

11205 12
21



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Posgrado

Hospital de Cardiología

Centro Médico Nacional Siglo XXI

I. M. S. S.

HIERRO E INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO:

Determinación de los niveles séricos de
Transferrina en el evento isquémico agudo

TESIS DE POSGRADO

Que para obtener el Título en la Especialidad en

C A R D I O L O G I A

P r e s e n t a:

DR. GUSTAVO FRANCISCO MENDEZ MACHADO

TUTORES:

DR. DAVID SKROMNE KADLUBIK

DR. RODOLFO CASTAÑO GUERRA



IMSS

México, D. F.

19967

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**TESIS RECEPCIONAL PARA OBTENER EL
TITULO DE LA ESPECIALIDAD DE
CARDIOLOGIA**

**HIERRO E INFARTO AGUDO DEL
MIOCARDIO:**

**Determinación de los niveles séricos de
Transferrina en el evento isquémico agudo.**

**AUTOR: DR. GUSTAVO FRANCISCO MENDEZ
MACHADO.**

**TUTORES: DR. DAVID SKROMNE KADLUBIK.
DR. RODOLFO CASTAÑO GUERRA.**

Morales

DR RUBEN ARGÜERO SANCHEZ
Director del Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional Siglo XXI



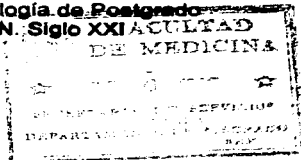
DRCP. DE CARDIOLOGIA
C.M.N. SIGLO XXI
DIV. DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACION.

ES

DR. ARMANDO MANSILLA OLIVARES
Jefe de la División de Enseñanza e Investigación
Hospital de Cardiología C.M.N. Siglo XXI

Morales

DR. DAVID SKROMNE KADLUBIK
Profesor Titular del Curso de Cardiología de Postgrado
Hospital de Cardiología C.M.N. Siglo XXI



ES

DR. RODOLFO CASTAÑO GUERRA
Jefe de Hospitalización Adultos 5to piso
Tutor.

DEDICATORIAS

A DIOS:

Por permitirme vivir y luchar, para el beneficio de mis seres amados.

A JOSE LUIS, ROSARIO Y MONICA:

Mi impulso vital, cuyo inmensurable apoyo siempre necesitare.

A HAYDEA:

Por su comprensión, y con quién espero compartir mi proyecto de amor y felicidad.

AL DR. DAVID SKROMNE:

Maestro, quien me ha enseñado que no existe visicitud infranqueable en esta vida.

AL DR. ARMANDO MANSILLA:

Maestro, y guía en el apasionado arte de ser un mejor ser humano.

AL DR. RODOLFO CASTAÑO:

Maestro, cuyo apoyo y orientación han sido determinantes en mi desarrollo profesional.

AL DR. MANUEL MUÑOZ:

En quien encuentre no solo a un compañero, sino a un Amigo.

AL DR. ANTONIO BARBA G.:

Amigo, por la homeostasis lograda durante esta fase de desarrollo profesional.

A LA Q.F.B. NATIVIDAD GARCIA:

Cuya valiosa participación en este proyecto lo convirtió en viable.

A LOS PACIENTES:

Motivo constante de superación y preparación profesional-ética.

I N D I C E

Presentación

Dedicatorias

Antecedentes Científicos

1

Material y Métodos

4

Resultados

6

Cuadro I

7

Cuadro II

8

Discusión y Conclusiones

9

Bibliografía

11

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

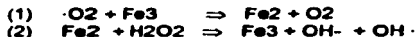
Las enfermedades del corazón en nuestro medio, representan un importante problema de salud, debido a su alta frecuencia; sólo en 1992, fueron atribuibles a enfermedad Cardiovascular 61,645 defunciones, con una tasa que alcanzó una proporción de 71:100,000. Entre ellas el Infarto agudo del Miocardio representó una mayor proporción, considerándose una entidad clínica que está apareciendo cada vez con mayor frecuencia en etapas más tempranas de la vida, cuando el individuo se encuentra en una fase de alta productividad (1).

En el fenómeno isquemia reperfusión, dentro del Infarto agudo del miocardio, el hierro cuenta con la participación en la génesis de radicales libres. Un radical libre se define como Molécula o fragmento de moléculas con electrones no apareados en su órbita interna, capaces de interacciones químicas irreversibles con las proteínas y lípidos con el subsecuente daño estructural(2,3).

Los radicales libres han sido demostrados experimentalmente en el tejido postisquémico cardíaco con técnicas de resonancia-giro-electrones. Los radicales superóxido y peróxido de hidrógeno, los cuales se forman durante la isquemia-reperfusión, son menos tóxicos para el tejido miocárdico en la ausencia de un metal de transición. Su reactividad es baja, y pueden ser fácilmente convertidos por la superóxido dismutasa, catalasa y glutatión-peroxidasa. En presencia de cantidades catalíticas de metales de transición como el Hierro, sin embargo, superóxido y peróxido de hidrógeno pueden ser transformados a radicales libres altamente reactivos, OH (reacción de Haber-Weiss).



Esta reacción es lenta pero se acelera con el Hierro en una ecuación de 2 pasos:(reacción de Fenton) (4-6)



Estas reacciones bioquímicas establecen la relación entre el Hierro y los radicales libres; mediadas por la liberación de Hierro de la transferrina durante la hipoxia, así como de la hemoglobina durante la extravasación eritrocítica inflamatoria y el almacenaje de hierro móvil intracelular (7). Los niveles séricos normales de Transferrina son de 230 a 370 mg/dl (8).

El hierro unido a la transferrina, en sus sitios activos, es inactivo, o debilmente activo, en la producción de peroxidación de lípidos y formación de radicales hidroxilo a un pH de 7.4. Una vez que el pH cae por debajo de 6, el hierro fácilmente se separa de la transferrina. Cuantificaciones directas muestran un pH menor de 6 en el microambiente de los fagocitos. Los tejidos hipoxicos y el músculo en ejercicio pueden reflejar este grado de acidosis (9).

De tal forma que no es el hierro unido a las proteínas, el que acelera la reacción de radicales, pero sí el hierro liberado de éstas proteínas a un bajo pH (transferrina), y después del daño de peróxidos (ferritina, hemoglobina, mioglobina, y algunas proteínas sulfuradas). De esta manera, asegurando la ausencia de hierro de bajo peso molecular del plasma humano a un pH fisiológico, el exceso de transferrina plasmática puede ser no sólo un mecanismo antibacteriano, sino también un mecanismo antioxidante (9).

El daño miocárdico por radicales libres se establece por la activación del sistema de complemento, la génesis de péptidos quimiotácticos, migración y activación de polimorfonucleáres, cambios en los lípidos y la membrana celular por oxiradicales, implicados en la isquemia miocárdica y aterogénesis (2,7).

La demostración en estudios experimentales que la carga de hierro favorece mayor daño en el evento isquemia-reperusión miocárdica, y que la utilización de Deferroxamina, quelante del hierro, favorece una mayor recuperación de la función miocárdica y metabolismo energético, así como ejerce un efecto protector sobre el daño por reperusión, establecen la interacción del Hierro con la formación de radicales libres y daño tisular secundario (5-12).

Los objetivos del presente estudio son determinar los valores séricos de transferrina en pacientes con Infarto agudo del miocardio y correlacionarlos con la evolución clínica de los pacientes a corto plazo.

MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron a pacientes atendidos en el servicio de Urgencias del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional siglo XXI con el diagnóstico de Infarto agudo del miocardio, cumpliendo los siguientes criterios de Inclusión: Uno u otro sexo, edad menor de 75 años, con criterios clínicos, electrocardiográficos y enzimáticos de Infarto agudo del miocardio y con evolución clínica menor de 6 hrs. No se incluyeron pacientes con ingesta de suplementos de hierro y con antecedentes de sangrado de tubo digestivo en las últimas 6 semanas, así como la presencia de embarazo o puerperio, presencia de una enfermedad terminal crónica (Cáncer, insuficiencia renal, hepática, S.I.D.A.) y hemorragia activa en cualquier sitio. Se excluyeron a los pacientes con síndrome anémico y con complicaciones no inherentes a la patología cardiovascular (infección respiratoria, complicaciones secundarias a tratamiento trombolítico o angioplastia).

Una vez ingresado el paciente al estudio, previa firma de consentimiento, se tomó una muestra de 4 cc de sangre en tubo seco sin anticoagulante. Esta muestra se sometió a centrifugación por 10 minutos para la obtención del plasma, en el cual se efectuó la medición de Transferrina, mediante la técnica descrita de Nefelometría Laser (Behring), que consiste en la cuantificación, mediante difusión luminosa, de las proteínas humanas con anticuerpos específicos en plasma humano conservado entre 2 y 8 °C durante un máximo de 8 días (13).

El seguimiento de los pacientes se realizó mediante el llenado de una hoja especial que incluyó: La determinación de los factores de riesgo cardiovascular implicados, la terapéutica implementada en el tratamiento del Infarto del miocardio, ya sea con trombólisis sistémica o intracoronaria, y/o angioplastia coronaria transluminal percutánea.

De la misma forma se estratificó el riesgo a corto plazo con la clasificación de Killip Kimball y/o Forrester, con el análisis de los estudios no invasivos e invasivos, para determinar la funcionalidad miocárdica, el grado y severidad de la enfermedad arterial coronaria, con el establecimiento de viabilidad miocárdica e isquemia residual. Estableciendo por último los eventos de muerte o recuperación de los pacientes a un plazo de 28 días.

El análisis estadístico se realizó mediante la determinación de medidas de tendencia central y dispersión.

RESULTADOS

El estudio se efectuó en el periodo comprendido de Marzo a Septiembre de 1996 incluyéndose a 12 pacientes, de los cuales 9 fueron del sexo masculino (75%) y 3 fueron del sexo femenino (25%); con un promedio de edad de 62 años (rango de 47 a 74 años). De los factores de riesgo cardiovascular el tabaquismo estuvo presente en el 58%, la Diabetes mellitus en 67% y la Hipertensión arterial en el 50% de los pacientes (cuadro I).

El infarto del miocárdio de localización posteroinferior se presentó en el 75% de los casos, mientras que en el 25% fue de localización anterior. La extensión eléctrica al ventrículo derecho fue observada en el 55% de los infartos de localización posteroinferior. El tratamiento implementado consistió en trombolisis sistémica en el 75% de los casos y la angioplastia coronaria transluminal percutánea, en el 25% de los pacientes (cuadro I).

El promedio de fracción de expulsión de los pacientes fue de 48%, así como el 58% se presentó en Killip Kimball II. Los niveles de transferrina sérica fueron en promedio de 246.1 mg/dl con un rango de 81.8 mg/dl a 383.2 mg/dl, siendo menores a 230 mg/dl (límite inferior) en el 25% de los casos. La mortalidad global fue del 16 % (2 enfermos) correlacionándose con un nivel inferior de transferrina en el caso.(Cuadro II)

PACIENTES	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Edad	47	67	60	64	64	72	64	68	47	58	74	54
Sexo	m	f	f	m	f	m	m	m	m	m	m	m
Tabaquismo
Alcoholismo		.			.							.
HAS	
D.M. II	
Hipercolesterolemia	.										.	
Localización del infarto												
Anteroseptal	.						.					
Anterior Extenso												
Lateral Alto											.	.
Lateral Bajo											.	.
Posterior			
Inferior	
Ventrículo Derecho	
Tratamiento												
Médico								.				.
Angioplastia	.									.		.
Trombólisis
Killip Kimball												
I
II	
III										.		
F.E (%)	40	45	52	45	46	5	48	71	65	30	40	43

Cuadro I. Relación de Pacientes estudiados.

DM (Diabetes Mellitus tipo II), FE (Fracción de Expulsión), F (Femenino), HAS (Hipertensión Arterial Sistémica), M (Masculino).

PACIENTES	LOCAL. INFARTO	NIVEL SERICO DE TRANSFERINA	MORTALIDAD 28 DIAS
1	AS	206.4 mg/dl	vivo
2	PI	254.7 mg/dl	vivo
3	PI	205.3 mg/dl	vivo
4	PI	253.5 mg/dl	vivo
5	PI	279.3 mg/dl	vivo
6	AS	186.5 mg/dl	vivo
7	PI	244.7 mg/dl	vivo
8	PI	273.8 mg/dl	vivo
9	PI	383.2 mg/dl	vivo
10	PI	231.5 mg/dl	vivo
11	AS	81.6 mg/dl	defunción
12	PI	258.8 mg/dl	defunción

Cuadro 2. Niveles Séricos de Transferrina
AS (Anterior) PI (Posterior).

DISCUSION Y CONCLUSIONES

Con el aumento de la expectativa de vida de la población mexicana y el incremento de la prevalencia de enfermedades cardiovasculares, el estudio de los indicadores pronósticos de los pacientes que sufren Infarto del miocardio es de suma importancia.

El presente estudio tuvo como objetivos esenciales cuantificar los niveles séricos de Transferrina correlacionando dichos niveles con el pronóstico de muerte a corto plazo en los pacientes que sufren de Infarto del Miocardio. Se ha observado experimentalmente la presencia de hierro en la génesis de radicales libres en el fenómeno isquemia-reperusión. El Infarto agudo del miocardio es un evento fisiopatológico implicado en este evento.

En nuestro estudio sólo un paciente con Infarto posteroinferior tuvo niveles séricos de Transferrina menores de 230mg/dl, sin correlacionarse con defunción a corto plazo. Dos pacientes con Infarto Anterior, presentaron niveles séricos disminuidos de Transferrina, con una defunción. La otra defunción se presentó en un paciente con Infarto posteroinferior y nivel sérico de transferrina de 258.8 mg/dl.

Tres pacientes sufrieron de Infarto del miocardio de localización anterior; dos de ellos tuvieron niveles de transferrina menores de 230mg/dl (66%). Los niveles de Transferrina fueron menores a 300mg/dl en el 91% de los casos estudiados.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

No es posible establecer conclusiones debido al número de pacientes estudiados, sin embargo es posible puntualizar lo siguiente:

1.- Existió correlación entre los niveles séricos disminuidos de transferrina con el infarto agudo del miocardio de localización anteroseptal.

2.- En dichos pacientes se presentó una defunción, cuyo nivel sérico fue de 81.8mg/dl, representando el 50% de los casos con ésta asociación.

El pronóstico de los pacientes con Infarto Posteroinferior es más favorable en comparación con el Infarto Anterior, como ya se ha descrito en la literatura Universal. En nuestro estudio, observamos una menor mortalidad en los pacientes con infarto de localización posteroinferior así como niveles de transferrina en el 89% normales.

De tal forma que es necesario estudiar los niveles de transferrina en un grupo mas amplio de pacientes con Infarto del miocardio de localización anterior, para confirmar los hallazgos aquí observados. Es decir la correlación entre disminución de transferrina sérica, con un incremento del hierro sérico, una mayor génesis de radicales libres y por ende, daño miocárdico severo e incremento de la morbimortalidad.

El estudio del fenómeno isquemia reperfusión en la cardiopatía isquémica es un tema abierto a la discusión y a la génesis de proyectos de investigación encaminados a la evaluación de formas terapéuticas para dicho evento.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- S.S.A. Boletín de morbilidad y mortalidad. 1994; 9 (8):37-38.
- 2.- Cohen. Free radicals in ischemic and reperfusion Myocardial injury: Is this time for clinical trials?. Ann Intern Med 1989; 111:918-31.
- 3.- Mc Cord et al. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. N Eng J Med 1985; 312 (3): 159-163.
- 4.- Badylak S., Babbs C. Protection from reperfusion injury in isolated heart by postischemic deferoxamine and oxypurinol administration. Cardiovasc Res 1987; 21: 500-506.
- 5.- Ambrosio G., Flaherty J. Improvement of postischemic myocardial function and metabolism induced by administration of deferoxamine at the time of reflow: The role of iron in pathogenesis of reperfusion injury. Circulation 1987; 76(4): 906-915.
- 6.- Van der Kraaij A., Koster J. Iron-load increases the susceptibility of rat hearts to oxygen reperfusion damage. Circulation 1988; 78(2): 442-9.
- 7.- Carroll et al. Oxygen radicals and Human disease. Ann Intern Med 1987; 107: 526-45.
- 8.- Laposata M. SI Unit Conversion Guide. N Eng J Med Books Waltham, MA, U.S.A. 1992: 104-105.
- 9.- Sullivan JL. Metal chelation therapy, oxygen radicals and Human disease. Lancet 1985; 1: 13-15.
- 10.- Kobayashi T., Tadokoro H. Coronary Venous retroinfusion of Deferoxamine reduces infarct size in pigs. J Am Coll Cardiol 1991; 18(2): 621-7.

11.- Schiller G., Reilly T. Antioxidant therapy. Crit Care Med 1993, 21(2): 92-102.

12.- Cross C., Halliwell B. Oxygen radicals and Human disease. Ann Inter Med 1987; 107: 526-545.

13.- Manual de procedimientos "Reactivos N y NA" para la determinación de seroproteínas humanas por nefelometría. Lab Med 1989; 13:87-90.