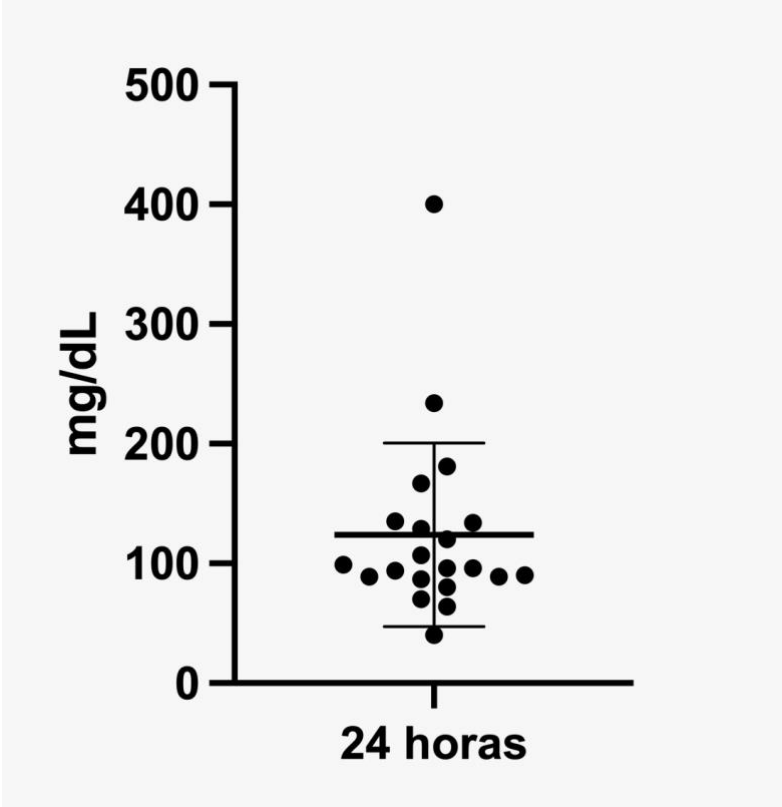
**Figura 2.** Factores de riesgo por género





Sobre los valores de glicemia a las 24 horas de ingreso, tenían valores que oscilaban entre 40 y 400mg/dl, con un promedio de  $123.8 \pm 76$ mg/dl como se indica en la tabla 3 según el género. Y se grafican los niveles en la población en general en la figura 3.

**Figura 3.** Niveles de glicemia de la población a las 24 horas post reperfusión



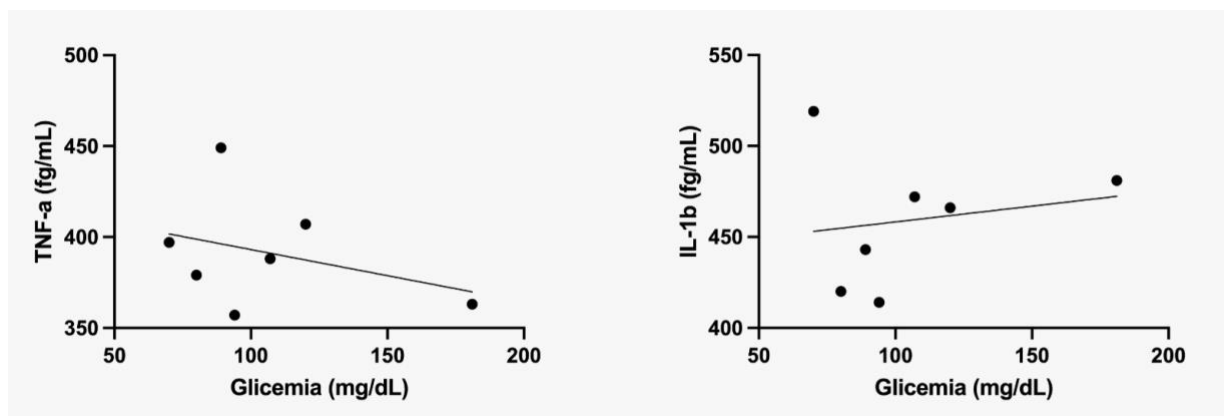
**Tabla 3.** Niveles de glicemia capilar

GLICEMIA	POBLACIÓN	HOMBRES	MUJERES
MÁXIMA	400	400	89
MÍNIMO	40	40	80
PROMEDIO	123	130	85
MEDIANA	96	103	87
DES. ESTANDAR	76	81	4

Por otra parte usando la herramienta estadística de correlación de Pearson-R, se graficó la correlación que se encontró entre los niveles de glicemia sanguínea y el TNF-a y IL-1 $\beta$  en suero a las 24 horas post reperfusión como son los datos que se encuentran reflejados en la figura 4. En relación con IL-1 $\beta$  la r 0.1748, Intervalo de Confianza IC ( -0.6659 a 0.8199), R-cuadrado 0.03056, valor P 0.7078.

Y en cuanto al TNF-a la r -0.3433, Intervalo de Confianza IC (-0.8711 a 0.5526), R-cuadrado 0.1178, valor de P 0.4509.

**Figura 4.** Niveles de glicemia y su correlación con TNF-a y IL-1 $\beta$



Nota. Se utilizó la prueba estadística para regresiones lineales simples con Prueba de Pearson

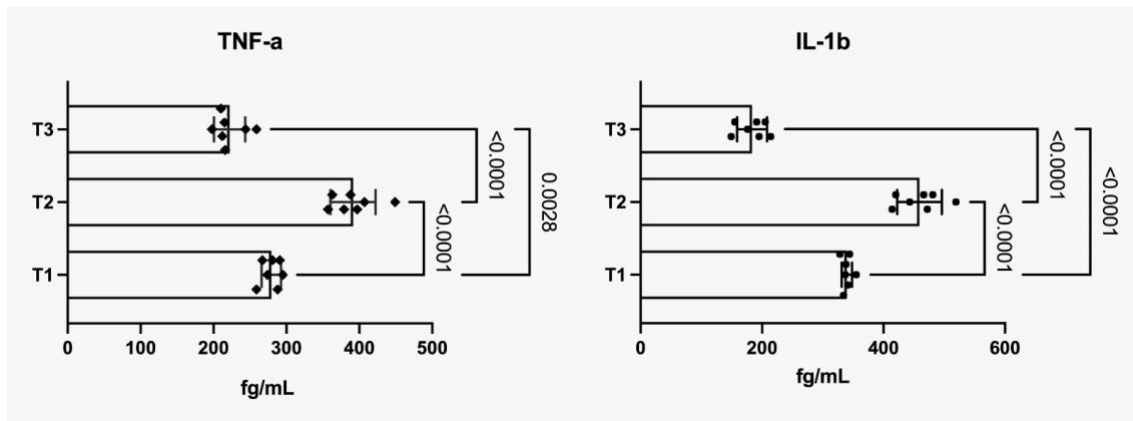
La determinación en suero de citocinas inflamatorias IL-1 $\beta$  y TNF-a únicamente se realizó en los 7 pacientes que concluyeron el seguimiento, como se observa en la tabla 4 y en la figura 5.

**Tabla 4.** Determinación en suero de TNF-a y IL-1 $\beta$



PACIENTE	TNF (fg/mL)			IL-1 $\beta$ (fg/mL)		
	TOMA 1	TOMA 2	TOMA 3	TOMA 1	TOMA 2	TOMA 3
1	291	397	198	334	519	195
2	274	407	216	341	466	214
3	295	379	212	338	420	176
4	288	388	259	344	472	149
5	267	357	210	328	414	155
6	281	363	244	355	481	191
7	259	449	215	337	443	205

**Figura 5.** Concentración en suero de TNF-a y IL-1 $\beta$  en las 3 tomas de los pacientes con SICA, Se muestra los valores de P significativos.



Nota. Se utilizó la prueba estadística de ANOVA de dos vías, y prueba post Hoc de Tukey

## DISCUSIÓN

El proceso inflamatorio en el síndrome coronario agudo, es una entidad que permanentemente se sigue estudiando y analizando las citocinas inflamatorias como dianas terapéuticas por sus efectos pleiotrópicos sobre las respuestas inmunitarias. Por lo que se entiende que al encontrar estas moléculas elevadas a lo largo del tiempo nos podría indicar que siguen activos los sistemas inflamatorios que promueven y avanzan el daño intercelular en los miocardiocitos con injuria y actividad inflamatoria activa.

Se conocía el teorema de la inflamación por parte de los factores de riesgo cardiovasculares y que la unión de estos eran los que provocaban el infarto, si bien esto en parte es cierto, actualmente se conoce que hay mecanismos de respuesta inmunitaria per se que los cardiomiocitos activan cuando presentan injuria para proporcionar un conjunto de vías para que también los factores de riesgo puedan ejercer su patogenicidad a nivel de las células de la pared arterial, (47).

En este estudio prospectivo, de los 21 pacientes que se pudieron recolectar, podemos observar que hay mayor proporción de pacientes masculinos que femeninos, así como el desarrollo de SICA en edades mayores en los pacientes masculinos, y SICACEST solo en los hombres, esto gracias al factor protector relativo que los estrógenos les confieren a las mujeres, (48).

De los 7 (33%) pacientes que presentaron SICACEST, solo a uno de ellos se le tuvo que realizar fibrinólisis con el medicamento activador de plasminógeno (Alteplasa), el cual presentó criterios indirectos de reperfusión para la consiguiente terapia fármaco-invasiva sistemática y los 20 pacientes restantes se les realizó coronariografía diagnóstica y terapéutica.

Además de los 21 pacientes, se observó que 2 de ellos (9%) no presentaron lesiones arteriales epicárdicas significativas, los otros 19 (90%) tuvieron lesiones arteriales, con un promedio de lesiones de  $\pm 2$ , siendo la arteria descendente anterior la que con mayor frecuencia se observó afectada. Por

otro lado 1 paciente curso con reestenosis intrastent, 1 con puente muscular, 1 con flujo lento pancoronario y otro presentó ectasia coronaria.

Los factores de riesgo cardiovasculares predominantes que se observaron en los 21 pacientes fueron hipertensión arterial en 15 (71%) y el tabaquismo 14 (66%), seguido de la diabetes mellitus 10 (47%) y dislipidemia en 8 (38%), esto tiene relación con los diferentes estudios que se han realizado como es el INTERHEART (47), en el cual se observó que aquellos factores cardiovasculares de riesgo clásicos se asocian estadísticamente a padecer infarto agudo de miocardio, siendo la hipertensión arterial, el uso de tabaco, el mal control de los lípidos sanguíneos y así también la obesidad abdominal los cuales tuvieron una alta asociación de sufrir infarto agudo de miocardio; también se observó que el consumo de manera regular de alcohol, consumo de comida rica en verduras y la realización de actividad física, tuvieron una asociación menor de presentar infarto agudo de miocardio, (47).

Particularmente, de todos los factores de riesgo que se han determinado, son el tabaquismo, dislipidemia, hipertensión arterial así como la diabetes mellitus, los que se encontraron en mayor asociación de padecer infarto agudo de miocardio en pacientes jóvenes; sin embargo ésta asociación no se observó en los pacientes estudiados ya que predominantemente se observó que aquellos pacientes de menor edad no tenían la asociación de todos los factores de riesgo, pero si más de uno, (49).

Por otra parte se realizó un análisis de los niveles de glicemia sanguínea y su asociación con el síndrome coronario agudo; si bien de los 21 pacientes el promedio de glicemia fue de  $123\text{mg/dl} \pm 76$ , se observó que los 7 pacientes que debutaron con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST, entendiéndose por esto un peor escenario, presentaron los valores glicémicos más alterados, incluso presentando  $400\text{mg/dl}$  a las 24 horas; la variabilidad de los niveles de glicemia se correlaciona con la disfunción del endotelio, estado inflamatorio y estrés oxidativo los cuales son factores que de por sí alteran el endotelio y provocan daño a nivel vascular; por lo tanto el tener niveles de glicemia más altos en el contexto de estos pacientes induce a mayor estrés oxidativo predisponiendo así a que el daño vascular sea más severo (49), sin

embargo, no se tienen aún valores estandar de los niveles de glicemia que se deban de objetivar en el infarto agudo de miocardio, mas que los rangos de valores de control glicemico para paciente critico los cuales son entre 110 y 126mg/dl, teniendo en consideración que a cada paciente se lo debe individualizar asi como mejorar su alimentacion y control de carbohidratos cuando se encuentran hospitalizados; es conocido de que a mayor variabilidad glicemia mayor mortalidad se observa en los pacientes, (50).

También se analizó la relación de los niveles de glicemia a las 24 horas y los niveles de inflamación medidos mediante las moleculas de IL-1 $\beta$  y TNF-a; de los 7 pacientes a los que pudimos realizar la determinación de los mismos, no se encontró una correlación clinica directa entre aquellos que tenian aumento de los valores de inflamación y los niveles de glicemia (figura 4). Ya que 2 pacientes tuvieron valores de TNF-a mayores del rango máximo es decir 1 de 407 Fg/mL y otro de 449 fg/mL, con niveles de glicemia de 120mg/dl y 89mg/dl respectivamente; mientras que solo 1 paciente del grupo de IL-1 $\beta$  presentó 519fg/mL el cual se acerca al corte máximo superior sin superarlo y con niveles de glicemia normales 70mg/dl; mientras que en el paciente que si tuvo alterado su glicemia con 181mg/dl tanto el TNF-a y la IL-1 $\beta$  se encontraron en niveles esperados y dentro del rango minimo y máximo a las 24 horas, por lo tanto no existe una correlación directa entre la variabilidad glicemica y el estado inflamatorio en el paciente lo que indica una respuesta inmunitaria activa independiente ante la injuria miocardica.

En cuanto a los marcadores inflamatorios detectados en suero, los 7 pacientes que analizamos tuvieron al momento de ser diagnosticados con infarto agudo de miocardio valores menores al mínimo de referencia de TNF-a, a diferencia de lo que se detectó en la IL-1 $\beta$ , los cuales desde el inicio del padecimiento presentaron rangos por encima del valor mínimo de referencia. Proponiendo asi que la IL-1 $\beta$  se encontraba previamente elevada o que a su vez inmediatamente del inicio del padecimiento se activaron.

Estos marcadores a las 24 horas post-reperfusión coronaria tuvieron un comportamiento similar entre ambas; ya que las concentraciones de TNF-a y las de IL-1 $\beta$  mostraron un incremento significativo. Siendo este su pico máximo

de elevación en relación con los niveles detectados tanto al ingreso así como a los 30 días de su diagnóstico.

Esto probablemente relacionado al ya conocido fenómeno de lavado enzimático que se da cuando la reperfusión coronaria es exitosa sea tanto por fibrinólisis o intervención coronaria percutánea; con la diferencia que las enzimas que se toman en consideración para analizar este resultado de reperfusión exitosa indirecto por el médico cardiólogo son los biomarcadores de tipo troponinas o creatin cinasa MB, mas no las moléculas analizadas (52).

Si bien ambas moléculas disminuyeron progresivamente a los 30 días en todos los pacientes, fueron justamente las moléculas de TNF- $\alpha$  las que menos bajaron en relación con las de IL-1 $\beta$ , a diferencia de como se presentaron al inicio, con un comportamiento variable entre uno u otro paciente (Figura 5). Es por esto que en estudios posteriores se propone darle seguimiento a aquellos pacientes que mantienen niveles elevados parecidos al ingreso de TNF- $\alpha$  y de IL-1 $\beta$ , ya que probablemente podrían presentar un evento isquémico posterior al mantenerse activos en la circulación sanguínea.

## CONCLUSIÓN

- La determinación de marcadores de inflamación (TNF-a e IL-1 $\beta$ ) en la población de estudio mostró variaciones significativas en las concentraciones en los diferentes tiempos evolutivos del SICA.
- La determinación de los marcadores de inflamación (TNF-a e IL-1 $\beta$ ) en la población de estudio al ingreso de su padecimiento fue menor del rango mínimo esperado para el TNF-a situación que difiere en los niveles de IL-1 $\beta$ .
- La determinación de los marcadores de inflamación (TNF-a e IL-1 $\beta$ ) en la población de estudio a las 24 horas post reperfusión de su padecimiento, mostró un incremento significativo de sus valores lo cual podría relacionarse con los valores de lavado enzimático que se observan en los biomarcadores en el escenario de reperfusión exitosa.
- La determinación de los marcadores de inflamación (TNF-a e IL-1 $\beta$ ) en la población de estudio a los 30 días de su padecimiento, tuvieron una disminución significativa en la concentración de los mismos, más, sin embargo, en algunos pacientes no se encontraron valores menores a los determinados al ingreso.
- No se encontró correlación entre los niveles de glucemia sanguínea y las determinaciones de los marcadores inflamatorias a las 24 horas post reperfusión coronaria.

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Geografía, I.N.d.E.y.** Principales causas de mortalidad por residencia habitual, grupos de edad y sexo del fallecido. 2014; . [En línea] 2014. <http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/registros/vitales/mortalidad/tabulados/PC.asp?t=14&c=11817>.
2. *Riesgo cardiovascular: evaluación del tabaquismo y revisión en atención primaria del tratamiento y orientación sanitaria. Estudio RETRATOS.* **Jaime Fernandez de Bobadilla, Veronica Sanz de Burgoa, Patricio Garrido Morales, Esteban López de Sá.** 11, La Paz, Madrid España : ELSEVIER, 2021, Vol. 43.
3. *Energy and nutrient intake in Mexican children 1 yo 4 years old: results from Mexican National Health and Nutrition Survey .* **Mundo Rosas V., Rodrigues Ramirez S., T. Shamah levy.** s530-s539, s.l. : Salud Publica de Mexico , 2006, Vol. 51.
4. *Prevalencia e interrelación de enfermedades crónicas no transmisibles y factores de riesgo cardiovascular en México: Resultados finales de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000.* **Velazquez Monroy O., et al.** 62-77, s.l. : Archivos de Cardiología de México, 2003, Vol. 73.
5. *Diabetes and cardiovascular disease: a statement of healthcare professionals from the American Heart Association.* **Grundy SM, Benjamin IJ, Brukle GL, et al.** 1134, s.l. : Circulation, 1999, Vol. 100.
6. *Consenso ESC 2018 sobre la cuarta definición universal del infarto.* **Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert, Allan S. Jaffe, Bernard R. Chaitman, Jeroen J. Bax , David A. Morrow , Harvey D. White.** 1-27, s.l. : Revista Española de Cardiología, 2019, Vol. 72.
7. *Cardiología.* **Boo, Fernando Guadalajara.** México : Mendez Editores, 2018, Vol. octavo.
8. *Guía ESC 2017 sobre el tratamiento del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación del segmento ST.* **Borja Ibáñez, Stefan James , Stefan Agewall, Manuel J. Antunes, Chiara Bucciarelli-Ducci, Héctor Bueno, Alida L.P. Caforio, Filippo Crea, John A. Goudevenos, Sigrun Halvorsen, Gerhard Hindricks, Adnan Kastrati, Mattie J. Lenzen, Eva Prescott, Marco Roffi.** 12, s.l. : Revista Española de Cardiología, 2017, Vol. 70.
9. *The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodelling.* **Frangogiannis, Nikolaos G.** New York : Nature Reviews, Macmillan Publishers Limited, 2014, Vol. 11.
10. *Targeting inflammatory pathways in myocardial infarction.* **Panagiota Christia 1, Nikolaos G Frangogiannis.** s.l. : European Journal of Clinical Investigation, 27 de May 2013.
11. *Marcadores biológicos de necrosis miocárdica.* **Miguel Santaló Bela, Josep Guindo Soldevilab, Jordi Ordóñez Llanosc.** 7, Barcelona, España : Revista Española de Cardiología, 2003, Vol. 56.
12. *El sistema inmunitario y la remodelación del corazón infartado: conocimientos biológicos celulares y oportunidades terapéuticas.* **Frangogiannis, Nikolaos G.** 185-195, s.l. : J Cardiovascular Pharmacology, 2014, Vol. 63.
13. *La base biológica para la reparación cardíaca después del infarto de miocardio: de la inflamación a la fibrosis.* **Sumanth D. Prabhu, Nikolaos G. Frangogiannis.** 91-112, s.l. : Circo Res., 24 de Junio del 2016, Vol. 119.

14. *El sistema inmunológico y la reparación cardiaca.* **NG, Frangogiannis.** 88-111, s.l. : Pharmacol Res., 2008 Agosto, Vol. 58.
15. *Remodelación posterior al infarto: contribución de la cicatrización de heridas y la inflamación.* **Frantz S, Bauersachs J, Ertl G.** 474- 481, s.l. : Cardiovascular Res, 15 de Febrero del 2009, Vol. 81.
16. *Deficiency of IL-12p35 improves cardiac repair after myocardial infarction by promoting angiogenesis.* **Kan, X, et al.** 249-59, s.l. : Cardiovasc Res, 2016, Vol. 109.
17. *Changes in serum interleukin-8 and interleukin-12 levels in patients with ischemic heart disease in a Chinese population.* **Zhou, RH, et al.** 6, s.l. : Circulation, 2011, Vol. 123.
18. *The innate immune response in reperfused myocardium.* . **Timmers, L. et al.** 276-283, s.l. : Cardiovascular response, 2012, Vol. 94.
19. *High-mobility group box 1 protein (HMGB1): nuclear weapon in the immune arsenal.* **Lotze, M.T, K.J, et al.** 331-42, s.l. : Nat Rev Immunol, 2005, Vol. 5.
20. *Macrophage myeloperoxidase regulation by granulocyte macrophage colony-stimulating factor in human atherosclerosis and implications in acute coronary syndromes.* **Sugiyama, S., et al.** 24-35, s.l. : J Mol Cell Cardiol, 2013, Vol. 62.
21. *Interleucina-6: Bases para comprender su utilidad como objetivo terapéutico.* **Publio Giovanni Saavedra Ramirez, Gloria Maria Vasquez Duque, Luis Alonso Gonzalez Naranjo.** 157-166, Medellin, Colombia : Scielo, 2011, Vol. 24.
22. *Interleucina 6 y proteína C reactiva ultrasensible para la predicción de la evolución clínica en síndromes coronarios agudas sin elevación del segmento ST.* **Angel Lopez Cuenca, Sergio Manzano Fernandez, Gregory Y.H Lip, Teresa Casas, Marianela Sanchez Martienz, Alicia Mateo Martinez, Patricio Perez Berbel, Javier Martínez, Diana Hernandez Romero, Ana I. Romero Anierte, Mariano Valdés, Francisco Marín.** 3, Murcia, España : Revista Española de Cardiología, 2012, Vol. 66.
23. *Neutrophils orchestrate post-myocardial infarction healing by polarizing macrophages towards a reparative phenotype.* . **Horckmas, M., et al.** 187, s.l. : European Heart Journal, 2017, Vol. 38.
24. *Regulating repair: regulatory T cells in myocardial infarction.* **Nahrendorf, M., and F.K Swirski.** 7-9, s.l. : Revista Circulation, 2017, Vol. 115.
25. *Foxp3+, CD4+ Tcells improve healing after myocardial infarction by modulating monocyte/ macrophage differentiation.* **Weirather, J., et al.** 55-67, s.l. : Revista Circulation, 2014, Vol. 115.
26. *Interleukin-13 modulates collagen homeostasis in human skin and keloid fibroblasts.* **Oriente, A., et al.** 988-94, s.l. : J Pharmacol Exp Ther, 2000, Vol. 3.
27. *The immune system and cardiac repair.* **1, Nikolaos G Frangogiannis.** 2, s.l. : Elsevier, Agosto 2008, Vol. 58.
28. *Endogenous tumor necrosis factor protects the adult cardiac myocyte against ischemic-induced apoptosis in a murine model of acute myocardial infarction.* **Kurrelmeyer KM, Michael LH, Baumgarten G, Taffet GE, Peschon JJ, Sivasubramanian N, Entman ML, Mann DL.** 5456-5461, s.l. : Proc Natl Acad Sci, USA 2000, Vol. 97.
29. *Divergent tumor necrosis factor receptor-related remodeling responses in heart failure: role of nuclear factor-kappaB and inflammatory activation.* **Hamid T, Gu Y, Ortines RV, Bhattacharya C, Wang G, Xuan YT, Prabhu SD.** 1386-1397, s.l. : Circulation, marzo 2009, Vol. 119; 119.
30. *Neutrophils orchestrate post-myocardial infarction healing by polarizing macrophages towards a reparative phenotype.* **Horckmans, M., et al.** 187-197, s.l. : European Heart Journal, 2017, Vol. 38 (3).



31. *Role of cytokines in myocardial ischemia and reperfusion.* **Sharma, H.S. and D.K. Das.** 175-83, s.l. : Mediators inflammation, 1997, Vol. 6 (3).
32. *Inflammasome activation of cardiac fibroblasts is essential for myocardial ischemia/reperfusion injury.* **Kawaguchi, M., et al.**, s.l. : Circulation, 2011.
33. *The immune system and cardiac repair.* **Frangogiannis, N. G.** 88-111, s.l. : Pharmacology Response, 2008, Vol. 58.
34. *CD44 is critically involved in infarct healing by regulating the inflammatory and fibrotic response.* **Huebener, P. et al.** 2625-2633, s.l. : Journal Immunology, 2008, Vol. 180.
35. *Alarmins and immunity.* **De Yang, Zhen Han, Joost J. Oppenheim.** 41-56, USA : Immunological reviewa, 2017, Vol. 280.
36. —. **De Yang, Zhen Han, Joost J. Oppenheim.** 41-56, USA : Immunology Reviews, 13 octubre 2017, Vol. 280.
37. *Single Nucleotide Polymorphisms in IL1B and the Risk of Acute Coronary Syndrome: A Danish Case-Cohort Study.* **Jakob Gerhard Stegger1\*, Erik Berg Schmidt1, Anne Tjønneland2, Tine Iskov Kopp3, Thorkild I. A. Sørensen4, Ulla Vogel5., Kim Overvad.** 6, Dinamarca : PlosOne, 2012, Vol. 7.
38. *Polymorphisms of the interleukin-1beta gene affect the risk of myocardial infarction and ischemic stroke at young age and the response of mononuclear cells to stimulation in vitro.* **Iacoviello L, Di Castelnuovo A, Gattone M, Pezzini A, Assanelli D, et al.** 222-227, s.l. : Atherosclerosis thrombosis vascular biologic, 2005, Vol. 25.
39. *Adipose tissue as an endocrine organ.* **Kershaw EE, Flier JS.** 2548-2556, s.l. : Journal of Clinical Endocrinology Metabolic, 2004, Vol. 89.
40. *Los niveles circulantes de IL-1B+IL-6 provocan estrés y disfunción del RE en islotes de ratones macho prediabéticos.* **Cristina M O'Neill 1, Cristina Lu , kathryn I corbin , Poonam R. Sharma , Stacey B. Dula , Jeffrey D. Carter , James W. Ramón , Wenjun Xin , Jae K Lee , Craig S. Nunemaker.** 3077-88, s.l. : Endocrinología, septiembre 2013, Vol. 154.
41. *The NFKB1 ATG ins/del polymorphism and risk of coronary heart disease in three independent populations.* **Vogel U, Jensen MK, Due KM, Rimm EB, Wallin H, et al.** s.l. : Atherosclerosis, 2011.
42. *Enhanced efferocytosis of apoptotic cardiomyocytes through myeloepithelial-reproductive tyrosine kinase links acute inflammation resolution to cardiac repair after infarction.* **Wan, E. et al.** 1004-1012, s.l. : Circulation, 2013, Vol. 113.
43. *Monocyte and macrophage heterogeneity in the heart.* **Nahrendorf, M. & Swirski, F. K.** 1624-1633, s.l. : Circulation, 2013, Vol. 112.
44. *Matricellular proteins in cardiac adaptation and disease.* **Frangogiannis, N. G.** 635-688, s.l. : Physiology Review, 2012, Vol. 92.
45. *La remodelación de la red de fagocitos mononucleares subyace a la inflamación crónica y la progresión de la enfermedad en la insuficiencia cardíaca: importancia crítica del eje cardioesplénico.* **Ismahil MA, Hamid T, Bansal SS, Patel B, Kingery JR, Prabhu SD.** 266-82, s.l. : Circulation, 2014, Vol. 114.
46. *La inflamación como diana terapéutica en el infarto de miocardio: aprender de los fracasos pasados para afrontar los retos del futuro.* **Saxena A, Russo I, Frangogiannis NG.** 152-66, s.l. : Transl Res, 2016, Vol. 167.
47. *Targeting Inflammatory Pathways in Cardiovascular Disease: The Inflammasome, Interleukin-1, Interleukin-6 and Beyond.* **Libby, Peter.** 951, s.l. : CELLS, 20 Abril 2021, Vol. 10.
48. *Gender and coronary disease.* **Fiebach, N H.** 132-4, s.l. : Journal of General Internal Medicine , 28 Febrero 2002, Vol. 12.

49. *Efecto de los factores de riesgo potencialmente modificables asociados con el infarto de miocardio en 52 países (estudio INTERHEART): estudio de casos y controles.* **al., Yusuf S. Hawken S. Ounpuu S. et.** 937-952, s.l. : LANCET, 2004, Vol. 364.
50. *Efectos globales y regionales de los factores de riesgo potencialmente modificables asociados con el accidente cerebrovascular agudo en 32 países (INTERSTROKE): un estudio de casos y controles.* **al., O'Donnell MJ Mentón SL Rangarajan S. et.** 761-775, s.l. : LANCET, 2016, Vol. 388.
51. *La asociación entre la variabilidad glucémica y el infarto de miocardio: revisión y metanálisis de estudios prospectivos y ensayos aleatorizados .* **Mirghani, Zinab Alatawi 1 y Hyder.** s.l. : Cureus, noviembre 2020, Vol. 12.
52. *Tight glycemic control in critical care--the leading role of insulin sensitivity and patient variability: a review and model-based analysis.* **J Geoffrey Chase 1, Aaron J Le Compte, Fatanah Suhaimi, Geoffrey M Shaw, Adrienne Lynn, Jessica Lin, Christopher G Pretty, Normy Razak, Jacquelyn D Parente, Christopher E Hann, Jean-Charles Preiser, Thomas Desai.** 156-71, s.l. : ELSEVIER, 9 Diciembre del 2010, Vol. 102.
53. *Métodos no invasivos de valorar la reperfusión en el infarto agudo de miocardio: enzimas y gammagrafía cardíaca con MIBI-SPECT.* **uan José Araiz Burdioa, Gonzalo Rodrigo Tralleroa, José Luis Calderero Abada, Antonio Millastre Benitoa, Emilia Civeira Murilloa, Miguel Ángel Suárez Pinillaa.** 9, Zaragoza : Revista Española de Cardiología, Septiembre 1998, Vol. 51. 740-749.
54. *Antibody against interleukin-6 receptor attenuates left ventricular remodeling after myocardial infarction in mice.* **Kobara M, Noda K, Kitamura M, Okamoto A, Shiraishi T, Toba H, Matsubara H, Nakata T.** 424-430, s.l. : Cardiovasc Res., 2010 Agosto, Vol. 87.