



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
U.M.A.E. HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA
FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

TÍTULO

**“EFECTO DE LA PENTOXIFILINA EN PARÁMETROS CLÍNICOS Y
MARCADORES BIOLÓGICOS DE INFLAMACIÓN EN PACIENTES CON
SÍNDROME CORONARIO AGUDO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST, SIN
TERAPIA DE REPERFUSIÓN”. ENSAYO CLINICO CONTROLADO.**

**TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
CARDIOLOGÍA.**

Presenta:

Dr. Arlin Enrique De La Llana Mayorga.

Residente de Cardiología, UMAE Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, tel. 56276900 ext. 22007, llana79@yahoo.es

Tutores:

M. en C. Dra. Ma. Alejandra Madrid Miller.

Jefe de División de Investigación en Salud.

UMAE Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, tel. 56276900 ext. 20932

maria.madrid@imss.gob.mx

Dr. Rafael Rascón Sabido.

Médico Cardiólogo adscrito 3er. Piso Hospitalización

UMAE Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, tel. 56276900 ext.22174 angelus1981@hotmail.com

MÉXICO, DF, 10 AGOSTO DE 2013.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**DR. MOISES CALDERON ABBO
DIRECTOR GENERAL
UMAE HOSPITAL DE CARDIOLOGIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.**

**DR. MARTIN HORACIO GARRIDO GARDUÑO
DIRECTOR MÉDICO
UMAE HOSPITAL DE CARDIOLOGIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.**

**DR. JESÚS SALVADOR VALENCIA SÁNCHEZ
JEFE DE ENSEÑANZA
UMAE HOSPITAL DE CARDIOLOGIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**DR. JOSE ANTONIO MAGAÑA SERRANO
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE CARDIOLOGIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**M. EN C. DRA. ALEJANDRA MADRID MILLER
JEFE DE LA DIVISION DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE CARDIOLOGIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.**

AGRADECIMIENTO.

Debo agradecer de manera especial a Dios, por mostrarme día a día que con perseverancia, humildad, sabiduría todo es posible. Por haberme acompañado y guiado a lo largo de toda mi carrera, por ser mi fortaleza en los momentos de debilidad y sobre todo; por brindarme una vida llena de aprendizajes y buenas experiencias.

A mis padres Aura Lila Mayorga y Maximiliano De La Llana Solís, quienes con su amor, apoyo y comprensión incondicional estuvieron siempre a lo largo de mi vida estudiantil; a ellos que siempre tuvieron una palabra de aliento en los momentos difíciles y su oportuna orientación en mis momentos de ofuscación, que han sido incentivos de nuestras vidas.

A la Maestra en Ciencias, Dra. Alejandra Madrid Miller por aceptarme para realizar esta tesis bajo su dirección. Su apoyo y confianza en mi trabajo y su capacidad para guiar mis ideas ha sido un aporte invaluable, no solamente en el desarrollo de esta tesis, sino también en mi formación como profesional. Las ideas propias, siempre enmarcadas en su orientación y rigurosidad, han sido la clave del buen trabajo que hemos realizado juntos, el cual no se puede concebir sin su siempre oportuna participación.

Quiero expresar también mi más sincero agradecimiento al Dr. Rafael Rascón Sabido, por su importante aporte y participación activa en el desarrollo de esta tesis. Debo destacar, por encima de todo, su disponibilidad y paciencia para la realización de estudios complementarios, que fueron clave para el desarrollo de esta Tesis.

GLOSARIO DE TÉRMINOS.

1. **IL:** *Interleucinas.*
2. **BNP:** *Péptido Natriurético Atrial.*
3. **SCA:** *Síndrome Coronario Agudo.*
4. **PCR:** *Proteína C Reactiva.*
5. **TNF α :** *Factor de Necrosis Tumoral alfa.*
6. **IFN:** *Interferón.*
7. **FNT β :** *Factor de Necrosis Tumoral β .*
8. **ICC:** *Insuficiencia Cardíaca Congestiva.*
9. **IAM:** *Infarto Agudo de Miocardio.*
10. **IFN- γ :** *Interferón Gamma.*
11. **PMI:** *Proteína inflamatoria de los macrófagos.*
12. **ST:** *Segmento ST.*
13. **IECAS:** *Inhibidores de Enzima Conversora de Angiotensina.*
14. **ARA II:** *Antagonistas de Receptores de Anngiotensina II.*
15. **AI:** *Angina Inestable.*
16. **AE:** *Angina Estable.*
17. **COL. V.** *Colágeno tipo V.*
18. **EGO:** *Examen General de Orina.*
19. **FEVI:** *Fracción de Expulsión del Ventrículo Izquierdo.*
20. **FAC:** *Fracción de Acortamiento.*
21. **DDFVI:** *Diámetro Diastólico Final del Ventrículo Izquierdo.*
22. **DSFVI:** *Diámetro Sistólico Final del Ventrículo Izquierdo.*
23. **CF:** *Clase Funcional.*
24. **PTX:** *Pentoxifilina.*

25.VI: Ventrículo Izquierdo.

26.NYHA: New York Heart Association.

27.ELISA: Ensayo por Inmunoabsorción ligado a enzimas.

28.GC: Gasto Cardíaco.

29.MMP: Metaloproteinasas de Matriz.

30.IC: Intervalo de Confianza.

31.EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

32.OMS: Organización Mundial de la Salud.

33.INEGI: Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática.

34.T reg. Células T reguladoras.

35.Th: Células o Linfocitos T helper/cooperadoras.

36.MCP-1: Proteína Quimiotáctica de Monocitos.

37.HDL: Lipoproteínas de baja Densidad.

38.LDL: Lipoproteínas de alta densidad.

39.ITV AÓRTICA: Integral del Tiempo de Velocidad.

40.IM: Insuficiencia Mitral.

41.CMN: Centro Médico Nacional.

ÍNDICE	
I. RESUMEN	7
II. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.	8
III. JUSTIFICACION	19
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	21
V. HIPÓTESIS.	21
VI. OBJETIVOS.	22
VII. MATERIAL Y MÉTODOS.	23
VIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS	34
IX. RESULTADOS	40
X. DISCUSIÓN	48
XI. CONCLUSIONES	51
XII. RECOMENDACIONES	55
XIII. REFERENCIAS	57
XIV. ANEXOS	61

RESUMEN

El síndrome coronario agudo es una entidad que puede evolucionar hacia falla ventricular izquierda condicionando un incremento de la morbi-mortalidad por causa cardiovascular. El sustrato de dicha complicación es una combinación de daño local y autoinmune, con elevación de citocinas pro-inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), y probablemente otras citocinas como la Interleucina 6 (IL 6), la Interleucina 17 (IL 17) probablemente los linfocitos Th 17, que contribuyen al deterioro de la función miocárdica. La pentoxifilina es una metilxantina, inhibidor de la fosfodiesterasa con efectos inmunomoduladores, que ha mostrado reducir la progresión de la falla ventricular en pacientes crónicos. Recientemente se ha determinado que atraviesa la barrera hematoencefálica reduciendo la producción de TNF α en la fase aguda durante el infarto del miocardio en animales de experimentación con mejoría y prevención de la falla cardiaca. Sin embargo, su utilidad en pacientes con infarto agudo del miocardio no se ha investigado.

Objetivo del Estudio: Evaluar el efecto de la pentoxifilina adicionada al tratamiento habitual, sobre la función ventricular y en la reducción de los marcadores biológicos de respuesta inflamatoria, en pacientes con síndrome coronario agudo no sometidos a procedimiento de reperusión en todas sus modalidades.

Material y Métodos: Se realizará un ensayo clínico, aleatorizado, controlado con tratamiento estándar. Se incluirán pacientes con Síndrome coronario agudo (SICA cEST) con elevación del segmento ST que no hayan sido candidatos o no hayan recibido terapia de reperusión y presenten deterioro de la función ventricular con fracción de expulsión $\leq 40\%$, en las siguientes 72 hrs del evento agudo. Se formarán 2 grupos, mediante el empleo de tablas de aleatorización simple, Grupo A: recibirán pentoxifilina vía oral a dosis de 400 mg cada 12 horas, adicionada al tratamiento convencional; y Grupo B: tratamiento convencional solamente. Los puntos finales primarios a evaluar serán la función ventricular mediante ecocardiografía y la respuesta inflamatoria (TNF α , IL 17, Linfocitos Th 17, proteína C reactiva, Péptido natriurético B, IL 6), después de 3 meses de tratamiento.

Análisis Estadístico: Se analizarán los resultados con t student o U Mann Withney para comparación entre grupos y t pareada o Wilcoxon para variables dependientes, las variables categóricas demográficas se compararán mediante Chi Cuadrado [χ^2]. Se realizará correlación entre la clase funcional y la reducción de los inmunomoduladores séricos. Se realizará cálculo del número necesario a tratar (NNT). Se calculará riesgo relativo e IC del 95% para el riesgo. Análisis de covarianza para las variables de confusión.

Recursos e Infraestructura:

En el Hospital de Cardiología se reciben alrededor de 80 pacientes al mes con diagnóstico de SICA cEST, se cuenta con ecocardiograma en el servicio de urgencia y gabinetes con lo que se les realiza a todos los pacientes la evaluación de la función ventricular así mismo se cuenta en cuadro básico con el fármaco que se empleará, el cual se utiliza en forma rutinaria en pacientes que tienen enfermedad arterial periférica. El proyecto se enviará a concurso para la obtención de financiamiento para poder evaluar la respuesta inflamatoria mediante las diferentes interleucinas.

Experiencia del grupo de investigadores:

Se cuenta con amplia experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con SICA cEST. El grupo cuenta con publicaciones en la misma línea de investigación y de ensayos clínicos, tanto en revistas nacionales como internacionales.

Tiempo a desarrollar el proyecto: 2 años.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

La Cardiopatía isquémica causa alrededor de 60% de las defunciones en México.¹³⁽¹⁾ En el año 1998 al 2000 entre los estados que se reportaron con mayor número de defunciones por esta causa, fueron: Distrito Federal (13.4%), Jalisco (7.4%), Estado de México (9.6%) y Veracruz (6.8%). Es la causa principal de insuficiencia cardíaca, una enfermedad progresiva, que ahora afecta a 22 millones de personas en todo el mundo y de la cual, el diagnóstico se asocia con un mal pronóstico, sobreviviendo únicamente el 35% de los pacientes a 5 años después del primer diagnóstico.

La principal complicación de la enfermedad coronaria es la insuficiencia cardíaca, un conjunto heterogéneo de síndromes asociados con una morbilidad y mortalidad significativas. Existen varias clasificaciones de los síndromes de insuficiencia cardíaca aguda, basado en la fisiopatología y presentación clínica. En los EE.UU. y en Europa, es la primera causa de hospitalización de los ancianos, implicando un elevado costo de atención en salud. La mayoría de los pacientes con falla cardíaca tienen un pobre pronóstico a corto y mediano plazo; especialmente para los pacientes más graves internados en una unidad de cuidados intensivos, con una mortalidad hospitalaria hasta del 28% y del 10 % a los 60 días².

La cardiopatía isquémica y la aterosclerosis son entidades patológicas en las que el proceso inflamatorio crónico y la respuesta autoinmune juegan un papel relevante. El papel que pueden tener los linfocitos macrófagos en la aterosclerosis fue descrito por Anitschow³ en 1933, quien reportó la presencia de macrófagos en lesiones de aorta de conejos alimentados con dietas ricas en grasas de origen animal. Su presencia en lesiones ateroscleróticas humanas⁴ fue informada en 1961 y demostrada por microscopía electrónica⁵ en 1980 usando técnicas de identificación por inmunohistoquímica. Recientemente, ha habido gran interés en el entendimiento del papel fisiopatológico que tiene el macrófago dentro de la placa ateromatosa en cuanto al metabolismo de lípidos, procesos inflamatorios y modulación de la actividad de células proliferativas mesenquimales⁵.

Los linfocitos T fundamentalmente, llevan a cabo la regulación del proceso inflamatorio; se llaman células colaboradoras a las encargadas de coordinar la respuesta inicial frente a microorganismos patógenos, y células reguladoras (T_{reg}) a las que velan por el respeto de la integridad de los tejidos propios, una vez que se ha controlado la infección desmontan la respuesta. Esta respuesta requiere de una coordinación perfecta de todas las células que participan en las diferentes etapas de este proceso⁶. La respuesta tiene el objetivo de destruir rápidamente los microorganismos, pero debe garantizar la mínima repercusión sobre la totalidad de las células y tejidos. Inicialmente se pensaba en una dicotomía de respuestas inmunológicas frente a antígenos, basado en la existencia de linfocitos llamados linfocitos T colaboradores o T *helper* (Th). Hasta entonces se conocían solo los de respuesta *Th1* y *Th2*.

- Los linfocitos *Th1* cuya función principal es la defensa, expresan citocinas como el interferon (*IFN*), *IFN-gamma* (*INF-γ*), el factor de necrosis tumoral β (*TNF* β), interleucina 2 (*IL2*), que en investigaciones tempranas lo involucraban como principal responsable de las enfermedades autoinmunes. Contrastando con el dogma predominante que establecía que los linfocitos *Th1* eran responsables de la patogénesis de la mayoría de las enfermedades autoinmunes órgano-específicas, se observó que ratones inhabilitados genéticamente para producir *IFN-γ*, eran más susceptibles a desarrollar artritis y encefalitis que los ratones salvajes del grupo control. Igualmente se demostró que la *IL-12*, otra citocina asociada con *Th1*, no era necesaria en la inducción de la enfermedad autoinmune^{7,8}.
- Los *Th2* productores de Interleucinas 4, 5, 9 y 13 (*IL-4*, *IL-5*, *IL-9* e *IL-13*) están asociados con la protección frente a nematodos y en alergias⁹.

El concepto de la respuesta mediada por los linfocitos *Th1* y *Th2* ha sido superado por evidencias de un nuevo tipo de linfocito T cooperador, denominado *Th17*, que trae nuevas luces a la comprensión de los mecanismos de inmunoregulación, inmuno patología y su rol en enfermedades inflamatorias y autoinmunes como la artritis reumatoide, la enfermedad intestinal y la esclerosis múltiple¹⁰⁻¹².

- Los linfocitos *Th17* son distintos a los *Th1* y *Th2* y se caracterizan por producir IL 17A e interleucina 17 F (Interleucinas *IL-17A*, *IL 17 F*), de la familia de las *IL 17*¹³, *TNF-alfa*, *IL-6*, *IL-22* incluyendo la proteína quimiotáctica de monocitos [MCP] -1, citocinas inducida por neutrófilos quimio atrayente [KC], la proteína inflamatoria de los macrófagos [PMI] -2, y las prostaglandinas. Como consecuencia se atraen neutrófilos al sitio de inflamación. La *IL-17*, principal citocina de los *Th17* ha demostrado jugar un papel en la producción de metaloproteinasas de matriz (MMP) que degradan las funciones de los tejidos durante la respuesta inflamatoria. La hiperfunción de los *Th17* está asociada a enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide por la hipersecreción de la *IL 17*¹⁴.

La condición de célula colaboradora o reguladora de los linfocitos T es actualmente objeto de revisión. Las células *Th1*, *Th2* y *Th17*, además de ser colaboradoras, tienen funciones supresoras, con efectos antagónicos entre ellas. La respuesta inmune a la infección implica un delicado equilibrio entre las células T reguladoras y otras células *Th*. Defectos genéticos o accidentales, fallas que afecten este delicado equilibrio, pueden llevar a inmunopatología irreversible.^{15, 16.}

Estudios recientes han encontrado infiltración de ambos, *IL 17* e *IFN* y dentro de las placas ateromatosas.^{17, 18} Se considera que las interleucinas desempeñan un papel clave en la respuesta vascular inflamatoria crónica que es típica de la aterosclerosis. Los niveles séricos de varias de estas citocinas se han encontrado asociadas a la enfermedad coronaria y sus secuelas. Además, concentraciones elevadas de *IL17* han sido asociadas con resultados adversos en pacientes con angina inestable (AI) y con infarto agudo del miocardio (IAM)¹⁹⁻²⁰ Los *Th17/T reg* controlan el proceso inflamatorio y pueden ser importantes en la patogénesis de la desestabilización de la placa de ateroma y la aparición de síndrome coronario agudo (SCA). ¿Qué tanto intervienen en la respuesta inmunitaria de la enfermedad coronaria los TH 17?, es motivo de investigación y aunque los estudios han demostrado que regulan la placa de ateroma y su estabilización, existe controversia en su detección en niveles sanguíneos, la presentación clínica y su asociación con el grado de lesión coronaria, algunos estudios los han encontrado en asociación, pero otros no^{19, 20, 21}.

En 58 pacientes con lesiones coronarias de diferentes grados se encontraron niveles elevados de citocinas proinflamatoria como la *IL-17*, *IL-6*, *IL-8* y la *hand heat-sensitive C-reactive protein*, así como disminución de las concentraciones de *IL-10* en el plasma de pacientes con angina inestable (AI) y con IAM.¹⁹ Contrariamente, en otro estudio²⁰ realizado en 108 individuos con enfermedad coronaria y en controles sanos, no se encontraron diferencias en los niveles de *IL17* producida, en pacientes con AI, comparada con los que tenían angina estable (AE), la explicación probable en este estudio fue la posibilidad de que otra enfermedad crónica estuviera presente y que obscurecía la respuesta de los *Th 17*. En este estudio, se encontró un sinergismo entre *IL 17* y el *INF γ*, a favor de la hipótesis de una plasticidad de los *Th*, donde los *Th1* puede producir *INF γ* y los *Th 17* producir *IL 17* en algunas circunstancias. El hecho de no encontrar cifras circulantes elevadas de esta interleucina, puede deberse a que el evento ocurra a nivel local cuando el daño es menor y no se refleje en las concentraciones séricas.

En otro estudio con 78 pacientes, se encontraron niveles modestamente elevados de *IL17* solo en enfermos con síndrome coronario agudo y no en pacientes con angina estable²¹.

Algunos antígenos putativos para la respuesta inmune en la aterosclerosis son investigados como, el colágeno tipo V (col V)²² y moléculas de LDL oxidado (*ox-LDL*), que *in vitro* han desencadenado la producción de *Th17*, y alteran el balance entre *T17/T_{reg}*²³.

Algunos estudios han demostrado que los niveles en plasma de fibrinógeno, proteína C reactiva (PCR) y la interleucina-6 (*IL-6*) en los pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) que reciben trombolisis se han relacionado con el pronóstico.

Ziakas y colaboradores, investigaron la evolución temporal de los niveles de fibrinógeno, Proteína C reactiva, y los niveles de *IL-6* en plasma, durante la fase hospitalaria en 40 pacientes con IAM que recibieron trombolisis y su relación en el hospital así como el pronóstico después de 12 meses de seguimiento.

Se estudiaron pacientes con IAM dentro de las 6 horas de la aparición de los síntomas y tratados con trombolisis, los niveles de fibrinógeno plasmático, la PCR, y los niveles de IL-6 se midieron en la admisión y después de 6, 12, 24, 48, y 72 horas, 7 días y 6 meses. Los pacientes tuvieron un seguimiento clínico a los 6 y 12 meses, registrando como eventos cardíacos: muerte cardíaca, angina recurrente, re-IAM e insuficiencia cardíaca.

Las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno disminuyeron significativamente a las 12 horas, comenzó a aumentar a las 24 horas, se alcanzó el valor máximo a las 72 horas, se mantuvo elevada a los 7 días y volvieron a los niveles de ingreso a los 6 meses. Los niveles de Proteína C Reactiva aumentó significativamente a las 12 horas, alcanzó el valor máximo a las 72 horas, disminuyeron significativamente en el día 7, y a los 6 meses estaban dentro de límites normales. IL-6 aumentó significativamente los niveles a las 6 horas, alcanzó el valor pico a las 24 horas, empezó a disminuir a las 48 horas, y a los 6 meses estaban dentro de límites normales.

Durante el período de 12 meses de seguimiento, el fibrinógeno, la Proteína C Reactiva y los niveles de IL-6 fueron significativamente mayores en los pacientes con complicaciones (48, 24, y 24 horas, respectivamente) sólo en el subgrupo de pacientes que tuvieron complicaciones dentro de los primeros 6 meses después del IAM. El análisis multivariado mostró que la Proteína C Reactiva a las 48 horas fue el factor más importante relacionado con el pronóstico en el hospital, y la fracción de expulsión seguida de Proteína C Reactiva a las 24 horas con el pronóstico de 6 meses 24.

En el entendimiento de los cambios moleculares, los mecanismos inmunológicos que ocurren en el proceso inflamatorio en la enfermedad coronaria, en la falla cardíaca y en la etapa final de la enfermedad isquémica en donde interviene la respuesta inflamatoria, conducirán a encontrar mejores métodos terapéuticos. En los últimos años, las investigaciones han enfocado su interés en comprender estos mecanismos moleculares que conducen a la falla cardíaca.^{25, 26} Se han enfocado principalmente al *TNF α* y a las interleucinas. La interleucina 6 se ha asociado con disminución de la función cardíaca y la tolerancia al ejercicio.¹⁹ Lo que en su

principio se creía que eran producidas solo por el sistema inmune, ahora se sabe que pueden ser expresadas por todos los tipos de célula nucleadas incluyendo las del miocardio. El interés surgió también de las observaciones de que muchos aspectos del síndrome de falla cardíaca podrían ser explicados por el conocimiento de los efectos biológicos de las citocinas proinflamatorias. Es decir, cuando las citocinas se expresaban en concentraciones suficientemente altas, imitaban algunos aspectos de la insuficiencia cardíaca²⁷. Los siguientes, son efectos nocivos que han sido relacionados con los mediadores inflamatorios en la insuficiencia cardíaca:

- a) La disfunción ventricular izquierda.
- b) Edema pulmonar.
- c) La cardiomiopatía.
- d) Disminución del flujo sanguíneo del músculo esquelético.
- f) La disfunción endotelial.
- g) La anorexia y la caquexia.
- h) Muerte celular programada de los miocitos.

La hipótesis de citocinas, se basa en que la insuficiencia cardíaca, al menos en parte, es el resultado de los efectos tóxicos ejercidos por la cascada de citocinas. Cabe destacar que, la hipótesis de citocinas no implica que estas mismas causen directamente la falla cardíaca, pero sí que contribuyen a la progresión de la enfermedad.²⁷

La producción de citocinas, al igual que la elaboración de neurohormonas y las hormonas natriuréticas, como el péptido natriurético tipo B o cerebral (BNP), representan un mecanismo biológico responsable del empeoramiento de la falla cardíaca. Desde la primera descripción de la relación entre la respuesta inflamatoria y la falla cardíaca en 1990²⁸, ha surgido gran interés por investigar este aspecto. La observación de que las citocinas son capaces de modular la función del ventrículo izquierdo, fue primero reportado por una serie de importantes experimentos donde la inyección directa de TNF alfa en animales de experimentación produjo hipo tensión,

acidosis metabólica, hemoconcentración y muerte en minutos, simulando la hemodinámica cardíaca que se produce por choque séptico; además, la inyección de anticuerpos contra el TNF alfa, atenuaron esta respuesta.²⁹ La infusión de TNF alfa en perros, resultó en anomalías de la función sistólica en menos de 24 hrs.³⁰ Estudios experimentales en ratas han mostrado que la aplicación de infusión de TNF alfa a dosis similares a las observadas en pacientes con falla cardíaca son suficientes para producir efectos inotrópicos negativos persistentes detectables a nivel de los miocitos, que son reversibles cuando se suspende la infusión. Estudios subsecuentes en ratones transgénicos, con sobreexpresión de TNF alfa, en el compartimiento cardíaco han mostrado que ésta sobreexpresión resulta en disminución de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo y que fue completamente dependiente de la dosis³¹

La IL 17 contribuyó a la fibrosis miocárdica en modelos de ratas en quienes se indujo falla cardíaca con isoproterenol. La IL 17 regula el sistema metaloproteína 1 (MMP 1) en los fibroblastos cardíacos. Como es una citocina nociva al miocardio, tratamientos con anti IL 17 podría tener relevancia en la terapéutica de la insuficiencia cardíaca.³³

El término remodelación del ventrículo izquierdo es usado para describir cambios en la forma, tamaño y composición del miocardio en respuesta a un daño. Los mediadores de la respuesta inflamatoria tienen efectos que intervienen de manera importante en la remodelación del ventrículo izquierdo, incluyendo la hipertrofia y la muerte celular programada. La investigación en animales transgénicos con sobreexpresión de TNF alfa, han demostrado la existencia de una degradación de la matriz extracelular del miocardio y dilatación del ventrículo izquierdo, debido a que el TNF alfa, induce activación de la matriz de las metaloproteinas (MMPs). Se produce una pérdida de fibras colágenas y un aumento de la MMPs³⁴. Esta respuesta ha sido observada de manera inmediata a la elevación de la citocina, ya que después de 8 a 12 semanas, la fibra colágena del miocardio vuelve a recuperarse disminuyendo los niveles de MMPs. Los experimentos también han demostrado que, los moduladores de la respuesta inflamatoria tienen efecto deletéreo en la disfunción endotelial que existe en la falla cardíaca.^{34, 35} En el IAM, se induce la síntesis de citocinas proinflamatorias, incluyendo el TNF α , interleucina 1 y 6 en el tejido miocárdico

dañado y en el no dañado, los niveles sanguíneos de estas citocinas se elevan y pueden afectar directamente la estructura, función y contribuir a la progresión de la falla. Además de las citocinas, el proceso inflamatorio incluye la formación de otras sustancias como las neurohormonas y hormonas natriuréticas como el BNP³⁶, que es secretado por los cardiomiocitos en respuesta al estrés de las paredes del miocardio y a la isquemia, es un indicador de mal pronóstico.

Los niveles elevados de citocinas circulantes, después de un IAM tienen efectos adicionales en el cerebro, donde puede promover la actividad del eje del sistema hipotálamo-pituitaria, incrementando la producción de citocinas hipotalámicas e incrementar aún más las citocinas circulantes que favorecen la falla cardíacas post infarto.³⁷

El uso de medicamentos inhibidores de la respuesta inflamatoria, como el *Infliximab*, un anticuerpo monoclonal contra el TNF α , ha tenido resultados ambiguos, si bien la reducción de las citocinas mejora la respuesta del miocardio, el bloqueo completo de los mediadores de la respuesta inflamatoria empeora los resultados³⁸. Otro fármaco es la pentoxifilina, medicamento que ha demostrado reducir los efectos tóxicos de las citocinas sin llegar a bloquearlas por completo.

Las razones para utilizar estrategias antiinflamatorias en pacientes con insuficiencia cardíaca son 3: en primer lugar, como se señaló anteriormente, la excesiva elaboración de citocinas proinflamatorias produce un resultado similar al de la insuficiencia cardíaca; en segundo lugar, muchos de los efectos nocivos de los mediadores inflamatorios son potencialmente reversibles al desaparecer la inflamación; y el tercero, la falla cardíaca es progresiva a pesar del tratamiento óptimo con terapia a base de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y betabloqueadores.³⁹

La pentoxifilina (PTX) es una metilxantina, inhibidor de la fosfodiesterasa con efectos inmunomoduladores, con mínimos efectos colaterales, comúnmente usada en el tratamiento de enfermedad vascular periférica, con un gran número de propiedades inmunomoduladores, incluyendo una regulación hacia la baja en la síntesis de TNF α . Se ha explorado, tanto *in vitro*, como *in vivo*, los efectos de la PTX en la inhibición

del TNF- α y se ha demostrado que inhibe la transcripción genética de esta citocina. La pentoxifilina, ha demostrado aumentar los niveles sanguíneos de IL-10, reducir las concentraciones de IL-6 y la Proteína C Reactiva ⁴⁰⁻⁴¹ en éstos pacientes con enfermedad vascular periférica. También, ha demostrado reducir la retención de leucocitos que ocurre en la microcirculación coronaria después de la isquemia. La PTX, inhibe la polarización de células linfoides inducida por la interleucina 5, además, inhibe las células T, baja la producción del IFN- γ , interfiere en la quimiotaxis de las células T periférica y T linfoblastos e inhibe la migración transendotelial de esas células ^{42.43}.

Sliwa y cols, ⁴⁴ estudiaron los efectos de la pentoxifilina en comparación con placebo, en 14 pacientes con miocardiopatía dilatada, en clase funcional II y III de la New York Heart Association (NYHA), a dosis de 400 mg tres veces al día. El criterio principal de valoración del estudio a 6 meses fue la clase funcional de la NYHA. Cuatro pacientes del grupo placebo murieron como consecuencia de disfunción progresiva de la bomba durante el período de estudio. Al final de 6 meses, hubo una mejora en la clase funcional en el grupo de la pentoxifilina. Además, hubo un aumento significativo de la fracción de expulsión en el grupo de la pentoxifilina (38.7 vs. 26.8% del placebo, $p < 0.01$). Una observación importante fue que, los niveles de TNF α se redujo significativamente en el grupo de pentoxifilina, mientras que no hubo ningún cambio en el grupo control.

En contraste, los estudios de Skudick y cols. Bahrmann y colaboradores ⁴⁵, no lograron encontrar un efecto benéfico del tratamiento, en cualquier variable clínica o en las concentraciones de TNF α y de interleucina 6. Lo que sugiere que se requiere de mayores investigaciones clínicas para determinar claramente los beneficios de este fármaco.

En un reciente meta-análisis que evaluó el efecto de la pentoxifilina en la función ventricular y falla cardíaca crónica, se destaca que, este fármaco además de propiedades antiinflamatorias, se reconoce como un buen candidato para el manejo de la falla cardíaca por cardiopatía isquémica. Sin embargo, consideran los autores que los estudios publicados son muy pocos para proporcionar evidencias definitivas,

se reconoce la necesidad de más ensayos clínicos controlados, con tamaño muestral mayor y con diferentes grados de severidad de la insuficiencia cardíaca que permitan demostrar la utilidad de la pentoxifilina.⁴⁶

Los estudios descritos previamente, han incluido pacientes con falla cardíaca crónica; sin embargo, existen investigaciones preliminares en modelos animales en los que se ha investigado su efecto en la falla cardíaca post infarto, con resultados alentadores, en donde reduce los niveles de TNF α producido en el miocardio, los niveles sanguíneos y en el hipotálamo, sitio que regula la activación neurohormonal y que favorece la persistente elevación de esta citocina que conlleva mal pronóstico. La pentoxifilina atraviesa la barrera hematoencefálica y podría impedir la elevación excesiva y dañina de los niveles de estas citocinas, lo que podría generar implicaciones clínicas y beneficios en el desarrollo de falla cardíaca post infarto en seres humanos. Consideramos, por tanto; que existen razones para investigar el beneficio de la pentoxifilina en la inhibición de la citocinas post infarto y la prevención de la disfunción ventricular izquierda.³⁷

Aunque la inhibición de la inflamación en la Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC) sea benéfico, en términos simples, el hecho de que un biomarcador como las citocinas se asocien a una condición como la ICC, no necesariamente implica causalidad, en particular; por su heterogénea etiología; pero el efecto benéfico que en algunas investigaciones ha demostrado la pentoxifilina en estudios clínicos en reducir algunas citocinas proinflamatorias, no descarta la posibilidad de algún otro efecto circulatorio de este fármaco, que contribuya también a la mejoría de ICC⁴⁷.

El estudio que a continuación se presenta tiene la finalidad de evaluar el efecto de la pentoxifilina en parámetros clínicos y marcadores biológicos de inflamación como el TNF α , proteína C reactiva, Interleucina 17, y linfocitos Th 17 en pacientes post infarto agudo del miocardio.

JUSTIFICACION

La cardiopatía isquémica se manifiesta muy frecuentemente como infarto del miocardio. La OMS estimó que en el año 2010 el 35,6 por ciento de las muertes a nivel mundial se debieron a cardiopatía isquémica, que es la principal causa de muerte en países desarrollados y en vías de desarrollo, superando ya en estos momentos al síndrome de inmunodeficiencia adquirida y los padecimientos oncológicos. El Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI), reportó en el año 2007 que la cardiopatía isquémica ocupó el 1º lugar como causa de muerte, incluso superior al resto de complicaciones por diabetes mellitus.

Entre un 15 y 25 % de los pacientes con IAM presentan insuficiencia cardiaca como complicación. La respuesta inflamatoria que ocurre durante éste daño miocárdico y la falla cardíaca es actualmente motivo de numerosas investigaciones. Existe controversia aún sobre el beneficio del bloqueo del TNF α y neurohumoral. Resultados previos en revisiones y meta análisis, manifiestan una mejoría en la función ventricular en el paciente crónico; pero no se hace referencia de este efecto benéfico del fármaco en cuestión, en pacientes agudos, en los cuales la respuesta inflamatoria es aún más importante. Lamentablemente en nuestra población, más del 50% de los pacientes no reciben un método de reperusión efectivo, debido a diferentes circunstancias (retraso del paciente en acudir a atención médica, retraso en la establecer el diagnóstico, retraso en la derivación de los pacientes para atención médicas, etc...), lo que se asocia a mayor daño y deterioro de la función ventricular izquierda, que conlleva a un incremento en el riesgo de presentar falla cardíaca y muerte a largo plazo. Por lo que, en este grupo de pacientes podría ser una alternativa de tratamientos con la finalidad de reducir la incidencia de esta complicación asociada a una tasa anual de mortalidad de un 40%.

Hasta el momento todos los estudios han relacionado este evento al TNF α , sin embargo, en los últimos años otros marcadores como el Linfocito *Th17* han sido útiles en cardiopatía isquémica y no se ha estudiado su relación con complicaciones agudas del IAM así como tampoco su relación con la función ventricular. No existen estudios, hasta este momento, que permitan demostrar el potencial efecto de

fármacos como la pentoxifilina sobre la respuesta inflamatoria desencadenada por la agresión isquémica, y que probablemente el incidir en esta fase del infarto podría modificar el daño por dicha respuesta, con ello reducir el deterioro de la función ventricular y complicaciones derivadas como los datos de falla cardiaca.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es el efecto de la pentoxifilina adicionado a la terapéutica convencional, sobre parámetros clínicos y paraclínicos de la función ventricular, y sobre los biomarcadores de respuesta inflamatoria, en pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST no sometidos a procedimiento de reperusión?

HIPÓTESIS

La pentoxifilina adicionada al tratamiento convencional reduce los niveles de *TNF* α , linfocitos *Th 17*, Proteína C reactiva, Péptido natriurético B, interleucina 6, limitando de esta forma; el deterioro de la función ventricular izquierda a corto plazo, en pacientes post infarto no sometidos a procedimiento de reperusión.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar el efecto de la pentoxifilina adicionada al tratamiento convencional, sobre los biomarcadores de respuesta inflamatoria y en la función ventricular izquierda en pacientes con síndrome coronario agudo no sometidos a procedimiento de reperusión, en comparación con pacientes que únicamente recibieron terapia convencional.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar las concentraciones plasmáticas de biomarcadores de respuesta inflamatoria en los dos grupos de tratamiento (convencional + Pentoxifilina vs Convencional)
- Determinar los niveles plasmáticos de TNF α antes del inicio del tratamiento con pentoxifilina, a las 24 hrs y a las 3 semanas y compararlas con el grupo de tratamiento convencional.
- Determinar los niveles plasmáticos de IL 17 Linfocitos Th 17, interleucina 6 , proteína C reactiva, el y BNP, antes del inicio del tratamiento y las 3 semanas de tratamiento con pentoxifilina en pacientes con síndrome coronario agudo y compararlas con las del grupo de pacientes con tratamiento convencional.
- Evaluar función ventricular de los dos grupos de tratamiento antes del inicio del mismo y a las 3 semanas.
- Evaluar y comparar los datos clínicos y radiográficos de falla ventricular entre ambos grupos de tratamiento.
- Evaluar la clase funcional de los dos grupos antes de tratamiento con pentoxifilina y a las 3 semanas.

MATERIAL Y MÉTODO.

ÁREA DE ESTUDIO: Se realizará en el servicio de Hospitalización de Cardiología de la U.M.A.E. Hospital de Cardiología, C.M.N. SXXI.

TIPO DE DISEÑO:

Ensayo clínico aleatorizado, ciego simple, controlado con tratamiento convencional.

POBLACIÓN DE ESTUDIO:

Se incluirán pacientes en forma consecutiva, con diagnóstico clínico, electrocardiográfico y enzimático, de infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST, de localización anterior, no sometidos a procedimiento de reperusión y que presenten deterioro de la función ventricular izquierda ($FEVI \leq 40\%$), que ingresen a pisos de hospitalización del Hospital de Cardiología de CMN SXXI, después de las primeras 72 hrs del evento agudo, que cumplan con los siguientes criterios de selección:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST anterior no reperfundidos, que ingresen después de las 72 hrs de iniciados los síntomas.
2. El diagnóstico de SÍNDROME CORONARIO AGUDO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST se considerará con elevación de troponina 10% por arriba de la percentila 99 de su valor de referencia, más uno de los siguientes criterios:
 - a. Dolor precordial de tipo isquémico mayor a 20 minutos de duración, acompañado o no de disnea, diaforesis, náusea y/o vómito.

- b. Desnivel positivo del segmento ST igual o mayor de 2 mm en derivadas precordiales que vean la región electroanatómica anterior y/o la presencia de bloqueo de rama izquierda del Haz de His de reciente aparición.
3. La no reperusión se definirá como: pacientes que no reciban ni trombolisis ni angioplastia primaria, o bien, que posterior a la fibrinólisis, no presenten criterios indirectos de reperusión y en el caso de angioplastia, que esta sea fallida.
4. Con deterioro de la función ventricular izquierda, fracción de expulsión calculada por ecocardiograma y/o ventriculografía con radionúclidos $\leq 40\%$.
5. Clase funcional \leq III (NYHA)
6. Cualquier género.
7. Edad entre 20 y 75 años
8. Firma de consentimiento informado por escrito de su aceptación al presente estudio.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN:

1. Pacientes que cursen con enfermedades inflamatorias crónicas y autoinmunes, neoplásicas o infecciones activas.
2. Pacientes con enfermedades que cursen con elevación del BNP diferentes a la falla cardiaca como embolismo pulmonar, Insuficiencia renal etapa III-IV y EPOC avanzado (Gold IV).
3. Pacientes del sexo femenino en edad reproductiva.
4. Pacientes con choque cardiogénico y/o que requieran algún procedimiento de revascularización urgente a su ingreso hospitalario.

5. Antecedentes de tratamiento previo con anti-inflamatorios o inmunosupresores.
6. Antecedentes de tratamiento previo con pentoxifilina o alergia conocida al fármaco.
7. Pacientes con niveles de creatinina sérica mayor de 2.5 mg/dl.
8. Antecedentes de discrasias sanguíneas o trombocitopenia.
9. Antecedentes de sangrado de tubo digestivo reciente, evento vascular cerebral de tipo hemorrágico u otro tipo de hemorragia mayor.
10. Pacientes con complicaciones agudas de la diabetes mellitus como cetoacidosis diabética y estado hiperosmolar no cetoácido.
11. Pacientes que cumplan con criterios de alto riesgo de sangrado según el Score de CRUSADE para riesgo de hemorragias mayores.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

1. Paciente quienes no completen seguimiento.
2. Pacientes en quienes inicialmente se consideraran como trombolisis no exitosa, pero que se demuestre mediante angiografía, permeabilidad de la arteria responsable.
3. Decidan retirarse del estudio.
4. Muestras de sangre insuficientes para las determinaciones de marcadores de inflamación.

Previa aprobación del comité científico del Hospital Centro Médico Nacional Siglo XXI, U.M.A.E. Hospital de Cardiología se solicitará a los pacientes elegibles para el estudio, su consentimiento informado para ingresar al mismo. Se formarán dos grupos de pacientes de forma aleatoria, con el empleo de tablas de números aleatorios.

Grupo A: Pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST y disfunción ventricular izquierda que reciban pentoxifilina adicionado a tratamiento convencional.

Grupo B: Pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del ST y disfunción ventricular izquierda con el tratamiento convencional.

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA:

Tomando en consideración del artículo de SLIWA para una diferencia esperada de la fracción expulsión con el tratamiento con pentoxifilina, con un valor de delta del 9%, poder de la prueba de 0.80, $1-\alpha$ de 95%, más 10% de posibles pérdidas, serían 37 pacientes por grupo. Es la variable que tiene la diferencia más baja y por lo tanto la n mas grande, además se considera aumentar 10 pacientes por cada variable confusora.

DEFINICIÓN DE VARIABLES:

VARIABLE INDEPENDIENTE:

Grupos de tratamiento:

Grupo A: Tratamiento con PENTOXIFILINA 400 mg vía oral cada 12 horas

Grupo B: Tratamiento convencional

Definición conceptual: La pentoxifilina es un inhibidor de la fosfodiesterasa, con efecto inmunomodulador de la respuesta inflamatoria, regula la síntesis de TNF α , reduce los niveles citocinas pro-inflamatoria como Proteína C Reactiva y la Interleucina 6, y los efectos nocivos sobre el miocardio. Tiene propiedades vasodilatadoras, antiinflamatorias y anti- apoptósicas y mínimos efectos adversos. Su metabolito activo principal es la 1-(5-hidroxiexil)-3,7-dimetilxantina, se metaboliza totalmente y más del 90% se elimina por vía renal en forma de metabolitos polares no conjugados, solubles en agua. Por su vida media corta no llega a acumularse.

Cuando se administra pentoxifilina por vía oral, su absorción es rápida y casi completa. Después de ingerir una gragea de 400 mg, la sustancia activa es liberada lentamente durante 10 a 12 horas, de modo que se mantienen niveles plasmáticos constantes por aproximadamente 12 horas.

Definición operacional: Los pacientes serán aleatorizados para asignarse a los grupo de tratamiento después de las 72 hrs. del evento agudo.

- **Grupo A:** Tratamiento convencional, (de acuerdo con el criterio de médico tratante, según se describe en metodología)
- **Grupo B:** Tratamiento convencional más PENTOXIFILINA de 400 mg cada 12 horas, durante 3 meses.

Tipo de variable: Cualitativa, Nominal

Escala de medición: Grupo A y Grupo B.

VARIABLES DEPENDIENTES:

A: RESPUESTA INFLAMATORIA

Definición conceptual: Reacción inflamatoria masiva y daño endotelial generalizado que es mediado por una gran cantidad de moléculas proinflamatorias como son: el factor de necrosis tumoral, interleucinas como *IL 1*, *IL 6*, *IL8*, *Th 17*, Proteína C Reactiva, entre otras, en caso de no controlarse esta activación inmunológica masiva, produce lesión molecular que induce cada uno de estos. La respuesta antiinflamatoria tiene como principal objetivo la reducción de la síntesis de interleucinas proinflamatorias, moléculas de adhesión, factores de crecimiento y quimiotácticos de células del sistema inmunológico que limita el daño de la respuesta inflamatoria.

Definición operacional: Para la respuesta pro inflamatoria se realizará determinaciones de los niveles plasmáticos de *TNF*, *IL6*, *Th17*, *Proteína C Reactiva*; para la respuesta anti inflamatoria se cuantificarán los niveles de *IL 10*, a las 72 hrs al momento de aleatorización y a los 3 meses y serán analizados por métodos de ELISA (Citocinas de Respuesta inflamatoria) y Citometría de flujo para los Linfocitos TH 17.

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

Escala de medición: picogramos por mililitro (Pg/ml)

BNP PÉPTIDO TRIGONOMÉTRICO TIPO B O CEREBRAL:

Definición conceptual: Forma parte de las Hormonas Natriuréticas sintetizadas y secretadas por los cardiomiocitos en respuesta al aumento de la volemia, y en respuesta a diferentes estadios de problemas fisiopatológicos cardíacos.

Definición operacional: Se tomará el resultado del pico máximo y a los 3 meses de aleatorización, de BNP de acuerdo con las determinaciones que en forma rutinaria se les realiza a paciente que cursan con disfunción ventricular. Se considera como valores normales de referencia= < 80 pmol/l

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

Escala de medición: pmol/l

B: FUNCION VENTRICULAR:

Definición conceptual: Las paredes del ventrículo izquierdo tienen la suficiente fuerza para impulsar la sangre a través de la válvula aórtica hacia el resto del cuerpo. El ventrículo izquierdo debe hacer frente a una sobrecarga sanguínea debida a una tensión elevada, por lo que fisiológicamente tiende a ensancharse o crecer (fenómeno caracterizado como hipertrofia o dilatación). Si persiste este estrés con la llegada de grandes volúmenes de sangre al ventrículo, por daño miocárdico éste acaba por declararse insolvente y acusa una disfunción que, con el paso del tiempo, se hace crónica e irreversible. Llegados a este punto, la función del miocardio queda comprometida y la capacidad contráctil del corazón acaba perdiéndose.

Definición operacional: Se considerará la evaluación de la función ventricular calculada mediante ecocardiografía transtorácica en reposo que se realice a los pacientes en las primeras 72 hrs. del evento agudo y se evaluará a los 3 meses de iniciado el tratamiento.

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

Escala de medición: Porcentaje. (Razones y proporciones)

C: CLASE FUNCIONAL:

Definición conceptual: Capacidad del paciente para realizar actividades físicas como reflejo de la tolerancia del corazón al esfuerzo.

Definición operacional: Clase funcional de acuerdo la clasificación de la *New York Heart Association*, basada en la capacidad del paciente para realizar su actividad física. Se realizará prueba de esfuerzo en banda sin fin marca Galix Biomedical modelo ERGO-PS, empleando el protocolo de Bruce modificado/Naughton como parte de la rehabilitación y protocolo inicial para definir la clase funcional de todos los pacientes, a los 3 meses

Clase I: Sin limitaciones. La actividad física ordinaria no ocasiona síntomas.

Clase II: Ligera limitación de la actividad física. La actividad física ordinaria causa síntomas.

Clase III: Marcada limitación de la actividad física. Una actividad física menor a la ordinaria ocasiona climatología.

Clase IV: Incapacidad para efectuar cualquier tipo de actividad sin síntomas. Síntomas presentes incluso en el reposo y exacerbación de los mismos con actividad ligera.

Tipo de variable: cuantitativa ordinal

Escala de medición: Clase funcional I, II, III, IV

PROCEDIMIENTOS:

El protocolo será enviado al Comité de Ética e Investigación de Hospital de Cardiología del Centro Médico Siglo XXI, para su aprobación.

Al ingresar el paciente al hospital, con diagnóstico de síndrome coronario agudo con elevación del ST y disfunción ventricular izquierda, se le explicará el propósito del estudio y se le invitará a participar previa explicación de riesgos y beneficios. Los que acepten firmarán carta de consentimiento informado. Se tomarán muestras sanguíneas para medir biomarcadores de respuesta inflamatoria al ingreso, al momento de la aleatorización y a los tres meses de tratamiento, con la finalidad de valorar la respuesta de los biomarcadores. Los pacientes que reúnan los criterios de selección serán aleatorizados mediante bloques balanceados tratando de limitar la posibilidad de desbalances en la asignación de tratamientos, de generar secuencias

repetidas largas de una misma maniobra y de balancear en la medida de lo posible algunos de los sesgos inherentes al proceso de aleatorización simple la cual es descrita en el anexo de este protocolo.

El tratamiento convencional estará al criterio del médico tratante y de acuerdo a las Guías de práctica clínica en el manejo de síndrome coronario agudo y de disfunción ventricular. Podrá incluir doble esquema de antiagregante plaquetario (Ácido acetil salicílico y clopidogrel), vasodilatadores, estatinas además de:

- Inhibidores de la ECA (IECA) tales como captopril, enalapril.
- Bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARA II) tales como losartán y valsartán (en caso de intolerancia a los IECAS).
- Diuréticos, incluyendo tiazídicos o diuréticos de asa y diuréticos
- Bloqueadores de la aldosterona
- Glucósidos digitálicos (en caso de CUMPLIR CRITERIOS para su uso).
- Beta bloqueadores (metoprolol).

Los pacientes serán evaluados clínicamente a su ingreso al estudio, se elaborará historia clínica completa. Se registrarán los datos del expediente clínico del paciente en relación al diagnóstico cardiológico y en búsqueda de datos de insuficiencia cardiaca, se determinará la clase funcional, signos vitales, exámenes de laboratorio de rutina (biometría hemática, química sanguínea, biomarcadores de necrosis miocárdica, proteína C reactiva, BNP, fibrinógeno y tiempo de coagulación), registro del resultado del electrocardiograma y ecocardiograma o función ventricular por medicina nuclear. Serán corroborados los criterios de selección mediante, interrogatorio, exploración física, revisión del expediente clínico, y resultados de los exámenes de rutina.

Se tomarán muestras sanguíneas para la medición de citoquinas y mediadores de respuesta inflamatoria, 10 mililitros de sangre venosa periférica por punción braquial, en ayuno, se depositará en tubos sin anticoagulante que serán centrifugados

inmediatamente posterior de su toma a 1200 rpm por 20 min, se tomará el suero que será congelado a -70°C hasta ser procesadas. El análisis de las citocinas de respuesta inflamatoria será llevado a cabo por método de *ELISA* y el procesamiento de los linfocitos *TH 17* se hará mediante Citometría de flujo.

Se realizará escala de estratificación para riesgo de sangrado a cada paciente con Score de CRUSADE para determinar el riesgo de presentar hemorragias mayores secundario al tratamiento con Pentoxifilina, considerándose a pacientes con Score de alto riesgo de hemorragias, como pacientes excluidos del estudio.

Los pacientes serán evaluados y manejados por médicos independientes al estudio de investigación. El médico que realice los exámenes de gabinete estará cegado a la maniobra, así como el químico que procese las muestras para determinación de las interleucinas. Tres meses después de ser dados de alta serán citados a la consulta externa de cardiología, donde serán evaluados clínicamente, la Clase funcional se valorará mediante de prueba de esfuerzo con protocolo de Naughton o Bruce modificada, y la valoración de función ventricular mediante ecocardiografía. Todos los pacientes serán incorporados desde su egreso hospitalario, según los protocolos internacionales, a Terapia de Rehabilitación Cardíaca para actividad física aeróbica e iniciar plan de marcha.

Se registrará el cálculo de la fracción de expulsión mediante ecocardiografía transtorácica en reposo que se realice dentro de las primeras 72 hrs del evento agudo y se revalorará a los 3 meses de tratamiento. El cálculo de la función del ventrículo izquierdo se realizará con Ecocardiógrafo Marca Philips iE33 con transductor sectorial multifrecuencia S5-1 de 1.7- 3.4 MHz con proyecciones apical de 4 y 2 cámaras. Para estimar la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo se empleará método de Simpson modificado y discos planares, así también se realizará el cálculo de otros parámetros para la función sistólica como inferencia del GC por ITV de la aorta, distancia E/Septum, relación E/E' del anillo lateral de la válvula mitral. Cabe destacar que todos estos estudios se realizan de manera rutinaria para la evaluación de los pacientes con deterioro de función ventricular y solo se analizarán los resultados expuestos en el expediente clínico. El especialista en ecocardiografía estará cegado para la maniobra. El cálculo por ecocardiografía se

grabará en CD y será evaluado por dos ecocardiografistas independientes y se calculará el coeficiente de Kappa para evaluar la variabilidad intraobservador e interobservador.

Determinación por ELISA de citocinas de respuesta inflamatoria:

Las determinaciones se realizarán mediante un sistema de ELISA con base en un principio cuantitativo tipo “sandwich enzyme immuno-assay” (Biosource), utilizando dos diferentes anticuerpos monoclonales dirigidos contra dos diferentes epítopes de las interleucinas, anticuerpo de detección biotinilado, buffer con Streptavidin-HRP (SAV) conjugado, cromógeno y solución de paro. Una vez descongeladas las muestras del plasma al tiempo 0 y los sobrenadantes recolectados en los diferentes tiempos, se colocarán en los microplatos cubiertos, junto con un estándar. Se diluirán tanto los estándares como la muestra, en el buffer ensayo/dilutor estándar. Se tomarán 100 microlitros de los estándares, de la muestra y del control, se colocarán en los pozos por duplicado y se incubarán por 1 hora. Posteriormente se diluirá el anticuerpo de detección biotinilado en el buffer y se agregaron 50 a 100 microlitros de la dilución a cada pozo excepto en el cromógeno vacío, se cubrirá y se incubará por 1 hora a 37°C. Se aspirará la solución de los pozos, se lavarán los pozos con solución lavable y se palmearán con un papel absorbente para remover el exceso de líquido después del lavado final. El SAV se diluirá con el buffer, del cual se agregaron 100 microlitros a cada pozo, se cubrirá y se incubarán por 45 minutos. Pasado el tiempo indicado, se aspirará la solución de los pozos. Nuevamente se lavarán y se removerá el exceso de líquido con papel absorbente. Se agregarán 100 microlitros de sustrato de tetrametilbenzidino a cada pozo y se incubarán por 15 minutos en la oscuridad a temperatura ambiente. Después de éste tiempo se agregaran 50 a 100 microlitros de solución de paro para detener la reacción. La lectura de los microplatos se realizará a 450 nm en los 30 minutos posteriores, en un lector automatizado.

Determinación de IL-17 por citometría de flujo

Las concentraciones de IL-17 se determinará en suero por citometría de flujo usando el kit “Cytometric Bead Array” (CBA) de BD Biosciences. Brevemente. Se

realizará una curva de los estándares de 5 a 5000 pg/ml de concentración de citocina. Posteriormente, a 50 µl de cada concentración de los estándares o sueros, se les adicionarán 50 µl de perlas de captura que están recubiertas con anticuerpos específicos para la citocina y se les adicionarán 50 µl del reactivo de detección de citocina marcado con PE. Los estándares y las muestras serán incubadas por 3 horas a temperatura ambiente en oscuridad. La expresión de la citocina se determinará usando el citómetro de flujo FACSCalibur (BD Biosciences, Mountain View), con el software FlowJo (Tree Star, Inc).

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

1. Recolección de la información:

La información se recopilará en una ficha de datos y desde este instrumento se vaciará en una base de datos computarizada con el paquete estadístico SPSS para Windows.

2. Análisis de la información:

Los resultados se expresaran con medida de tendencia central y dispersión (media \pm desviación estándar o mediana y rangos) de acuerdo con su distribución. Las variables dicotómicas se expresarán con frecuencias y porcentajes. Para el análisis bivariado de variables continuas y comparación de grupos se emplearan t de Student o U de Mann Whitney. Las variables dependientes se evaluarán con T pareada o Wilcoxon. Para variables dicotómicas se utilizará X^2 o prueba exacta de Fisher de acuerdo con los valores esperados. Se realizará evaluación del NNT y riesgo relativo e IC del 95% para el riesgo. Se considerará un valor de $p \leq 0.05$ para significancia estadística. Se calculará el coeficiente de correlación entre la mejoría de la función ventricular y la reducción de sustancias pro inflamatorias y de los niveles séricos de BNP.

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

El estudio será sometido a evaluación por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud del Hospital de Cardiología Centro Médico Siglo XXI, para su aprobación

El estudio se apega a las normas establecidas por la declaración de Helsinki, al reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación y a las Buenas Prácticas Clínicas.

La investigación que se propone utilizará a la pentoxifilina, la cual es un fármaco que se encuentra en el cuadro básico Institucional, de uso común en pacientes con insuficiencia circulatoria periférica, en la insuficiencia cardiaca crónica y algunas miocardiopatías, sin efectos adversos que pongan en peligro la vida de los pacientes y con muy pocos efectos colaterales, como sangrado en paciente de alto riesgo como insuficiencia renal, intolerancia gástrica y trastornos gastrointestinales leves. Se evaluará el efecto aditivo as la terapia convencional, es decir al tratamiento que mundialmente esta aceptado y ha mostrado efectos benéficos en los pacientes con cardiopatía isquémica aguda y crónica, así como en los acasos de disfunción ventricular, según se establece en las Guías de práctica clínica, tanto nacionales como internacionales. Ambos grupos de pacientes serán observados y sometidos a estudios de laboratorio y gabinete que se utilizan rutinariamente en estos casos.

Realizaremos escala de estratificación para riesgo de sangrado a cada paciente, con aplicación de Score de CRUSADE para determinar el riesgo de presentar hemorragias mayores secundario al tratamiento con Pentoxifilina, considerándose a pacientes con Score de alto riesgo de hemorragias, como pacientes excluidos del estudio.

El estudio se considera de riesgo bajo debido a que los procedimientos que se realizaran se consideran procedimientos de bajo riesgo tal como punción de vena periférica, de la cual se pueden presentar complicaciones como dolor o hematoma en el sitio de punción, sin mayor repercusión sobre el estado general de los pacientes. Debido a la realización del Ecocardiograma Transtorácico, estudio que se

realiza en estos pacientes de forma rutinaria como parte del protocolo de atención en el SICA, según se establece en las Guías de Práctica Clínica, como efecto secundario, se puede presentar dolor en sitio de presión del transductor, situación que califica a la maniobra como de bajo riesgo.

No se modificará, ni se interferirá con el tratamiento estándar que ha demostrado beneficio según las Guías de Práctica Clínica, establecido al paciente por el médico tratante.

La adición de la pentoxifilina al tratamiento convencional aun cuando se considera de bajo riesgo debido a que los efectos reportados del fármaco son de leve repercusión clínica en los pacientes seleccionados. Se mantendrá una estrecha vigilancia ante la presencia de cualquier efecto secundario del medicamento, para que en caso necesario, se suspenda su administración. De cualquier forma se tiene considerado el realizar análisis con intención de tratar.

En caso de que el paciente presente algún efecto no deseado del fármaco, será evaluado por un médico Cardiólogo u otro médico de esta Unidad Médica Hospitalaria. Se realizará el reporte correspondiente de efectos adversos ante el comité de farmacovigilancia y ante la COFEPRIS. Dichos efectos formarán parte del análisis de este estudio para la evaluación de la seguridad del fármaco. El paciente constará con una bitácora para el registro de cualquier efecto o manifestación adversa que presente durante el tiempo de tratamiento y se le proporcionará número telefónico para poder contactar al médico durante las 24 horas en el transcurso del tiempo de tratamiento o cualquier duda sobre el estudio así como presencia de reacciones adversas.

Se incluirán pacientes accesibles de tipo institucional que cumplan con los criterios de selección, no habrá ningún sesgo de selección (se podrán incluir pacientes de ambos géneros). Se incluirán pacientes que se encuentran en etapa de convalecencia, no se incluirán pacientes en la etapa aguda del infarto, por lo tanto no son pacientes de alto riesgo, es decir; no es población vulnerable (pacientes en etapa crítica o condición de gravedad). A todos los pacientes se les solicitará firma

de consentimiento informado previa explicación de potenciales riesgos y beneficios del tratamiento, así como, explicarles en que consistirá su participación durante el estudio, cual será la mecánica de evaluación y reevaluación durante todo el periodo de seguimiento y aclaraciones de que hacer en caso de efectos adversos. La invitación para participar y la solicitud de firma de consentimiento informado será realizado por médico diferente al tratante. Su participación será absolutamente voluntaria. Anexo 2.

Los datos de los pacientes se manejarán con absoluta confidencialidad y en ningún momento se empleará información personal que pueda identificarlos en caso de difusión o publicación de resultados.

Las potenciales contribuciones y beneficios de este estudio podrían redundar en una mejor calidad de vida de pacientes con SICA sin elevación del ST que no fueron sometidos a algún procedimiento de reperusión y que tienen deterioro de la función ventricular, una mejoría de clase funcional y potencialmente menor necesidad de re-hospitalizaciones.

RECURSOS Y FACTIBILIDAD

Factibilidad: Al mes ingresan un promedio de 60 a 80 pacientes con el diagnóstico de SICA, de los cuales menos del 50% logran recibir terapia de reperusión. La frecuencia de disfunción ventricular izquierda en nuestra población llega a ser superior al 30%. EL fármaco a emplear se encuentra dentro del cuadro básico del Instituto Mexicano del Seguro Social, y se cuenta con la colaboración del laboratorio de investigación médica en Inmunología del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI, para determinación de los valores de interleucina, contando con insumos y personal necesarios para el procesamiento de las muestras.

RECURSOS HUMANOS:

Se cuenta con médicos cardiólogos con amplia experiencia en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con SICA, así como, especialistas en ecocardiografía para la realización de los estudios necesarios.

RECURSOS MATERIALES

Electrocardiógrafo

Equipo Ecocardiográfico

Caminadora para prueba de esfuerzo

Pruebas de laboratorio: Reactivos para. Proteína C reactiva, TNF IL 17 IL 6, Th 17

Exámenes de laboratorio Rutinarios. Química Sanguínea, EGO, Perfil de lípidos y BNP.

CRONOGRAMA DE TRABAJO

2012-2013

	Segundo semestre 2012	Primer semestre 2013		Segundo semestre 2013	
ACTIVIDAD	JUL-DIC. 2012	ENE-MAR	ABR-JUN.	JUL-SEP	SEP-DIC
Elaboración y del registro del protocolo					
Evaluación y de registro de Proyecto CLIEIS					
Selección de los pacientes Inicio del procedimiento terapéutico					
Seguimiento de los pacientes					
Análisis de la Información					
Elaboración de la tesis y Envío a publicación					

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Sistema nacional de vigilancia epidemiológica número 35 volumen 19 semana 35 del 25 al 31 de agosto del 2002.
2. Collins SP, Levy PD, Lindsell CJ, Pang PS, Storrow AB, Miller CD, et al. The rationale for an acute heart failure syndromes clinical trials network J Card Fail. 2009;15:467-74.
3. Anistchow E. Experimental atherosclerosis in animals. In: Cowdry EV, Eds. Arteriosclerosis. New York, MacMillan 1967: 271-322.
4. Geer JC, McGill HC, Strong JP. The fine structure of human atherosclerotic lesions. Am J Path 1961; 34: 1764-1769.
5. Scaffner T. Arterial foam cells with distinctive immunomorphological and histochemical features of macrophages. Am J Path 1980; 100: 57-80.
6. Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. Annu. Rev. Immunol 1989;7: 145–173.
7. Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. Annu Rev Immunol 1989;7: 145–73.
8. Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. Nature 1996;383: 787–93.

9. Sallusto F, Lenig D, Mackay CR, Lanzavecchia A. Flexible programs of chemokine receptor expression on human polarized T helper 1 and 2 lymphocytes. *J Exp Med* 1998;187: 875– 83.
10. Kotake S, Udagawa N, Takahashi N, Matsuzaki K, Itoh K, Ishiyama S, et al. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *J Clin Invest.* 1999;103: 1345–1352.
11. Fujino S, Andoh A, Bamba S, Ogawa A, Hata K, Araki Y, et al. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut.* 2003;52: 65–70.
12. Matusevicius D, Kivisakk P, He B, Kostulas N, Ozenci V, Fredrikson S, et al. Interleukin-17 mRNA expression in blood and CSF mononuclear cells is augmented in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 1999;5: 101–104.
13. Moseley TA, Haudenschild DR, Rose L, Reddi AH. Interleukin-17 family and IL-17 receptors. *Cytokine Growth Factor Rev* 2003;14: 155–174.
14. Serrano Hernandez A. Helper (TH1, TH2, TH17) and regulatory cells (Treg, TH3, NKT) in rheumatoid arthritis. *Reumatología Clínica* 2009;7: 1-5.
15. Naldi A, e Carneiro J, Chaouiya C, Thieffry D. Diversity and Plasticity of Th Cell Types Predicted from Regulatory Network Modelling. *PLoS Computational Biology Network Modelling* 2010;6: 1-16.
16. Jesse M, Damsker JM, Hansen AM, Caspi RR. Th1 and Th17 cells: Adversaries and collaborators. *Ann N Y Acad Sci.* 2010; 1183: 211–221.

- 17.Libby P. The molecular mechanisms of the thrombotic complications of atherosclerosis. *J Intern Med.* 2008;263: 517–527.
- 18.Eid RE, Rao DA, Zhou J, Lo SF, Ranjbaran H, Gallo A, et al. Interleukin-17 and interferon- γ are produced concomitantly by human coronary artery-infiltrating T cells and act synergistically on vascular smooth muscle cells. *Circulation.* 2009; 119:1424 –1432.
- 19.Hashmi S, Zeng QT. Role of interleukin-17 and interleukin-17-induced cytokines interleukin-6 and interleukin-8 in unstable coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 2006;17: 699 –706.
- 20.Cheng X, Yu X, Ding YJ, Fu QQ, Xie JJ, Tang TT, et al. The Th17/Treg imbalance in patients with acute coronary syndrome. *Clin Immunol.* 2008;127: 89 –97.
- 21.Ranjbaran H, Sokol SI, Gallo A, Eid RE, Iakimov AO, D'Alessio A, et al. An inflammatory pathway of IFN-gamma production in coronary atherosclerosis. *J Immunol.* 2007;178: 592– 604.
- 22.Dart ML, Jankowska-Gan E, Huang G, Roenneburg DA, Keller M, Torrealba JR, et al. Interleukin-17 Dependent Autoimmunity to Collagen TypeV in Atherosclerosis. *Circ Res.* 2010;107: 1-11.
- 23.Li Q, Wang Y, Chen K, Zhou Q, Wei W, Wang Y, et al. The role of oxidized low-density lipoprotein in breaking peripheral Th17/Treg balance in patients with acute coronary syndrome. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;394: 836-42.

24. Ziakas A, Gavriliadis S, Giannoglou G, Souliou E, Gemitzis K, Kalampalika D, et al. In-hospital and long-term prognostic value of fibrinogen, CRP, and IL-6 levels in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *Angiology*. 2006;57: 283-93.
25. Bozkurt B, Kribbs S, Clubb FJ Jr, Michael LH, Didenko VV, Hornsby PJ, et al. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor- α promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats. *Circulation*. 1998;97: 1382–1391.
26. Thaik CM, Calderone A, Takahashi N, Colucci WS. Interleukin-1- modulates the growth and phenotype of neonatal rat cardiac myocytes. *J Clin Invest*. 1995;96: 1093–1099.
27. Seta Y, Shan K, Bozkurt B, Oral H, Mann DL. Basic mechanisms in heart failure: the cytokine hypothesis. *J Card Fail*. 1996;2: 243–249.
28. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1990;323: 236–241.
29. Tracey KJ, Beutler B, Lowry SF, Merryweather J, Wolpe S, Milsark IW, et al. Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. *Science*. 1986;234: 470–474.
30. Natanson C, Eichenholz PW, Danner RL, Eichacker W, Hoffman D, Kuo SM, et al. Endotoxin and tumor necrosis factor challenges in dogs simulate the cardiovascular profile of human septic shock. *J Exp Med*. 1989;169: 823–832.

31. Pagani FD, Baker LS, Hsi C, Knox M, Fink MP, Visner MS. Left ventricular systolic and diastolic dysfunction after infusion of tumor necrosis factor- α in conscious dogs. *J Clin Invest.* 1992;90: 389–398.
32. Hosenpud JD, Campbell SM, Mendelson DJ. Interleukin-1-induced myocardial depression in an isolated beating heart preparation. *J Heart Transplant.* 1989;8: 460–464.
33. Feng W, Li W, Liu W, Wang F, Li Y, Yan W. IL-17 induces myocardial fibrosis and enhances RANKL/OPG and MMP/TIMP signaling in isoproterenol-induced heart failure. *Exp Mol Pathol.* 2009;87: 212-8.
34. Li YY, Feng YQ, Kadokami T, McTiernan CF, Draviam R, Watkins SC, et al. Myocardial extracellular matrix remodeling in transgenic mice overexpressing tumor necrosis factor α can be modulated by anti-tumor necrosis factor α therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000; 97:12746–12751
35. Agnoletti L, Curello S, Bachetti T, Malacarne F, Gaia G, Comini L, et al. Serum from patients with severe heart failure downregulates eNOS and is proapoptotic: role of tumor necrosis factor. *Circulation.* 1999;100: 1983–1991.
36. Morrow DA, James A, de Lemos JA, Blazing MA, Sabatine MS, Murphy SA, et al. Prognostic Value of Serial B-Type Natriuretic Peptide Testing During Follow-up of Patients With Unstable Coronary Artery Disease *JAMA.* 2005; 294: 2866-2871.

37. Francis J, Chu Y, Johnson AK, Weiss RM, Felder RB. Acute myocardial infarction induces hypothalamic cytokine synthesis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004; 286: H2264-71.
38. Packer M, Chung E, Batra S, Lo KH, Kereiakes DJ, Willerson JT. Randomized placebo-controlled dose-ranging trial of infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor in moderate to severe heart failure. Paper presented at: Annual Meeting of the Heart Failure Society of America; 2002;
39. Baumgarten G, Knuefermann P, Mann DL. Cytokines as emerging targets in the treatment of heart failure. *Trends Cardiovasc Med.* 2000;10: 216–223.
40. Ramani M, Khechai F, Ollivier V, Ternisien C, Bridey F, Hakim J, et al. Interleukin-10 and pentoxifylline inhibit C-reactive protein-induced tissue factor gene expression in peripheral human blood monocytes. *FEBS Lett* 1994; 356: 86–8.
41. D'Hellencourt CL, Diaw L, Cornillet P, Guenounou M. Differential regulation of TNFalpha, IL-1 beta, IL-6, IL-8, TNFbeta, and IL-10 by pentoxifylline. *Int J Immunopharmacol* 1996;18: 739-48.
42. Shaw SM, Shaw MKH, Williams SG, Fildes JE. Immunological mechanisms of pentoxifylline in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2009;11: 113–118.
43. Domínguez-Jiménez C, Sancho D, Nieto M, Montoya MC, Barreiro O, Sánchez-Madrid F. with y cools. Effect of pentoxifylline on polarization and migration of human leukocytes. *J Leukoc Biol* 2002;71: 588-96.

- 44.Sliwa K, Woodiwiss A, Kone VN, Candy G, Badenhorst D, Norton G, et al. Therapy of ischemic cardiomyopathy the immunomodulating agent pentoxifylline: results of a randomized study. *Circulation*. 2004;109: 750-5.
- 45.Bahrman P, Hengst UM, Richartz BM, Figulla HR. Pentoxifylline in ischemic,hypertensive and idiopathic-dilated cardiomyopathy: effects on left-ventricular function, inflammatory cytokines and symptoms. *Eur J Heart Fail* 2004;6: 195-201.
- 46.Batchelderv K, Mayosi BM. Pentoxifylline for heart failure: a systematic review. *SAMJ* 2005; 95. 3:171-175.
- 47.FU M. Inflammation in chronic heart failure: what is familiar, what is unfamiliar? *European Journal of Heart Failure* 2009; 11: 111–112

ANEXOS



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
COMISIÓN NACIONAL DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA.
HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.**

FECHA: México, D.F. a _____ de _____ del 2013, a las __:__hrs.

Título del proyecto: **“EFECTO DE LA PENTOXIFILINA EN PARÁMETROS CLÍNICOS Y MARCADORES BIOLÓGICOS DE INFLAMACIÓN EN PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST, SIN TERAPIA DE REPERFUSIÓN”.**

Número de registro ante el CLIEIS:_____.

Le estamos invitando a participar en un estudio de investigación que se llevará a cabo en el Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI. El estudio tiene como propósito evaluar el efecto potencial que tiene la pentoxifilina (medicamento que se utiliza en forma rutinaria en pacientes que tienen problemas de mala circulación en las piernas, debido a obstrucción de sus arterias por grasa (aterosclerosis) sobre la función general del corazón. Además, evaluaremos el efecto que pueda tener el agregar a su tratamiento este medicamento para ver si esto mejora su capacidad de esfuerzo después de haber cursado con un Infarto en su corazón, y que no acudió a tención médica inmediata o que no pudo recibir tratamiento específico que ayuda a reducir el daño en el corazón si se emplea dentro de las primera 8 hrs de que se presentan los primero síntomas de un infarto. Después de que se presenta un infarto, se desencadena respuesta de inflamación por el daño sufrido, pero ésta respuesta puede generar mayor daño en la función del corazón. La pentoxifilina, es un medicamento que ha demostrado tener efectos reguladores o atenuantes de la respuesta inflamatoria en el corazón en otras enfermedades del corazón, además de ayudar a la circulación de la sangre a través de arterias obstruidas por grasa.

Usted ha sido invitado para participar en este estudio debido a que presentó un infarto en su corazón, lo cual le ha producido un deterioro en la función de éste de por lo menos de grado moderado. En caso de aceptar, su participación consistirá en: se me asignará al azar a formar parte de uno de dos grupos (con 74 pacientes cada uno), uno de los cuales recibirán el tratamiento que habitualmente se utiliza en pacientes que sufrieron de un infarto y que presentan daño en la función del corazón; el otro grupo, además del tratamiento habitual recibirá pentoxifilina 400 mg vía oral cada 12 horas por 3 meses. Durante todo el tiempo que dure el estudio nos

mantendremos en contacto con usted, se le indicaran cuando serán sus citas para valorar su evolución y respuesta al tratamiento, se le hará un reconocimiento físico y se le interrogarán sobre posibles molestias que haya presentado. Se le tomarán muestras de sangre (10ml) de una vena de su brazo a su ingreso al estudio y a los 3 meses de iniciado el tratamiento, para poder hacer exámenes especiales y determinar si hay unas sustancias en su sangre que nos indican el tipo de respuesta inflamatoria (interleucinas) que presenta, y cual es el efecto tiene el tratamiento que se le está dando en éstas sustancias. También se le realizarán en los mismo tiempos estudios de Ecocardiografía que se realiza por un cardiólogo especialista, éste es un ultrasonido del corazón, con éste estudio podemos realizar mediciones directas de la forma y valorar la función de éste. Este estudio se realiza en forma rutinaria a los pacientes que tienen enfermedad del corazón, solo puede causar molestia o leve dolor por el apretón que se hace con el transductor en su pecho. Además, a los tres meses de iniciado el tratamiento se le realizará una prueba de esfuerzo, que consiste en subirlo a una caminadora y está, conectado a través de unos cables a un monitor para estar checando a su corazón continuamente. Durante la prueba se irá incrementando en forma progresiva la velocidad e inclinación de la caminadora cada 3 minutos, momentos en los que se le tomará la presión y un electrocardiograma, esto con la finalidad de saber cuál es la capacidad que tiene usted para hacer esfuerzo físico. También es un estudio que se realiza en forma habitual a los pacientes que como usted han cursado con un infarto y son de gran importancia para evaluar su evolución.

Tomaremos información de su expediente sobre los resultados de los estudios que le hayan realizado y la evolución que haya tenido durante su hospitalización de su expediente clínico.

Los riesgos en este estudio, al igual que el recibir cualquier otro medicamento, es que pueden presentarse efectos secundarios, aun cuando no son frecuentes, pueden ser desde reacción alérgica hasta problemas gástricos (dolor abdominal, náusea, vómitos, diarrea) en cuyo caso se tomaran las medidas necesarias (revisión por un médico de esta institución) y de ser necesario se suspenderá el medicamento.

No recibirá ningún pago por su participación en este estudio, ni implicará gasto alguno para usted, un posible beneficio de su participación en este estudio es que los resultados de laboratorio y procedimientos diagnósticos que le sean realizados, le proporcionará información de su estado de salud, además que se le ofrecerá un medicamento que tendrá la estricta supervisión de personal especializado, existiendo la posibilidad que este nuevo tratamiento sea de gran utilidad para usted y todos los pacientes con infarto de miocardio y deterioro de la función del ventrículo izquierdo del corazón, lo cual contribuirá al avance en el conocimiento en la cadena causal de la falla ventricular izquierda crónica, así como su abordaje terapéutico y prevención secundaria de la misma.

Su participación es completamente voluntaria, por lo que sugiero que primeramente lea detenidamente la información que proporcionamos en este documento y que posteriormente haga las preguntas que desee antes de decidir participar o no del estudio.

Toda información o dato que pueda identificar al participante serán manejados confidencialmente. Los resultados de los exámenes que se realicen se darán a conocer a su médico tratante.

Si tiene alguna pregunta, desea más información sobre esta investigación o de presentar alguna reacción al medicamento se puede poner en contacto con el Dr. Arlin Enrique De La Llana Mayorga al teléfono 5585773047, quien estará disponible las 24 horas del día para usted durante el transcurso del tratamiento.

Su firma en este documento significa que ha decidido participar después de haber leído y discutido la información presentada en esta hoja de consentimiento.

Si ha leído este documento y ha decidido participar, por favor entienda que su participación es completamente voluntaria y que usted tiene derecho a abstenerse de participar o retirarse del estudio en cualquier momento, sin que afecte la atención medica que usted recibirá en este instituto.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx.

_____ Nombre del Participante	_____ Firma del participante
Testigo 1	Testigo 2
_____ Nombre, dirección, relación y firma del	_____ Firma del testigo



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
COMISIÓN NACIONAL DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA.
HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.**

FECHA: México, D.F. a _____ de _____ del 2013, a las __:__hrs.

Título del proyecto: **“EFECTO DE LA PENTOXIFILINA EN PARÁMETROS CLÍNICOS Y MARCADORES BIOLÓGICOS DE INFLAMACIÓN EN PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST, SIN TERAPIA DE REPERFUSIÓN**

Nombre _____ Afiliación _____
Teléfono _____ domicilio _____

Grupo _____ NO. de paciente asignado: _____ Número de registro ante el CLIEIS: _____.

Registro de datos clínicos

Fecha	TA Sistolica	TA Diastólica	FC	Peso	Talla	síntomas isquémicos dolor Si No	Duración del dolor minutos	CF NYHA	ECG

Registro de Laboratorio Biomarcadores

Medición	fecha	Factor de necrosis tumoral α	Proteína C Reactiva	BNP	IL10	IL 6	TH 17
Basal Ingreso							
3 meses							

Gabinete

ECOCARDIOGRAMA

	Inicial	3 meses
FEVI		
DSFVI		
DDFVI		
Septum		
Pared posterior.		
Patron de llenado del VI		
FAC		
ITV aortica		
Rel E/E`mitral		

Prueba de esfuerzo.

	3 meses
Mets.	
CF	
DP final	
Cambios ST.	

Reacciones adversas al tratamiento:

Eventos cardiovasculares mayores:

1.-Rehospitalización por falla cardíaca: si ___ no ___ fecha: _____

2.-Reshospitalización por angina: si ___ no ___ fecha: _____

3.-Procedimiento de revascularización: si ___ no ___ fecha: _____