



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DE LA CIUDAD DE MÉXICO
HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA C.M.N. SIGLO XXI



**CARACTERIZACIÓN DE LA FUNCIÓN DE SUBPOBLACIONES DE
MACRÓFAGOS EN PACIENTES CON INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO Y SU
ASOCIACIÓN LA REMODELACIÓN CARDIACA.**

TESIS

Para obtener el grado de especialidad en Cardiología

PRESENTA:

Uriel Castro Contreras

Medico residente de la especialidad de Cardiología
UMAE, Hospital de Cardiología, C.M.N. Siglo XXI

TUTORES:

Dra. Alejandra Madrid Miller.

Encargada de la Dirección de Educación e Investigación en Salud
UMAE, Hospital de Cardiología, C.M.N. Siglo XXI.

Dr. Luis Chávez Sánchez.

Investigador Asociado
Unidad de Investigación Médica en Inmunología,
Hospital de Pediatría, C.M.N. Siglo XXI.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



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.

EJE 1 PONIENTE, AV. CUAUHTÉMOC NO.330, COLONIA DOCTORES, DELEGACIÓN CUAUHTÉMOC, C.P.
06720, CIUDAD DE MÉXICO, NOVIEMBRE 2016.

Autores:

Dr. Uriel Castro Contreras
Residente de Cardiología
Hospital de Cardiología, C.M.N. Siglo XXI.
Teléfono: 56276900.
uri.cc@me.com

Dr. Luis Chávez Sánchez.
Investigador Asociado D
Unidad de Investigación Médica en Inmunología,
Hospital de Pediatría, C.M.N. Siglo XXI.
Teléfono: 56276900. Extensión: 22447.
luis_chz@hotmail.com

Dra. Alejandra Madrid Miller.
Encargada de la Dirección de Educación e Investigación en Salud,
Hospital de Cardiología, C.M.N. Siglo XXI.
Teléfono: 56276900. Extensión: 22152.
akmadrid@prodigy.net.mx

DR EFRAÍN ARIZMENDI URIBE
Director general

Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Cardiología, CMN SXXI

DRA GABRIELA BORRAYO SÁNCHEZ
Directora médica

Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Cardiología, CMN SXXI

M. en C. DRA M. ALEJANDRA G. MADRID MILLER
Encargada de la Dirección de Educación e Investigación en Salud

Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Cardiología, CMN SXXI

D. en C. DR LUIS CHÁVEZ SÁNCHEZ.
Investigador Asociado

Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Pediatría, CMN SXXI

DR URIEL CASTRO CONTRERAS
Residente de Tercer Año de Cardiología

Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Cardiología, CMN SXXI



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

11 de agosto del 2015

Ref. 09-B5-61-2800/201500/2201

Dr. Chavez Sanchez Luis
Unidad de Investigación Médica en Inmunología Siglo XXI
Nivel Central

Presente:

Informo a usted que el protocolo titulado: **Caracterización de las subpoblaciones de macrófagos y remodelación ventricular en pacientes post infarto agudo del miocardio.**, fue sometido a la consideración de esta Comisión Nacional de Investigación Científica.

Los procedimientos propuestos en el protocolo cumplen con los requerimientos de las normas vigentes, con base en las opiniones de los vocales del Comité de Ética en Investigación y del Comité de Investigación de la Comisión Nacional de Investigación Científica del IMSS, se ha emitido el dictamen de **APROBADO**, con número de registro: R-2015-785-077.

De acuerdo a la normatividad vigente, deberá informar a esta Comisión en los meses de enero y julio de cada año, acerca del desarrollo del proyecto a su cargo. Este dictamen sólo tiene vigencia de un año. Por lo que en caso de ser necesario requerirá solicitar una reaprobación al Comité de Ética en Investigación de la Comisión Nacional de Investigación Científica, al término de la vigencia del mismo.

Atentamente,

Dr. Fabio Salazar García Gómez
Presidente
Comisión Nacional de Investigación Científica

Anexo comentarios:

UMMA/iah. F-CNIC-2015-76

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores México 06720 56276900 ext 21210 comis@cis.gob.mx

ÍNDICE

| | |
|----------------------------------|---------|
| Resumen..... | PAG 6. |
| Marco teórico | PAG 8. |
| Justificación | PAG 15. |
| Planteamiento del problema | PAG 16. |
| Pregunta de investigación | PAG 17. |
| Objetivos | PAG 18. |
| Hipótesis..... | PAG 19. |
| Material y Métodos | PAG 20. |
| Diseño del estudio | PAG 20. |
| Grupos de estudio | PAG 20. |
| Criterios de inclusión | PAG 20. |
| Criterios de exclusión | PAG 20. |
| Variables | PAG 22. |
| Métodos y procedimientos | PAG 26. |
| Análisis estadístico | PAG 28. |
| Aspectos éticos | PAG 29. |
| Recursos y factibilidad | PAG 29. |
| Experiencia del grupo | PAG 29. |
| Resultados | PAG 30. |
| Discusión | PAG 36. |
| Conclusiones. | PAG 37. |
| Referencias | PAG 38. |
| Anexos | PAG 44. |

RESUMEN

Antecedentes: La cardiopatía isquémica es la primera causa de mortalidad en México. responsable del 17% del total de las muertes cada año. La insuficiencia cardiaca (IC) sigue siendo una complicación muy frecuente en el curso del infarto agudo de miocardio (IAM); el 50% o más de los pacientes con IC post-IAM mueren dentro de los primeros 5 años; el proceso de remodelación ventricular desempeña un rol fundamental en la fisiopatología de la disfunción ventricular post IAM.

En el corazón infartado, la necrosis de cardiomiocitos resulta en la liberación de su contenido intracelular e inicia una intensa reacción inflamatoria la cual fomenta la formación de nueva colágena que contribuye a la remodelación ventricular. En el IAM y en el post-IAM los macrófagos juegan un papel esencial, éstos se clasifican en subpoblaciones de macrófagos con distintas propiedades funcionales: los macrófagos activados clásicamente o macrófagos M1, se caracterizan por ser proinflamatorios y son productores eficientes de citocinas pro-aterogénicas como la IL-1 β y TNF, expresan CD80, CD86 y HLA-DR; en cambio, los macrófagos activados alternativamente o macrófagos M2 se inducen por la IL-4 e IL-13, y se conocen con propiedad antiinflamatorias, expresan CD36, CD206 y CD 163. El fenotipo y función de las subpoblaciones de macrófagos podrían establecer la dirección que siga la evolución clínica de los pacientes con IAM. Se ha sugerido que acumulación excesiva de macrófagos proinflamatorios promueven la fibrosis intersticial y el depósito de colágena en el miocardio no infartado llevando a la expansión del mismo y remodelado adverso del VI. La remodelación ventricular se considera como una alteración en la estructura (dimensión, masa y forma) del corazón en respuesta al daño cardíaco y/o a la sobrecarga hemodinámica. Esta remodelación cardiaca es responsable de la dilatación ventricular, formación de aneurismas o ruptura del miocardio, expresados clínicamente como falla cardiaca y muerte súbita; La remodelación, por lo tanto, está asociada a peor pronóstico postinfarto. El conocimiento detallado de los mecanismos que determinan la remodelación cardíaca puede permitir el diseño de tratamientos que detengan el proceso y lo reviertan, sin embargo no se conoce con exactitud si la participación de los diferentes fenotipos de macrófagos influyen en el curso de la remodelación cardiaca.

Objetivo: Determinar las subpoblaciones de macrófagos de los pacientes con infarto del miocardio y asociarlo con la evolución clínica, remodelación ventricular y niveles de citocinas.

Diseño del estudio. Cohorte observacional, clínico-básico, de casos concurrentes. **Grupos de estudio.** Pacientes ingresados Hospital de Cardiología de Centro Médico Nacional Siglo XXI con infarto agudo del miocardio dentro de las 24 horas de iniciados los síntomas entre 40-75 años, sin antecedentes de neoplasias o enfermedad inflamatoria. haya aceptado participar en el estudio.

Métodos. Se obtendrá muestra sanguínea venosa. La obtención de células mononucleares, su purificación, la diferenciación de monocitos a macrófagos, determinación de moléculas de superficie y citocinas se llevará a cabo en el laboratorio de inmunología del hospital de Pediatría a cargo del Dr. Luis Chavez. La valoración de la remodelación ventricular se realizará mediante ecocardiografía tridimensional entre el 3o y 5o día postinfarto y a los 3 meses posteriores.

Análisis estadístico. Se realizará un análisis descriptivo de las variables continuas expresadas en medias y desviaciones estándar o mediana y rango intercuartil según su distribución. Las variables categóricas se expresarán en N, frecuencias y proporciones. La comparación entre dos variables continuas se hará con t-student o u de Mann y Whitney según corresponda; tres o más grupos se compararán con ANOVA o Kruskal Wallis según corresponda. Para la comparación de variables cualitativas se empleará Chi 2 o prueba exacta de Fisher de acuerdo con valores esperados. Un valor de $p \leq 0.05$ fue considerado significativo. El análisis estadístico de los datos se realizará utilizando el programa de cómputo SPSS 20.

Resultados: Se evaluaron 20 pacientes, 10 con seguimiento a 3 meses, se encontró una mayor expresión de moléculas CD36 en los monocitos M0 de pacientes con infarto, y este se asoció a presencia de reversibilidad de remodelación cardíaca por ecocardiografía.

Marco teórico

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en México y de estas la cardiopatía isquémica es la principal. En 2014 de un total de 633,641 muertes en México, ocurrieron 121,427 muertes de origen cardiovascular, y la cardiopatía isquémica fue la principal con 82,334 muertes.

Desde 1879 el patólogo Ludvig Hektoen concluyó que el infarto del miocardio es causado por trombosis coronaria, secundaria a cambios escleróticos en las arterias coronarias. [1] Años más tarde se describió a las lesiones ateroscleróticas como engrosamientos asimétricos focales de la íntima de las arterias coronarias [1.2]. Las células inflamatorias e inmunes sanguíneas constituyen una parte importante de un ateroma, siendo el resto células endoteliales vasculares y del músculo liso [1.3].

Desde la descripción por Virchow de la naturaleza inflamatoria de las placas ateromatosas los monocitos-macrófagos y su conversión a células espumosas han tenido el rol central en la aterosclerosis. [1]. En la actualidad se sabe que la aterosclerosis involucra las arterias de mediano y grueso calibre; y se asocia con enfermedades cardiovasculares [2]; entre ellas la angina de pecho estable y al síndrome coronario agudo (SCA). Esta condición considerada de etiología multifactorial se asocia con padecimientos tales como la hipertensión, la diabetes mellitus, la hipercolesterolemia, así como con estilos de vida inadecuados como sedentarismo, tabaquismo, las cuales aceleran la aterogénesis mientras que otros factores como la obesidad y el tabaquismo también pueden promover la trombosis coronaria como complicación de la lesión aterosclerosis [1.4].

Se ha descrito que un desequilibrio en el metabolismo de colesterol conduce a una acumulación excesiva de colesterol en los macrófagos y su transformación en células espumosas [1.7]. La lesión más temprana reconocible del ateroma es una estría grasa, que consiste en una acumulación de células cargadas de lípidos por debajo del endotelio. La mayoría de estas células en la estría grasa son macrófagos junto con algunas células T; las estrías grasas son frecuentes en las personas jóvenes, sin causar síntomas, y pueden progresar a ateromas o desaparecer con el tiempo [1.4, 1.5, 1.6].

Las placas ateroscleróticas tienden a formarse en las curvaturas internas y puntos de ramificación de las arterias, en donde el flujo laminar es perturbado o insuficiente para mantener el estado normal del endotelio, induciendo su activación lo que ocasiona un aumento en la expresión de moléculas de adhesión como selectinas e integrinas, así como de quimioquinas que contribuyen al reclutamiento de monocitos circulantes hacia la lesión [2,4]. También, el endotelio aumenta la permeabilidad hacia lipoproteínas de baja densidad (LDL) que se acumulan en la matriz extracelular a nivel de la íntima en la arteria [4]. En este sitio la LDL es susceptible a diversas modificaciones como la oxidación, generándose la LDL oxidada (LDLox) que es reconocida por los macrófagos a través de CD36 el cual la internaliza y contribuye a la formación de células espumosas esenciales en el desarrollo de la aterosclerosis [4,5,6,7].

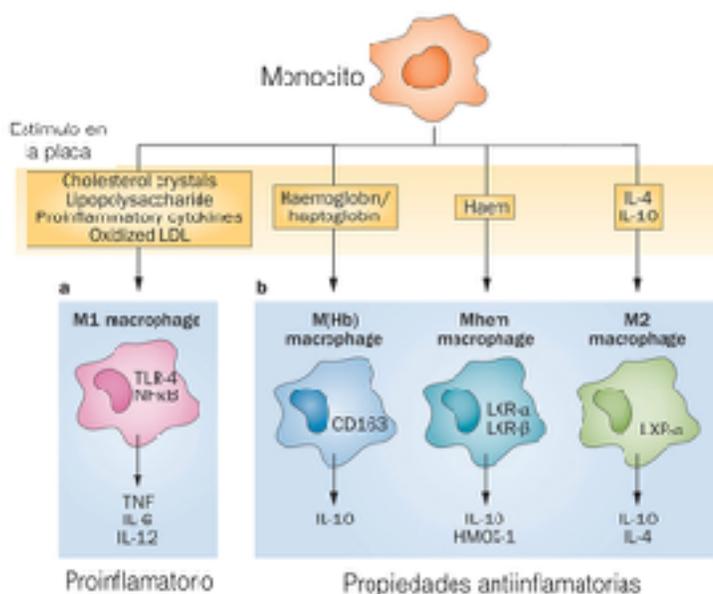
Estos procesos inflamatorios y cambios bioquímicos provocan que las células endoteliales y de músculo liso proliferen, produzcan moléculas de la matriz extracelular, y formen una capa fibrosa sobre la placa de ateroma en vías de desarrollo [1]. En el centro del ateroma, las células espumosas y gotas de lípidos extracelulares forman un núcleo, que está rodeado por una capa de células musculares lisas y una matriz rica en colágeno, células T, macrófagos, y mastocitos que se infiltran en

la lesión y son particularmente abundantes en la región del hombro de la placa, donde el ateroma crece.

Existe bastante evidencia de el rol del LDL en la aterosclerosis, se ha visto que niveles bajos del mismo en plasma reducen la posibilidad de desarrollar aterosclerosis [1.8, 1.9]. En total, seis etapas de las lesiones ateroscleróticas se pueden distinguir; el término "lesiones tempranas" se utiliza para el tipo I y II, que se caracterizan por pequeños depósitos de lípidos en la íntima arterial y cambios endoteliales menores que no afectan el flujo sanguíneo, habitualmente presentes desde la infancia. Las lesiones tipo III son intermedias, de transición entre las lesiones de tipo II y lesiones avanzadas, se caracterizan por colecciones de macrófagos y células de músculo liso embebidas en una matriz extracelular compleja con una arquitectura organizada; la lesión de tipo IV también se conoce como ateroma, se caracteriza por una grave desorganización de la íntima provocada por el núcleo lipídico cubiertas por una capa fibrosa compuesta de células del músculo liso, fibrillas de colágeno y proteoglicanos. Finalmente las lesiones de tipo V se definen por la formación de nuevos tejidos conectivos fibrosos. Las interrupciones de la superficie de la lesión, hematoma, hemorrágica y depósitos trombóticos pueden desarrollarse en estas lesiones avanzadas [2.1, 2.2].

En la última etapa de la enfermedad aterosclerosa ocurre ruptura o ulceración de la placa fibrosa; la vulnerabilidad de la placa se origina por un adelgazamiento de la lesión, donde los monocitos/macrófagos degradan la matriz de la capa fibrosa por medio de colagenasa intersticial, gelatinasa y estromilisina. La degradación de la capa fibrosa puede conducir a una hemorragia, donde las plaquetas activadas se adhieren a la arteria lesionada ocasionando la formación de un trombo en la zona de la lesión vascular, el cual ocluye la luz de la arteria de manera parcial o total, lo que induce un estado inflamatorio y finalmente provoca un infarto agudo del miocardio (IAM) [4,8,9].

En modelos animales se ha demostrado los macrófagos M2 son abundantes en etapas tempranas de la aterosclerosis y se sugiere que pueden tener un efecto ateroprotector [22]; sin embargo, conforme avanza la enfermedad se encuentra un infiltrado de macrófagos M1 y M2 [5] y en etapas avanzadas de la lesión predominan los macrófagos M1 [23] en las regiones de los hombros [24] lo que podría originar una ruptura de la placa por adelgazamiento de los hombros ocasionado por metaloproteínas [25] induciendo un IAM [13].



El IAM es asociado a una respuesta inflamatoria aguda, la cual es un prerrequisito para para la reparación y cicatrización [11]. En el corazón infartado, la necrosis repentina de un gran número de cardiomiocitos resulta en la liberación de su contenido intracelular e inicia una intensa reacción inflamatoria [10], lo que conduce a la activación del complemento a través de la vía de C3 [13, 14]. Además, la matriz extracelular dañada libera señales de alarma endógenas como: fragmentos de hialuronidasa y proteínas de choque térmico, las cuales potencializan el estímulo inflamatorio [15]

Mientras la respuesta inflamatoria se encarga de limpiar el daño, las células muertas y detritos de matriz, activan vías de reparación necesarios para la cicatrización, siendo necesario un balance entre las dos cascadas ya que una desregulación que favorezca la cascada proinflamatoria resulta en una cicatrización desfavorable, remodelación e insuficiencia cardiaca post-infarto [15, 16]. En algunos pacientes post-infarto se aumenta la actividad de metaloproteinasas que degradan la colágena existente, mientras promueven la formación de nueva colágena que en conjunto con los miocitos contribuyen a la remodelación ventricular; en el mismo sentido el TGF β ésta implicado en la remodelación del ventrículo izquierdo (VI) y activa a los fibroblastos, los cuales promueven la fibrosis [17]; estos eventos pueden contribuir a un remodelado adverso del VI [18]. En el IAM y en el post-IAM diversos tipos celulares están involucrados tanto en la reacción inflamatoria, como en la remodelación del miocardio e incluye a los monocitos/macrófagos [11, 15].

En modelos murinos se han reconocido 2 tipos diferentes de monocitos según su fenotipo, los primeros con fenotipo Gr1^bLy6C^{high}CCR2^b CX3CR1^{low} y los segundos con el fenotipo Gr1^{low}Ly6C^{low}CCR2^b CX3CR1^{high}; los primeros con actividad proinflamatoria mientras que los segundos con propiedades antiinflamatorias. Por otro lado en humanos también se han descrito subtipos de monocitos: los clásicoicos, (CD14++CD16-), intermedios (CD14++CD16+) ay no-clásicos(CD14+CD16+); los monocitos CD14++CD16+ expresan altos niveles de CX3CR1, HLA-DR, CD80 and CD86 y producen niveles altos de citocinas proinflamatorias (TNF), mientras que los monocitos (CD14++CD16-) expresan altos niveles de CCR1, CCR2, CXCR2 y producen niveles altos de IL-10 [5].

Los macrófagos derivan de monocitos y se encuentran en diversos tejidos, en donde tienen diversas funciones como en la reparación de tejido y respuesta inflamatoria [5]. La función principal de los macrófagos en el daño del miocardio es remover la matrix extracelular dañada, células cardiacas en apoptosis y necrosis, secretan citocinas, promueven la resolución inflamatoria, cicatrización, angiogenes y remodelación del tejido, se sugiere que estas funciones en conjunto del macrófago contribuyen a conservar la contractilidad miocárdica y previenen la insuficiencia cardiaca [19]. Es evidente que en el IAM prevalece un entorno rico en citocinas y factores de crecimiento como el GM-CSF y el M-CSF [11, 20, 21] este entorno dinámico de mediadores en el IAM puede modular de forma dinámica la generación de las subpoblaciones de macrófagos con distintas propiedades funcionales.

En este sentido los macrófagos en presencia de GM-CSF y en combinación con el LPS o IFN- γ , inducen macrófagos activados clásicamente, los cuales se denominan macrófagos M1. Estos macrófagos se caracterizan por ser proinflamatorios y son productores eficientes de radicales libres, intermediarios de nitrógeno y de citocinas pro-aterogenicas como la IL-1 β y TNF [5] se ha visto que éstos macrófagos “proinflamatorios” se encuentran en las fases iniciales del infarto y promueven el daño miocárdico. Por otro lado, los macrófagos activados alternativamente o macrófagos M2 se inducen por la IL-4 e IL-13 [5, 22], estas células producen bajos niveles de IL-12 e IL-23 y secretan altos niveles de CD206,

CD163 y IL-10, además expresan altos niveles de receptores de manosa y “scavenger” [5, 22], éstos macrófagos actuarían en estadios más tardíos del infarto promoviendo angiogénesis, síntesis de matriz extracelular y la recuperación del miocardio [22.1]; estas evidencias sugieren dos tipos de macrófagos funcionalmente diferentes, más aún estos macrófagos podrían jugar un papel central en el IAM.

EL corazón humano tiene una capacidad limitada de regeneración y la recuperación posterior al infarto en adición a la restauración del aporte de oxígeno depende demasiado de la respuesta inflamatoria. El proceso de recuperación posterior al infarto involucra una cascada compleja de respuestas moleculares, celulares y humorales que influyen los cambios estructurales en el corazón, [26] la recuperación consiste en el reemplazo de miocardio necrótico por tejido de cicatrización, lo cual es mediado por monocitos [27, 28]. Una respuesta adecuada es crucial para preservar la función ventricular, mientras que una respuesta inadecuada podría conducir a una remodelación cardíaca conllevando al deterioro de la función cardíaca [26].

en el infarto agudo del miocardio en el humano Inicialmente los macrófagos CD14+CD16⁻ se acumulan en la periferia de la zona del infarto (12 h a 5 días) y conforme avanza el tiempo los macrófagos CD14+CD16⁻ y CD14+CD16⁺ migran al núcleo del infarto en una fase proliferativa; A través de la secreción de citocinas antiinflamatorias y factores de crecimiento, como el VEGF y TGF- β , podrían promover la angiogénesis, síntesis de la matriz extracelular y la curación de miocardio [25, 28] En las etapas tempranas del IAM en el modelo de ratón, predominan los macrófagos activados clásicamente (macrófagos M1), los cuales contribuyen a la fagocitosis, proteólisis e inflamación mientras su fenotipo cambia a un tipo activado alternativamente (macrófago M2) durante la transición de la inflamación hacia la formación del tejido de cicatrización [27, 28], se sugiere que estos macrófagos ayudan a reconstruir el tejido mientras la angiogénesis es regulada a través del VEGF y por miofibroblastos a través del TGF- β [27], además los macrófagos facilitan la cicatrización de las lesiones a través de la fagocitosis de células necróticas y secreción de factores de crecimiento y de moléculas angiogénicas después de la remodelación ventricular izquierda tras el IAM [29], Se ha sugerido que la acumulación excesiva de células CD16 + CD14 posterior al IAM puede incrementar la inflamación del miocardio, lo que lleva a la expansión del infarto y remodelado adverso del VI. [30]

Estos datos sugieren que las subpoblaciones de macrófagos son esenciales en la inflamación en el IAM, así como en la resolución de la inflamación post-IAM y en la remodelación ventricular izquierda después del IAM.

Remodelación cardíaca

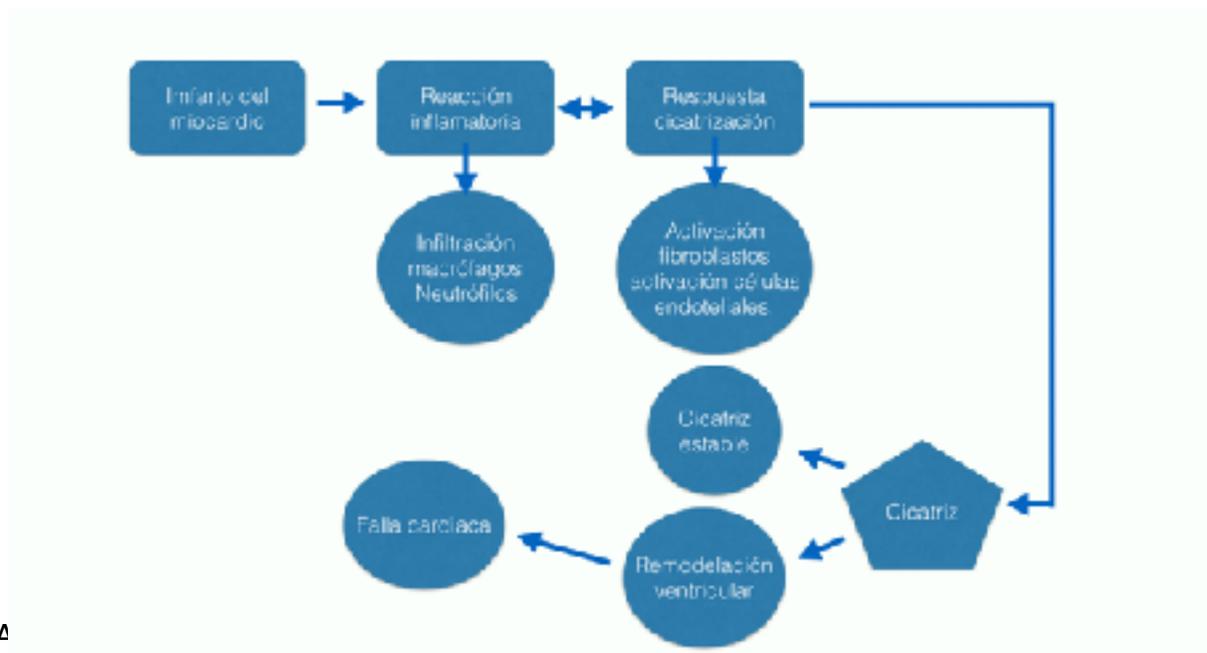
El infarto de miocardio (MI) es la causa más frecuente de insuficiencia cardíaca, ésta es una enfermedad incapacitante con una alta prevalencia y amplio impacto socioeconómico. Los pacientes post IAM que desarrollan insuficiencia cardíaca tiene mayor riesgo de futuros eventos cardiovasculares, arritmias y mayor mortalidad [31].

El manejo de los síndromes coronarios ha tenido grandes avances desde mediados del siglo XX, inicialmente el reposo absoluto en cama era la única medida empleada, donde los pacientes frecuentemente eran encontrados muertos presumiblemente posterior a desarrollar arritmias ventriculares. El desarrollo de unidades de cuidados coronarios redujo la mortalidad intrahospitalaria [1], [32]. a inicios de los 70 se trató de reducir el desequilibrio entre aporte y demanda de oxígeno, en

1976 se instauró el tratamiento trombolítico con infusión intravenosa de estreptoquinasa [33]. En el estudio ISIS-2 se mostró que la adición de aspirina redujo la mortalidad; estudios posteriores mostraron que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina administrados a largo plazo también redujeron la mortalidad [34]. El uso de betabloqueadores e inhibidores de la aldosterona y estatinas también redujeron la mortalidad; sin embargo aunque el intervencionismo coronario percutáneo y la terapia farmacológica han mejorado el pronóstico de estos pacientes, la insuficiencia cardíaca sigue siendo una complicación muy frecuente en el curso del infarto agudo de miocardio (IAM); el 50% o más de los pacientes con insuficiencia cardíaca postinfarto mueren dentro de los primeros 5 años; el proceso de remodelación ventricular desempeña un rol fundamental en la fisiopatología de la disfunción ventricular post IAM. En el corazón infartado, la remodelación ventricular izquierda es una combinación de la expansión del infarto, la sobrecarga de presión y sobrecarga de volumen [35.1].

El tamaño del infarto es dinámico, ya que la pérdida de miocardio viable es progresiva posterior a la oclusión coronaria durante algunas horas, durante las primeras semanas posteriores al infarto, la región informada puede expandirse aún más o contraerse, esta expansión es determinante para la remodelación miocárdica y el pronóstico del paciente [29.1].

La remodelación ventricular se considera como una alteración en la geometría y arquitectura (dimensión, masa y forma) del corazón no asociada a la precarga que ocurre en respuesta al daño cardíaco y/o a la sobrecarga hemodinámica asociada con la activación neurohormonal [30]. Estos cambios en el tejido miocárdico llevan a la dilatación del ventrículo izquierdo el cual adopta una forma esférica y consecuentemente ocurren cargas mecánicas de novo para el corazón insuficiente con la correspondiente disfunción miocárdica; durante el remodelado se incrementa el volumen diastólico final [36], consecuentemente aumenta la tensión de la pared del ventrículo izquierdo, lo que podría dar lugar a la expresión sostenida de los genes activados por estiramiento (angiotensina II, endotelina, y TNF) [61,62] y/o aumento del estrés oxidativo como resultado de la hipoperfusión subendocárdica, con la activación resultante de las familias de genes que son sensibles a la generación de radicales libres [37, 38].



El desarrollo de remodelación del ventrículo izquierdo conlleva un peor pronóstico, incremento de la mortalidad y desarrollo de falla cardíaca en el paciente post infarto.

La remodelación postinfarto ha sido dividida en una fase temprana (dentro de las 72 horas) y una fase tardía (más de 72 horas).

La fase temprana implica la expansión de la zona del infarto, que puede resultar en la ruptura ventricular temprana o formación de aneurisma [39]. La expansión del infarto se produce pocas horas después de la lesión de los miocitos, resulta de la degradación del colágeno que se encuentra entre los miocitos por proteasas de serina y la activación de metaloproteinasas de matriz liberadas por los neutrófilos [40]; lo anterior da como resultado el adelgazamiento de la pared y la dilatación ventricular, lo que provoca un incremento en el estrés diastólico y sistólico de la pared [40.1]. El aumento del estrés de la pared es un poderoso estímulo para la hipertrofia mediada por los mecánorreceptores y traducción de señales intracelulares, en parte a través de la liberación de la angiotensina II, que inicia la síntesis de las unidades de ensamblaje contráctil [40.2]. La expansión del infarto provoca la deformación del borde isquémico del miocardio a distancia, lo que altera las fuerzas de Frank-Starling y aumenta el acortamiento de la fibra miocárdica; ese acortamiento, junto con el aumento de la frecuencia cardíaca resulta en la hipercontractibilidad compensatoria del miocardio no infartado [40.3].

En la fase tardía del remodelado existe una hipertrofia del miocito con alteraciones en la arquitectura del miocardio, que ayudan a distribuir el incremento en el estrés de la pared de manera uniforme, mientras la matriz extracelular forma una cicatriz de colágeno para estabilizar las fuerzas de distensión y prevenir mayor deformación. los miocitos pueden incrementar su volumen hasta en un 70%.

La remodelación final implica globalmente al ventrículo izquierdo y está asociada con la dilatación dependiente del tiempo, la distorsión de la forma ventricular e hipertrofia mural de los segmentos no infartados [39].

Uno de los métodos actuales que permiten evaluar la función ventricular y la remodelación es la ecocardiografía en sus diferentes modalidades técnicas como es el modo bidimensional, doppler y las técnicas actuales de strain rate o speckel tracking. Éste último permite realizar el análisis de deformación miocárdica (myocardial strain), lo cual aporta información sobre la función tanto sistólica, como diastólica individualizada en cada uno de los segmentos del miocárdico en las tres direcciones espaciales: longitudinal (fibras subendocárdicas), radial (fibras mesocárdicas) y circunferencial (fibras subepicárdicas) [31]. Estos parámetros se ven alterados en los pacientes con infarto agudo del miocardio y en algunos casos reflejan compromiso subclínico de la FEVI. Bochenek T, et al., reportó que el strain global longitudinal con un punto de corte de -12.5% fue predictor de remodelación ventricular en pacientes postinfarto del miocardio con elevación del segmento ST a los 3 meses de seguimiento (OR de 1.19; IC 95%, 1.04–1.37). Además, encontraron una correlación moderada entre el valor pico del strain longitudinal con los cambios en los subvolúmenes atribuidos a disfunción irreversible de los segmentos del miocardio dañado [32]. Por otro lado, existe evidencia científica de que la elevación de las presiones de llenado del VI se asocian con la remodelación ventricular adversa,

con un aumento en la incidencia de la insuficiencia cardíaca y peor sobrevida. La relación de la velocidad del flujo transmitral temprano (E) con la velocidad del anillo septal mitral en la diástole temprana (E / e') ha demostrado ser el predictor de la presión de llenado del VI elevada no invasivo más preciso [33,34].

Justificación

Los macrófagos son una población celular heterogénea que rápidamente cambian sus funciones en respuesta al microambiente. En este sentido se han establecido dos tipos de macrófagos los M1 y M2, los cuales juegan un papel relevante en enfermedades inflamatorias. Reportes recientes se han enfocado en estudiar el papel de las subpoblaciones de macrófagos en el IAM en modelos animales. En las etapas tempranas del IAM los macrófagos expresan genes de macrófagos M1 y se sugiere que inducen una respuesta inflamatoria. Mientras que en etapas tardías post-IAM los macrófagos expresan genes de macrófagos M2 y se sugiere que estos macrófagos participan en el proceso de remodelación del tejido cardíaco dañado. Más aún, en la periferia del IAM en el humano se ha descrito un infiltrado de macrófagos, los cuales en la etapa del post-IAM migran hacia el núcleo del infarto. Las evidencias sugieren que las subpoblaciones de macrófagos podrían tener un papel potencial en la enfermedad cardiovascular, por lo que planteamos determinar la función de las subpoblaciones de macrófagos en pacientes con IAM. La función de las subpoblaciones de macrófagos podrían establecer la dirección que siga la evolución clínica de los pacientes con IAM repercutiendo en la remodelación cardíaca y por ende en los valores de función ventricular y strain medidos por ecocardiograma. Este estudio podría brindar información esencial que permita considerar la regulación de la función de las subpoblaciones de macrófagos como una nueva opción terapéutica modulando la respuesta inmune y lograr la estabilización de los pacientes, adicional al tratamiento existente en la actualidad.

Planteamiento del Problema

Las subpoblaciones de macrófagos juegan un papel importante en la respuesta inmune, tanto en condiciones homeostáticas como patológicas. En el IAM se ha demostrado que los macrófagos se acumulan en el tejido dañado, además los macrófagos funcionalmente secretan citocinas, metaloproteinasas, remueven la matrix extracelular dañada, promueven la resolución inflamatoria, cicatrización, angiogenes y remodelación del tejido. En este mismo entorno, estudios en modelos animales sugieren un papel de los macrófagos M1 y M2 en la inflamación y en la remodelación del tejido dañado, respectivamente en el IAM. Sin embargo, no existen estudios del papel que pudieran tener las subpoblaciones de macrófagos en el IAM en el humano, ni en la repercusión de los mismos en la remodelación ventricular en el humano. En este sentido se desconoce la capacidad de fagocitosis y citocinas asociadas a la inflamación o a la remodelación en las subpoblaciones de macrófagos en el IAM y post-IAM en relación con el sujeto sano.

Pregunta de investigación

En los pacientes con infarto agudo del miocardio:

¿Tendrá alguna asociación la función de las subpoblaciones de macrófagos in vitro con la evolución clínica y la remodelación ventricular en los pacientes con IAM?

¿Cuál será la asociación de los niveles de citocinas y marcadores de angiogénesis en suero de los pacientes y sujetos sanos con la actividad funcional de los macrófagos?

Objetivos

Objetivo General

Determinar las subpoblaciones de macrófagos de los pacientes con infarto del miocardio y asociarlo con la evolución clínica, remodelación ventricular y niveles de citocinas.

Objetivos Específicos

Determinar e las subpoblaciones de macrófagos de los pacientes con IAM.

Determinar los niveles séricos de citocinas y marcadores de angiogénesis en suero de pacientes con IAM y sujetos sanos.

Correlacionar las citocinas y marcadores de angiogénesis con la función de las subpoblaciones de macrófagos, así como con la evolución de la enfermedad.

Evaluar la función ventricular y la remodelación ventricular mediante ecocardiografía de los pacientes con infarto en los primeros 3 días y 3 meses del evento, y asociarlo con el fenotipo de subpoblaciones de macrófagos que presentan.

Hipótesis

Las subpoblaciones de macrófagos provenientes de pacientes con IAM tendrán más aumentada su función de fagocitosis en comparación con sujetos sanos.

Los niveles de citocinas y marcadores de angiogénesis en suero serán mayores en los pacientes con IAM, que en sujetos sanos.

La función de las subpoblaciones de macrófagos in vitro se asocia con la evolución clínica y la remodelación ventricular en los pacientes con IAM

Material y métodos

Diseño del estudio

Desde el punto de vista clínico se trata de una cohorte observacional, clínico-básico, de casos concurrentes.

Grupos de estudio

Se incluyeron casos concurrentes, de pacientes que ingresaron al Hospital de Cardiología de Centro Médico Nacional Siglo "XXI", que cumplieron con los criterios de selección. Los pacientes con infarto agudo del miocardio se incluyeron dentro de las 24 horas de iniciados los síntomas en la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares para la toma de muestra. Del expediente clínico se obtuvo información relacionada a la sobrevida del paciente. El grupo de sujetos sanos pareados por edad, se reclutó de banco de sangre.

Criterios de inclusión para pacientes

1. Pacientes de cualquier género.
2. Edad entre 40 a 75 años de edad
3. Pacientes con diagnóstico de infarto agudo del miocardio, dentro de las 24 horas de iniciados los síntomas.
4. El diagnóstico de infarto se consideró con la presencia de biomarcadores de necrosis miocárdica, más la uno de los siguientes criterios:
 - A. Dolor precordial de tipo isquémico \geq 30 min. de duración, acompañado o no de disnea, diaforesis, náusea y/o vómito.
 - B. Desnivel positivo del segmento ST igual o mayor de 1 mm en 2 o más derivaciones que vean la misma cara o presencia de BRIHH de reciente aparición.
 - C. Presencia de ondas Q patológicas de novo en por lo menos 2 derivaciones contiguas.
 - D. Firma de consentimiento informado

Criterios de exclusión para pacientes

Pacientes que cursaron con síndrome anémico.

2. Antecedentes de enfermedad neoplásica, inflamatoria crónica o proceso infeccioso activo.
3. Antecedentes de tratamiento previo con anti-inflamatorios o inmunosupresores.
4. Niveles de creatinina \geq 1.6 mg/dl.

5. Trombocitopenia o discrasia sanguínea conocida.
6. Pacientes a los que no se logró obtener la cantidad de sangre necesaria para los ensayos.
7. Pacientes en los que no se logró obtener el número de monocitos necesarios para los experimentos.
8. Pacientes con mala ventana ecocardiográfica.
9. Pacientes en quienes no se completó su seguimiento a los 3 meses.
10. Pacientes con infarto del miocardio previo.

Criterios de inclusión para sujetos sanos

1. Sujetos de cualquier género.
2. Edad entre 40 a 55 años de edad
3. Sujetos sin datos electrocardiográficos o clínicos sugestivos de isquemia miocárdica, o alteraciones en el ritmo o la conducción.
4. Sujetos sin factores de riesgo cardiovascular mayor.
5. Aceptación para participar en el estudio

Criterios de exclusión para sujetos sanos

1. Sujetos que presentaron datos electrocardiográficos sugestivos de isquemia miocárdica.
2. Sujetos con antecedentes de enfermedad neoplásica, inflamatoria crónica o proceso infeccioso activo.
3. Antecedentes de tratamiento previo con anti-inflamatorios o inmunosupresores.
4. Sujetos a los que no se logró obtener la cantidad de sangre necesaria para los ensayos.
5. Sujetos en los que no se logró obtener el número de monocitos necesarios para los experimentos.

Tamaño de la muestra

El tamaño de muestra se calculó para diferencia de medias de los niveles de IL-17 de los pacientes con infarto agudo del miocardio en comparación con los pacientes sanos [11], con un valor de delta de 51.5, $1-\alpha = 95\%$, y $1-\beta = 80\%$, con lo que se consideraron 12 sujetos por grupo.

VARIABLES

Definición de variables:

Variables Independientes

Células provenientes de pacientes:

- I. pacientes con infarto agudo del miocardio.
- II. sujetos sanos.

Definición conceptual: Los pacientes con infarto agudo del miocardio son aquellos que presentan manifestación clínica de isquemia aguda o necrosis miocárdica aguda debida a reducción del flujo coronario, aporte de oxígeno miocárdico insuficiente, desequilibrio entre el aporte y demanda de oxígeno, asociada a la enfermedad arterial coronaria con erosión o ruptura de la placa aterosclerosa y la subsecuente oclusión parcial o total de la luz del vaso. Se consideró un sujeto sano a la ausencia de enfermedad o estado patológico alguno.

Definición operativa: Se consideró el diagnóstico de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, con la presencia de elevación de marcadores de necrosis miocárdica como elevación de CPK total mayor al 150% de su valor basal normal o de niveles de troponinas, más 1 de los siguientes criterios: a) Dolor precordial de tipo isquémico ≥ 30 min. de duración, acompañado o no de disnea, diaforesis, náusea y/o vómito. b) Desnivel positivo del segmento ST igual o mayor de 1 mm en 2 o más derivaciones que ven la misma cara o presencia de BRIHH de reciente aparición. Se consideró a sujetos sanos a aquellos en quienes se descartó la presencia de signos o síntomas de isquemia miocárdica, enfermedad inflamatoria crónica, neoplásica o infecciosa.

Tipo de variable: nominal.

Escala de medición: grupo I y grupo II.

Variables dependientes

Citocinas pro-inflamatorias:

Definición conceptual: Citocina pro-inflamatoria es una proteína producida por células activadas, participando en la inducción, expresión y regulación de otras moléculas inflamatorias.

Definición operacional: Se consideró citocinas pro-inflamatorias la: IL-1 β , IL-8, se realizaron mediciones de proteína mediante quimioluminiscencia.

Escala de medición: Variable de razón.

Tipo de Variable: Cuantitativa continúa.

Factores de crecimiento:

Definición conceptual: Es una proteína producida por células activadas, participando en la inducción, expresión y regulación de otras citocinas, así como en la diferenciación celular.

Definición operacional: Se consideraron factores de crecimiento al: VEGF-A y VEGF R1, se realizaron mediciones de proteína mediante quimioluminiscencia o por ELISA.

Escala de medición: Variable de razón.

Tipo de Variable: Cuantitativa continúa.

Moléculas de superficie: CD80, CD86, HLA-DR, CD36, CD206 CD163.

Definición conceptual: CD80 y CD86 son moléculas de superficie celular presente en células presentadoras de antígenos. Proporciona un estímulo necesario para la activación celular. HLA-DR es una molécula de superficie celular presente en las células presentadoras de antígenos, proporciona un estímulo necesario para la activación de linfocitos T. CD36 CD206 Y CD 163 son receptores de reconocimiento de patrón. Proporcionan señales para la activación celular.

Definición operacional: Se realizaron las mediciones de las moléculas mediante citometría de flujo.

Escala de medición: Variable de razón.

Tipo de variable: Cuantitativa continúa.

Evolución clínica

Definición conceptual: Se consideraron al conjunto de cambios en los signos o síntomas, más o menos previsible que presenta los pacientes con una determinada patología o enfermedad.

Definición operacional: se tomaron en consideración los eventos de falla cardiaca, la recurrencia de eventos isquémicos durante su hospitalización y a los 3 meses de evolución.

Tipo de variable: cualitativa nomina

Escala de medición: presente o ausente.

Remodelación ventricular

Definición conceptual: alteración en la estructura (dimensión, masa y forma) del corazón en respuesta al daño cardíaco

Definición operacional: La valoración de la remodelación ventricular se realizó mediante ecocardiografía tridimensional. Se consideró la presencia de remodelación ventricular a los 3 meses de evolución cuando se presentó un incremento de >20% del VDFVI (volumen diastólico final del ventrículo izquierdo) y/o del volumen sistólico final del VI (VSFVI), strain global longitudinal >-15%. Se consideró remodelación ventricular con la presencia de 2 o más de los parámetros señalados a los 3 meses de evolución en comparación con los parámetros iniciales entre el 3º y 5º día postinfarto.

Tipo de variable: cualitativa nominal

Escala de medición: presente o ausente

Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo

Definición conceptual: Se refiere a un parámetro de la función ventricular, al porcentaje de volumen sanguíneo del total que llega al ventrículo durante la diástole y que es expulsado del durante sístole

Definición operacional: Se calculó mediante ecocardiografía biplanar empleando el método de Simpson modificado. Se realizó el cálculo de la fracción de expulsión entre el 3 y 5º día postinfarto y a los 3 meses de evolución.

Tipo de variable: cuantitativa de razón

Escala de medición: porcentaje.

Tamaño y localización del infarto.

Definición conceptual: El tamaño y localización del infarto está relacionado con la arteria y el área irrigada por la arteria coronaria que se obstruye, así como el tiempo del retraso en recibir el tratamiento médico necesario y el que haya recibido terapia de reperfusión.

Definición operacional:

- Localización del infarto: Se consideró la localización del infarto de acuerdo con la región electroanatómica en donde se observó la elevación del segmento ST (por lo menos 2 derivaciones electrocardiográficas contiguas que vean la misma región).

Tipo de Variable: cualitativa politómica

Escala de medición: Anterior, lateral, inferior y ventrículo derecho.

- Tamaño del infarto: Se estableció mediante ecocardiografía de acuerdo con el número de segmentos involucrados, así como con la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo. Así mismo, se consideró de acuerdo con la magnitud de elevación de biomarcadores de necrosis miocárdica

Tipo de variable: cuantitativa continua

Escala de medición: No. segmentos, FEVI en porcentaje, y elevación biomarcadores en UI/L o ng/dl

Variables confusoras.

Terapia de reperfusión

Definición conceptual: procedimiento terapéutico mediante el cual se logra la recuperación del flujo sanguíneo de la arterial causante de un infarto

Definición operacional: el tipo de terapia de reperfusión empleada fuera únicamente trombolisis (TBL), intervención coronaria percutánea (ICP) primaria, o ICP temprana, exitosa o fallida.

Tipo de variable: cualitativa nominal

Escala de medición: TBL, ICP primaria o ICP temprana, exitosa o fallida

Factores de riesgo cardiovascular

Definición conceptual: Son enfermedades o marcadores biológicos que se asocian a una mayor probabilidad de sufrir una enfermedad cardiovascular,

Definición operacional: se tomaron en consideración el antecedente previo de factores de riesgo cardiovascular mayor, si recibían tratamiento o no, o bien, los factores que se detectaron durante su hospitalización o seguimiento: Hipercolesterolemia, diabetes, hipertensión, tabaquismo, obesidad; y el control que lleven de los mismos durante su seguimiento.

Tipo de variable: cualitativa nominal politómica

Escala de medición: presente o ausente de cada una.

Métodos y procedimientos.

Se incluyeron pacientes en forma consecutivas que ingresaron al Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, con diagnóstico de infarto agudo del miocardio. Para cada paciente que se incluyó al presente protocolo, se verificó la evaluación realizada por el médico tratante, tanto en urgencias, como en piso de hospitalización, sobre su diagnóstico y estratificación de riesgo, así como el tratamiento inicial en acorde con la estratificación de riesgo establecida. Cada paciente que se incluyó tuvo evaluación ECG de 12 derivaciones y de ser necesario el círculo completo, determinación de marcadores de necrosis miocárdica (como CPK MB y/o troponinas), química sanguínea, hemoglobina, plaquetas y perfil de lípidos. La toma de muestra de sangre de los pacientes con IAM se realizó dentro de las primeras 24 horas de iniciado el evento agudo. Al grupo de sujetos sanos se le realizó un interrogatorio directo, explotación física, así como electrocardiográfica, factores de riesgo cardiovascular, la ausencia de datos clínicos y electrocardiográficos sugestivos de isquemia miocárdica, enfermedad inflamatoria crónica, neoplásica o infecciones activas.

Toma de muestras de sangre

Se obtuvieron las muestras sanguíneas vía venosa para los donadores sanos y a partir de catéter periférico o vía venosa para los pacientes, previa asepsia y antisepsia, se obtuvo un volumen de 20 ml, de los cuales 15 ml de sangre venosa se colocaron en tubos que contienen 1000 U heparina por ml de sangre y 5 ml de sangre venosa en tubos sin anticoagulante. En caso de no contar con catéter periférico se realizó punción de vena periférica.

Obtención de células mononucleares

Se tomó 15 ml de sangre heparinizada se diluyó en PBS 1X a pH= 7.4 en una relación 1:3 posteriormente 7 ml de sangre diluida se colocó sobre 4 ml de lymphoprep (Axis-Shield, Liverpool, UK) en tubo de 15 ml y se centrifugó a 2000 rpm 30 minutos, se recuperó el anillo entre el lymphoprep y el plasma, se lavaron las células mononucleares 2 veces con PBS 1X, el paquete recuperado se resuspendió en 2 ml de medio RPMI 10% SFB (Invitrogen Carlsbad, CA).

Purificación de monocitos totales

Se realizó la purificación de monocitos, mediante selección negativa utilizando el kit "Pan Monocyte Isolation Kit, human" (Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Germany), de acuerdo a las especificaciones del fabricante. Brevemente, las células mononucleares 107 se resuspendieron en 80 µl de regulador PBS (0.01M)-BSA (0.5%)-EDTA (2mM) (Sigma) y se adicionaron 10 µl del reactivo para el bloqueo de FC y 10 µl del reactivo de anticuerpos anti-biotina; se incubaron 5 minutos a 4°C. Posteriormente, se lavaron dos veces con 1 ml de regulador y se centrifugaron a 1200 rpm durante 5 minutos. Después el paquete celular se resuspendió en 80 µl del regulador y se adicionaron 20 µl de microesferas magnéticas acopladas a anticuerpo anti-biotina, posteriormente se incubaron a 4°C durante 10 minutos. Después, el paquete celular se lavó con regulador y se resuspendió en 500 µl de regulador y

se pasó por la columna de separación LS MACS (Miltenyi Biotec MACS). La columna se lavó con el regulador y se recuperó la fracción de células. Las células recuperadas se tiñeron con anti-CD14-FITC y CD16-PECy7, la pureza determinó por citometria de flujo. Se determinó la viabilidad celular por exclusión con azul tripano.

Diferenciación de monocitos a macrófagos

Los monocitos totales se diferenciaron a macrófagos bajo las siguientes condiciones: GM-CSF (40 ng/ml) para macrófagos M1 y M-CSF (50 ng/ml) para macrófagos M2, durante 5 días. Posteriormente, las células cultivadas con GM-CSF se estimularon con IFN- γ (25 ng/ml) y LPS (100 ng/ml) y las cultivadas con M-CSF se trataron con IL-4 (40 ng/ml), durante 24 horas.

Determinación de moléculas de superficie en las subpoblaciones de macrófagos

Los macrófagos M1 se incubaron con anticuerpos anti-humanos anti-CD80-PECy5, anti-CD86-PECy5, anti-HLA-DR-PECy7. Los macrófagos M2 se incubaron con anticuerpos anti-humanos anti-CD36-FITC, anti-CD206-PE, anti-CD163-APC durante 20 minutos a 4°C en oscuridad, posteriormente se lavaron dos veces con PBS-BSA- Na3N 0.2% pH de 7.4 y se fijaron con 35 μ l de PBS paraformaldehído al 2%, para su análisis en el citómetro de flujo MASCQuant (Miltenyi Biotec, Germany), el análisis de las moléculas se realizó mediante el Software FlowJo versión 7.6.5.

Determinación de la capacidad fagocítica

A los macrófagos M1 y M2 se les evaluó la capacidad de fagocitosis de acuerdo a las especificaciones del kit pHrodo de fagocitosis de biopartículas de Escherichia coli (Invitrogen, Carlsbad).

Determinación de citocinas

De plasma se determinaron las moléculas: IL-1 β , IL-8, VEGF-A Y VEGF R1. (Merck Millipore).

Evaluación clínica:

Se tomó del expediente clínico de los pacientes la información relacionada con la presencia de factores de riesgo cardiovascular, tratamiento y control que lleve de ellos. Así mismo, se registraron los datos relacionados con el evento agudo y su evolución intrahospitalaria, como son: la localización del infarto, el tipo de tratamiento de reperfusión recibido, el tiempo de retraso en recibir el tratamiento, el éxito o no de la reperfusión, terapia adyuvante, la presencia de complicaciones como es la falla cardíaca, resultados de exámenes de laboratorio que le hayan realizado, y la evolución que haya tenido tanto durante su estancia hospitalaria, como en un seguimiento a 3 meses, ya sea la presencia de eventos isquémicos recurrentes, falla cardíaca o muerte.

Ecocardiograma

A todos los pacientes se les realizó estudio ecocardiográfico entre el 3º y 5º día del infarto y a los 3 meses de seguimiento. El estudio de ecocardiografía transtorácica se realizó en el paciente en decúbito supino y lateral izquierdo o derecho, utilizando un sistema de ultrasonido Phillips iE33, con transductor multifrecuencia S5/1 y el software QLAB advanced quantification, para postproceso de imágenes obtenidas del mismo equipo. Las imágenes bidimensionales se obtuvieron en adquisiciones estándar de las cámaras cardíacas, válvulas y de grandes vasos, en los ejes largo paraesternal y apical (4, 2 y 3 cámaras) con una velocidad 80 – 100 cuadros por segundo incluyendo 4 latidos por registro y con monitoreo electrocardiográfico simultáneo. Así mismo se tomaron adquisiciones en eje corto paraesternal a nivel basal, medio y apical según las características descritas previamente. Se calculó la fracción de expulsión por el método de Simpson modificado, fracción de acortamiento y volúmenes ventriculares finales sistólico y diastólico.

En la proyección apical de 4 cámaras se obtuvo el registro espectral del flujo de llenado mitral con Doppler pulsado, la velocidad de propagación del flujo transmitral con modo M-color (previo ajuste de la velocidad de la línea base del Doppler color para magnificar la velocidad del falso espectro) y las velocidades con Doppler tisular del anillo mitral lateral. Todas las imágenes se guardaron en formato digital para su análisis subsecuente, el cual se llevó a cabo con el software QLAB, que permite el análisis de datos crudos que viene con el equipo Phillips iE33. Las medidas de deformación longitudinal se calcularon de las proyecciones apicales tridimensionales con el software QLAB y se obtuvo un valor promedio de cada una de las proyecciones y al final un valor de deformación global.

Todos los registros grabados en formato digital, se evaluaron por 2 ecocardiografistas (observadores independientes). Se realizaron pruebas para determinar la variabilidad interobservador mediante el cálculo de: a) coincidencia observada, b) coincidencia observada sobre la base del azar, c) coincidencia real sin participación del azar, d) coincidencia potencial sin participación del azar y e) con éstas dos últimas se calcularon la proporción "kappa". Se consideraron los siguientes términos cualitativos de kappa: de 0.0 – 0.20= Débil; 0.21 – 0.40= Buena; 0.41- 0.60 = Moderada; 0.61 – 0.80 = Sustancial; 0.81 – 1.00= Casi perfecta.

Análisis estadístico

Análisis univariado de las variables continuas se describieron de acuerdo a su distribución (promedio \pm desviación estándar, mediana y percentiles). Las características demográficas de la población se expresaron en porcentaje de frecuencia. Para el análisis bivariado de variables cuantitativas y comparación de grupos de pacientes se emplearon t de Student o U de Mann Whitney. El análisis de variables cuantitativas intragrupo se empleó t pareada o Wilcoxon, según su distribución. Para la comparación de variables cualitativas se empleó Chi 2 o prueba exacta de Fisher de acuerdo con valores esperados. Para la comparación de variables cuantitativas entre grupos se empleó ANOVA o Kruskal Wallis de acuerdo con la distribución de los datos y homogeneidad de varianzas. Se consideró un valor de $p \leq 0.05$. El análisis estadístico de los datos se realizó utilizando el programa de cómputo SPSS 20.

Aspectos éticos

Este protocolo corresponde aún estudio de riesgo mínimo de acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud y a la Declaración de Helsinki y sus enmiendas, se tomó una muestra de sangre en las primeras 24 horas a los pacientes con infarto agudo del miocardio y una segunda toma el día de alta médica y una sola toma a los sujetos sanos; se solicitó firma de consentimiento bajo información a los pacientes y su autorización para poder tomar la información necesaria de su expediente clínico, así para poder contactarlos por vía telefónica para conocer sobre su evolución clínica a los 3 meses de egreso hospitalario. La información que se tomó de los expedientes de los pacientes es confidencial y la cual fué exclusivamente utilizada con fines de la investigación de la enfermedad cardiovascular. La identidad del paciente se protegió a través de identificar a los pacientes con números secuenciales, los cuales se almacenaron en una base de datos que contiene la información, en un disco duro exclusivo para el protocolo de investigación, protegiéndose la información a personas no autorizadas. Se anexa hoja de consentimiento informado.

Recursos, financiamiento y factibilidad

La UIM en Inmunología donde se llevó a cabo los experimentos cuenta con: cuarto de cultivo con todos los implementos necesarios para el cultivo y manejo de células, refrigeradores, congeladores y ultracongeladores (-20, -35), tanque de nitrógeno líquido, centrífugas y microcentrífugas refrigeradas, microscopios diversos, espectrofotómetros y con citómetro de flujo (MACSQuant), así como el personal capacitado integrado por el Dr. Luis Chávez Sánchez y el Dr. Francisco Blanco Favela.

La UMAE Hospital de Cardiología que participó reclutando a los pacientes con infarto agudo, tiene un ingreso mensual promedio de 60 a 80 pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo. La Dra. Alejandra Madrid y el Dr. Uriel Castro son cardiólogos con amplia experiencia en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con SICA, y fueron quienes certificaron el diagnóstico de infarto en los pacientes y reclutaron al paciente toda vez que cumplió con los criterios de selección y aceptó participar en el estudio, tomaron la muestra de sangre, procedieron a la recolección de datos demográficos y llevaron el seguimiento de los pacientes; así mismo, valoraron al grupo de control, para descartar la presencia de cardiopatía isquémica en ellos. La Dra. Alicia Contreras realizó la valoración ecocardiográfica de los casos.

El proyecto fué sometido a concurso para financiamiento en la convocatoria para el Desarrollo de Protocolos de Investigación en Salud del IMSS.

El trabajo experimental de esta tesis se llevó a cabo en la Unidad de Investigación Médica en Inmunología de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” del Centro Médico Nacional XXI del IMSS, bajo la dirección del Dra. Alandra Midrid Miller y el Dr. Francisco Blanco Favela.

El trabajo de investigación fue financiado con el apoyo del programa del Fondo de Investigación en Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social con número de registro FIS/IMSS/PROT/G14/1295.

RESULTADOS

Se incluyeron 20 pacientes en forma consecutiva en un período de tiempo de febrero a septiembre de 2016, de los cuales 16 fueron hombres y 4 mujeres; la media de edad fue de 58 años (44-73 años); la media de IMC fue de 26.7.

En cuanto a los factores de riesgo 12 pacientes fueron fumadores activos al momento del evento, 8 con diabetes mellitus, 8 con hipertensión arterial sistémica, 7 dislipidemia, 7 sobrepeso Y 2 obesos; 5 de ellos tenían antecedente de angina previa sin tratamiento y ninguno de ellos había sido sometido a algún procedimiento de revascularización miocárdica anteriormente.

En los pacientes la localización predominante del infarto fue en región anterior (13 pacientes), seguido de la localización inferior (5 pacientes) y lateral en 2 pacientes. De acuerdo a la escala de riesgo de killip kimball 16 pacientes se encontraron en clase 1, y 4 pacientes en clase 2. Por otro lado, el riesgo de acuerdo a la escala de GRACE se encontró riesgo alto en 12 pacientes, 6 tuvieron riesgo intermedio y 2 riesgo bajo.

El tratamiento inicial de los pacientes incluyó ASA, clopidogrel, atorvastatina, y enoxaparina en el 100% de los casos, 4 pacientes recibieron nitratos intravenosos, y 2 tratamiento con inhibidor de la glucoproteína IIb IIIa, solo 1 paciente requirió inotrópico con dobutamina. Al momento del egreso hospitalario el 100% de los pacientes recibieron ASA, clopidogrel, atorvastatina, 17 recibieron IECA, 17 metoprolol, 3 espironolactona, 5 recibieron insulina y 2 hipoglucemiantes orales.

La media de CPK total inicial fue de 1516 U/L (72-6605), con pico de 2849U/L (497-7075), una media de CPK-MB de 162U/L (13-841) con pico de 261U/L (37-841), la media de troponina inicial fue de 6.1 pg/ml (0-3984) con pico de 10.6 pg/ml (1-26), ningún paciente presentó anemia según criterios de la OMS y solo uno presentó anemia leve durante su hospitalización con HB de 11.3g/dL La media de colesterol total fué de 167mg/dL(108-256), 4 pacientes tuvieron valores superiores al normal, LDL de 98mg/dL (44-170), VLDL 31mg/dL (13-58); 8 Pacientes tuvieron descontrol glucemia a su ingreso, la glucosa promedio fué de 226mg/dL (95-557).

La estrategia de reperfusión fué ICP primaria en 14 pacientes (70%) de los cuales fue exitosa en 13 pacientes y fallida en 1; La fibrinólisis se llevó a cabo en 6 pacientes (30%), de los cuales en 4 fue exitosa, todos ellos se llevaron a estrategia farmaconvasiva; en 2 pacientes la fibrinólisis fué fallida y se les realizó ICP de rescate. En la angiografía coronaria diagnóstica ase encontró enfermedad de un vaso en 13 pacientes, 3 con enfermedad de 2 vasos y 4 con enfermedad trivascular. La media de tiempo de isquemia fue de 360min (30-1371) Solo un paciente presentó complicación secundario al procedimiento debido a hematoma en sitio de punción.

De los 7 pacientes en los que se encontraron lesiones coronarias en otras arterias no responsables del infarto, solo a 2 se les realizó nueva intervención percutánea para tratar dichas lesiones, un paciente requirió manejo quirúrgico para llevar a una revascularización completa aproximadamente 2 semanas después del infarto.

Durante la evolución intrahospitalaria 1 pacientes persistió con datos de falla cardiaca y 1 paciente tuvo recurrencia de la misma; ninguno presentó choque cardiogénico durante su evolución clínica. Sin

| TABLA 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES | MEDIAS | SD/% |
|---|--------|----------|
| HOMBRES | 15 | |
| EDAD | 58 | 44-73 |
| IMC | 26.7 | 3.08 |
| TABAQUISMO | 12 | 60% |
| HIPERTENSION ARTERIAL | 8 | 40% |
| DIABETES MELLITUS | 8 | 40% |
| DISLIPIDEMIA | 8 | 40% |
| ANGINA PREVIA | 5 | 25% |
| HISTORIA CARDIOVASCULAR PREVIA | 1 | 5% |
| DAÑO MIOCARDICO LEVE | 12 | 60% |
| DAÑO MIOCARDICO MODERADO | 1 | 5% |
| FEVI % | 48.5 | 6-93% |
| STRAIN GLOBAL L. | -14 | -7 a -18 |
| LOCALIZACIÓN. IAM ANTERIOR | 10 | 50% |
| LOCALIZACIÓN. IAM INFERIOR | 7 | 35% |
| LOCALIZACIÓN. IAM LATERAL | 3 | 15% |
| TIEMPO ISQUEMIA (MIN) | 275 | 25-1371 |
| FIBRINOLISIS | 8 | 40% |
| GRACE ALTO RIESGO | 8 | 40% |
| ICP EXITOSA | 17 | 85% |
| CPK PICO (U/L) | 2111 | 497-7075 |
| CPK-MB PICO (U/L) | 214 | 37-841 |
| TROPONINA I PICO (pg/ml) | 9.39 | 1-26 |
| ASA | 20 | 100% |
| CLOPIDOGREL | 20 | 100% |
| ATORVASTATINA | 20 | 100% |
| ENALAPRIL | 12 | 60% |
| METOPROLOL | 6 | 30% |
| NITRATOS IV | 8 | 40% |
| INOTROPICOS | 1 | 5% |
| INHIBIDOR IIB IIIA | 4 | 20% |

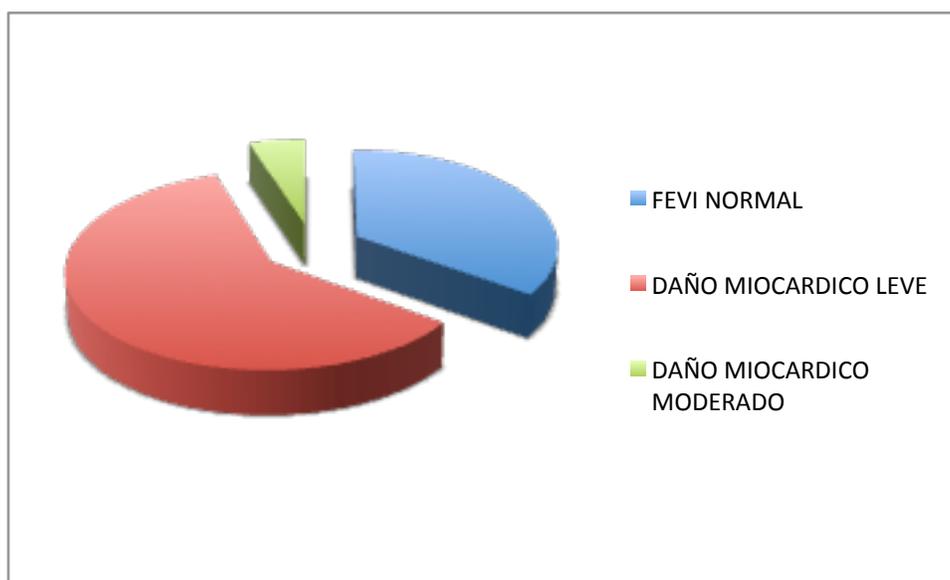
embargo, 2 pacientes presentaron hipertensión arterial que requirió de nitratos intravenosos y 7 presentaron descontrol glucémico que se trató con insulina intravenosa; no se observaron eventos de sangrado mayor durante la estancia hospitalaria.

Evolución clínica:

Durante la evolución a 3 meses se encontró que la mayoría de los pacientes se encontró en clase funcional 1, 2 pacientes se encontraron en clase funcional II por disnea y uno por gonalgia. Solo en una paciente presentó nuevo evento isquémico que requirió de nuevo cateterismo, ya que no se había reperfundido anteriormente. No hubo nuevos eventos de isquemia a los 3 meses de evolución.

De los 10 pacientes que completaron seguimiento a 3 meses, 7 tuvieron programa de rehabilitación y una no lo realizó por problemas articulares.

El total de pacientes recibió ASA, clopidogrel y atorvastatina a los 3 meses del infarto, 7 pacientes (35%) recibieron tratamiento con betabloqueador, 6 (30%) con IECA o ARaII, un paciente recibió espironolactona.



Características ecocardiográficas

En el ecocardiograma que se realizó en todos los pacientes entre el tercer y quinto día ningún paciente presentó dilatación del VI, 12 pacientes tuvieron daño miocardio leve y un paciente tuvo daño moderado. La media del diámetro diastólico del VI fué 45.5mm (37-54mm) y diámetro sistólico del VI 31.8 (22-45). La media del volumen diastólico del VI fue 85.1 (54-110) y sistólico 41.8 (21-66). La masa ventricular tuvo una media de 223 g (151-389), indexada de 122.9 g/m²SC (77-201 g/m²SC); 11 pacientes tuvieron criterios de hipertrofia del VI, de los cuales en 3 fué ligera, 2 moderada y 6 severa; 8 pacientes tuvieron hipertrofia concéntrica y 3 excéntrica. El strain global longitudinal estuvo disminuido en 10 pacientes con una media de -13.6, (-7 a -18). La media de la FEVI fué de 48.8% (40-63%) (6.8).

En el ecocardiograma transtorácico a los 3 meses del infarto, 4 pacientes presentaron incremento en el diámetro diastólico del VI mayor al 20%, y 4 incremento del diámetro sistólico final del VI; 7 pacientes tuvieron incremento significativo del volumen diastólico final. Solo un paciente tuvo strain

| Ecocardiograma | 3-5 día post IAM | | 90 días post IAM | |
|---------------------|------------------|-------------|------------------|------------|
| | Mediana | Rango | Mediana | Rango |
| FEVI | 48% | 40-63% | 55% | 45-70% |
| DDVI | 47mm | 37-54mm | 46.5mm | 38-77mm |
| DSVI | 31mm | 22-45mm | 29.3mm | 22-42mm |
| VDFVI | 88.5ml | 54-133ml | 91.5ml | 73-149ml |
| VSFVI | 40ml | 21-66ml | 38ml | 24-80ml |
| Deformación long 4c | -15% | -19 a -7% | -18.5% | -20 a -11% |
| Deformación long 2c | -15% | -19 a -7% | -18% | -20 a -13% |
| Deformación long 3c | -14% | -22 a -6% | -18% | -21 a -10% |
| Deformación long 4c | -14% | -18 a -7% | -18% | -20 a -12% |
| Masa Indx | 117.92 g/m2SC | 77.4-201.96 | 96..31g/m2SC | 77-352 |
| GPR | 0.49 | 0.24-1.02 | 0.40 | 0.22-553 |

global longitudinal mayor a -15 a los 3 meses, ninguno paciente mostró deterioro significativo del strain global longitudinal a los 3 meses. La media de la FEVI a 3 meses fue de 58% (46-70%), de diámetro diastólico del VI de 45 (38-53) mm, y el STRAIN global longitudinal de -18. 3 pacientes tuvieron deterioro del índice de motilidad parietal en el cardiograma final, 4 presentaron mejoría y el resto no tuvo variación significativa.

Citocinas

Se procesaron las moléculas CD80, CD86, HLA-DR, CD 36, CD 206, CD, 163; en los macrófagos M0, M1 y M2 en el primer y quinto día, La distribución de las moléculas en los macrófagos en el primer día fue similar en los marcófagos M0, en los macrófagos M1 la presencia de CD36 fue significativamente mayor en los pacientes con infarto en relación con los sujetos sanos p:0.49. Hubo tendencia a mayor expresión de CD80 y CD86 en los macrófagos M1 de los pacientes postinfarto sin ser estadísticamente significativa. En la evaluación de los macrófagos M2 tampoco mostró diferencias estadísticamente significativas.

En la evaluación al 5to día del infarto, al evaluar los macrófagos M0, hubo diferencia significativa en la expresión de CD80 la cual se expresó mayormente en pacientes con infarto en comparación con sujetos sanos (p=0.49), hubo una tendencia a la significancia estadística con los CD80 expresados por

Tabla 2. Expresión de moléculas en los diferentes genotipos de macrófagos a las 24 hrs postinfarto.

| 24hrs | M0 | M1 | M2 |
|--------|---------------------|---------------------|-----------------|
| CD80 | 708.50 (326-2931) | 2801 (150-14900) | 481 (140-2127) |
| CD86 | 514 (40-1846) | 856 (81-7036) | 381 (18-931) |
| HLA-DR | 6416.50 (586-49500) | 14520 (2336-166000) | 1991 (663-9878) |
| CD 36 | 1294 (206-4068) | 321 (129-1168) | 452 (132-1149) |
| CD206 | 477 (217-1003) | 1023 (218-5525) | 897 (181-4896) |
| CD163 | 362 (158-1091) | 467 (162-2465) | 620 (232-1965) |

Tabla 2. Expresión de moléculas en los diferentes genotipos de macrófagos al quinto día de infarto

| 5 días | M0 | M1 | M2 |
|--------|--------------------|--------------------|-----------------|
| CD80 | 394 (284-714) | 2490 (485-7706) | 1437 (264-2551) |
| CD86 | 361 (24-1191) | 635 (10-7571) | 375 (8-1387) |
| HLA-DR | 1233.5 (151-19100) | 1621 (214-123 000) | 795 (105-6727) |
| cd 36 | 667 (111-8016) | 645 (51-1814) | 526 (107-1526) |
| CD206 | 304 (71-613) | 417 (95-5994) | 415 (58-2828) |
| CD163 | 552 (97-1254) | 637 (140-1562) | 701 (423-1882) |

los macrófagos M1 al quinto día post IAM; no hubo diferencia en expresión de citocinas entre grupos en los macrófagos M2.

Correlaciones.

En el análisis bivariado hubo tendencia a la significancia estadística en el CD36 expresado por macrófagos M1 a las 24 horas del infarto, asimismo hubo tendencia a la significancia estadística en las moléculas CD80, CD36 y CD163 expresadas por los macrófagos M2 en las primeras 24 horas del infarto en relación a la presencia de regresión de datos ecocardiográficos de remodelación cardiaca

Entre el tercer y quinto día post IAM se encontró correlación entre los niveles de CD36 ($p:0.034$) Y CD 86 ($p:0.034$) que expresaron los macrófagos M0 y la ocurrencia de regresión de datos ecocardiográficos de remodelación cardiaca; Asimismo, se encontró correlación entre los niveles de CD206 expresados por los macrófagos M1 y la regresión de la remodelación cardiaca ($p:0.034$).

No se encontró diferencia significativa en las mediciones de moléculas a las 24 horas de ocurrido el infarto y los sujetos sanos con CD80, CG86, HLA-DR, CD36, ni CD 163.

Los macrófagos M1 derivados de los monocitos de pacientes con IAM en las primeras 24 horas de iniciados los síntomas expresaron niveles más elevados de CD80, CD86 y HLA-DR en comparación con los macrófagos M1 de los sujetos sanos, a pesar de que no hubo significancia estadística, estos

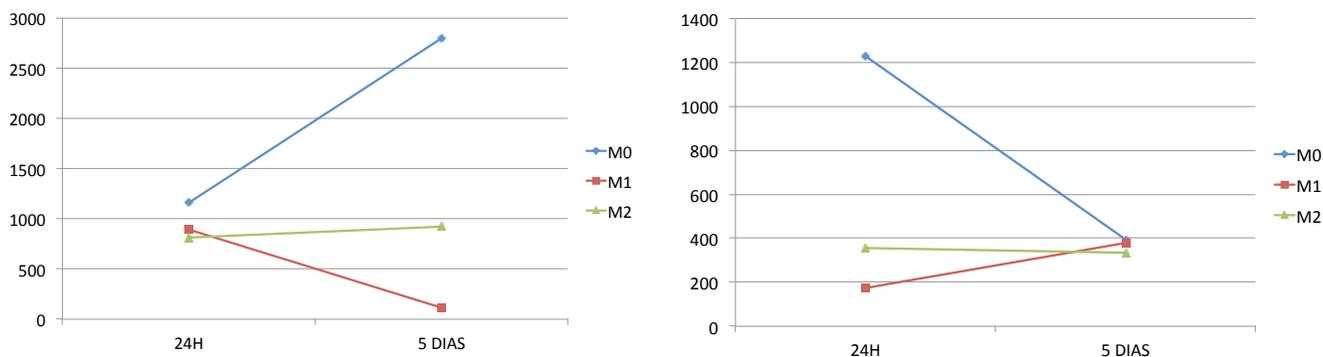


Figura 1.- A: CD36 en pacientes con regresión de la remodelación cardiaca, B: CD 36 en pacientes sin regresión de la remodelación cardiaca.

resultados sugieren que los macrófagos M1 de los pacientes se encuentran más activados que los sanos.

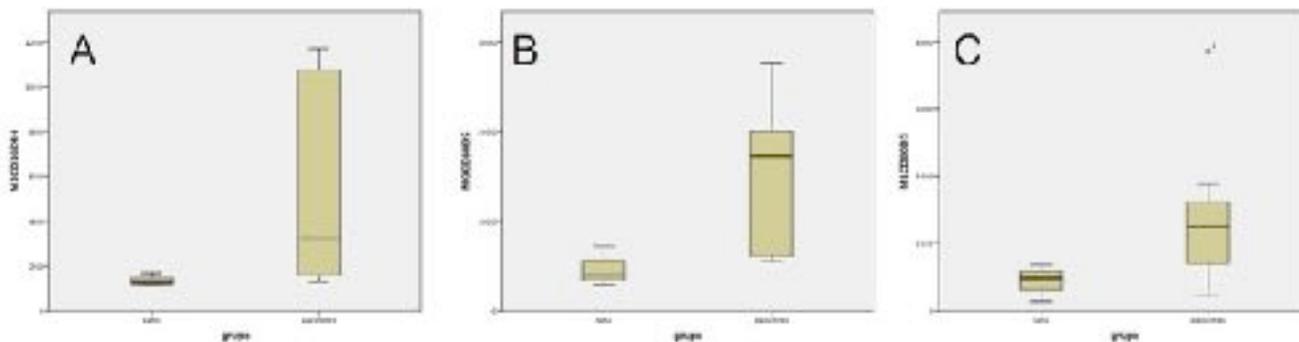


Figura 2: A: Expresión significativamente mayor de CD36 por macrófagos M1 a las 24 hrs del infarto. B: Expresión significativamente mayor de CD80 por macrófagos M0 a 5 días del infarto. C: Tendencia a mayor expresión de CD80 por macrófagos M1 a 5 días del infarto.

Tabla: Expresión de CD36 por los diferentes fenotipos de macrófagos.

| | Sin remodelación | | Con regresión de la remodelación | |
|---------------|------------------|------|----------------------------------|---------|
| M0 CD36 día 1 | 377 (206-4068) | p=NS | 1294 (352-1703) | p=NS |
| M1 CD36 día 1 | 159 (129-260) | p=NS | 1177 (183-1168) | p= 0.07 |
| M2 CD36 día 1 | 216 (132-642) | p=NS | 875 (354-1149) | p=NS |
| M0 CD36 día 5 | 361 (180-862) | p=NS | 1089 (980-1016) | p=0.034 |
| M1 CD36 día 5 | 516 (90-813) | p=NS | 934 (774-1814) | p=NS |
| M2 CD36 día 5 | 516 (111-603) | p=NS | 805 (536-1526) | p=0.07 |

DISCUSIÓN

La cardiopatía isquémica es la principal causa de muerte en México, esta enfermedad está caracterizada por una respuesta inflamatoria aguda y crónica [1]. LA estrategia de repercutió n de ICP primaria ha disminuido la mortalidad a nivel mundial y tienen una indicación 1A en en infarto agudo del miocardio, si se realiza de manera oportuna ha relacionado anteriormente con menos tasa de complicaciones y preservación de la fracción de expulsión del VIm; en nuestro estudio el 65% de los pacientes tuvo ICP primaria como estrategia de reperfusión, el 20% tuvo estrategia farmacoinvasiva lo cual se vio reflejado en que solo el 5% de los pacientes tuvo daño miocardio moderado.

EL infarto agudo del miocardio ocasiona una inflamación estéril la cual involucra células de la respuesta inmune innata y adaptativa las cuales tienen como función aclaramiento de los tejidos muertos, una respuesta reparadora y el remodelado adverso [63]. La remodelación adversa del ventrículo izquierdo es causa de falla cardíaca, la cual es una complicación del infarto relacionado con alta morbilidad y mortalidad, la cual consume una gran cantidad de recursos y servicios de salud [65]. La respuesta inflamatoria protagonizada por el sistema monocito-macrófago puede tener gran influencia en la evolución clínica de estos pacientes. Los marcóagos clásicos o M1, crean una fuerte reacción inflamatoria mientras que los marcóagos no clásicos (M2) promueven la fibrosis, cicatrización y neovascularización [65-66]. cada subtipo de marófago es reconocido por los receptores de superficie y las citocinas que expresan.

Como lo mencionó Weber y Cols en nuestro estudio también hubo tendencia a una mayor expresión de CD80 y CD86 en los marcóagos M1, que no resulto estadísticamente significativa posiblemente por el tamaño de la muestra.

En nuestro estudio se observó una correlación entre los niveles de CD36 (p:0.034) Y CD 86 (p:0.034) que expresaron los macrófagos M0 al quinto día y la ocurrencia de regresión de datos ecocardiográficos de remodelación cardíaca.

Cd36 es parte de la familia de receptores Scavenger, junto con SR-A ha sido identificado como receptores que inhiben la captura de LDL oxidada en marcóagos y retarda la aterosclerosis (65), asimismo, ha sido caracterizado como uno de los biomarcadores expresados por los marcóagos M2 y que a la vez ayudan a la polarización de los marcóagos M0 hacia el fenotipo M2 los cuales promueven la reparación tisular y la resolución de la inflamación. La correlación entre CD36 y la regresión del a remodelación anterior sugiere que al quinto día posterior al infarto los marcóagos M0 ya comienzan a expresar moléculas de superficie que caracterizan al marcófago M2, que en un futuro podrán ejercer una respuesta antiinflamatoria responsable de la reversibilidad de los cambios de remodelación cardíaca que se observó en los pacientes.

El hallazgo de la mayor expresión de CD86 a los 5 días del infarto sugiere que ésta molécula también está vinculada dentro de la cascada inflamatoria en procesos que ayuden a una adecuada cicatrización del miocardio; tal y como enfatizó Roberts R et al. desde los setentas la respuesta inflamatoria es compleja y necesaria para la recuperación del miocardio evidenciando como al suprimir dicha respuesta con corticoesteroides se interrumpen los procesos de cicatrización claramente necesarios para la recuperación del miocardio [68, 69]. Eso indica que a pesar de que CD

86 se ha identificado como un coestimulador presente en los macrófagos M1 proaterogénicos, puede estar involucrado en el desarrollo de la respuesta inflamatoria reguladora postinfarto.

La expresión significativamente mayor de CD 206 en los macrófagos M1 en el día 5 postinfarto sugiere que en esta etapa del infarto, dichos macrófagos y han iniciado una polarización hacia macrófagos M2, lo cual concuerda con lo descrito por así como Lawrence and Natoli y Martinez y Gordon.

Conclusiones:

En la respuesta inflamatoria postinfarto la expresión de CD36 por macrófagos indiferenciados sugiere la polarización de los mismos en el fenotipo M2 y esta a su vez se relaciona a una reversibilidad de la remodelación cardíaca postinfarto.

La expresión de CD 86 en macrófagos M0 al quinto día postinfarto se asocia a mejoría de variables ecocardiográficas de remodelación cardíaca.

Limitaciones:

La principal limitación de este es el tamaño de la muestra, lo que podría mostrar valores estadísticamente significativos no apreciados en este momento.

REFERENCIAS

(1) 0.- <http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/registros/vitales/mortalidad/tabulados/ConsultaMortalidad.asp>

(2)1. Elizabeth G. Nabel, M.D., and Eugene Braunwald, M.D., A Tale of Coronary Artery Disease and Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*, 2012. **366**(1): p. 54-63.

(3) 1.2.- Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995;92:1355-74.

(4) 1.3.- Stary HC, Chandler B, Glagov S, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1994;89: 2462-78.

(5) 1.4.- Göran K. Hansson, M.D., Ph.D. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease *N Engl J Med* 2005;352:1685-95.

(6) 1.5.- Jonasson L, Holm J, Skalli O, Bondjers G, Hansson GK. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis* 1986;6:131-8.

(7) 1.6.-Jonasson L, Holm J, Skalli O, Bondjers G, Hansson GK. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis* 1986;6:131-8.

(8) 1.7.- Herbert C Stary. Lipid and macrophage accumulations in arteries of children and the development of atherosclerosis. *Am J Clin Nutr.* 2000 Nov;72(5 Suppl):1297S-1306S.

(9) 1.8.- **43.** Goldstein JL, Brown MS. History of discovery: the LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:431-8.

(10) 1.9.- Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986;232:34-47.

(11) 2. A. KRÁLOVÁ¹, I.K.L.L., R. POLEDNE, Immunological Aspects of Atherosclerosis. *PHYSIOLOGICAL RESEARCH*, 2014. **63**(3): p. 335-342.

(12) 2.1.- STARY HC, CHANDLER AB, GLAGOV S, GUYTON JR, INSULL W JR, ROSENFELD ME, SCHAFFER A, SCHWARTZ CJ, WAGNER WD, WISSLER RW: A definition of initial, fatty streak, and intermediate

lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb* **14**: 840-856, 1994.

(13) 2.2.-STARY HC, CHAIR MD, CHANDLER AB, DINSMORE RE, FUSTER V, GLAGOV S, INSULL W JR, ROSENFELD ME, SCHWARTZ CJ, WAGNER WD, WISSLER RW: A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **15**: 1512-1531, 1995.

(14) 2.3.- ROSS, R. 1999. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* **340**: 115– 126.

(15) 3. Overbaugh, K.J.M., RN,, *Acute Coronary Syndrome*. American Journal of Nursing, 2009. **109**(5): p. 42-53.

(16) 4. Salud, D.n.G.d.l.n.e., Principales causas de mortalidad en edad productiva (de 15 a 64 años) y Principales causas de mortalidad en edad posproductiva (65 años y más). Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS). Secretaría de Salud., 2012.

(17) 5. Luis Chávez-Sánchez, a.J.E.E.-L., a,b Karina Chávez-Rueda, a María V. Legorreta-Haquet, a Eduardo Montoya-Díaz, a and Francisco Blanco-Favela, *Innate Immune System Cells in Atherosclerosis*. Archives of Medical Research, 2014. **45**: p. 1-14.

(18) 6. RUSSELL ROSS, P.D., Mechanisms of Disease ATHEROSCLEROSIS AN INFLAMMATORY DISEASE. The New England Journal of Medicine, 1999. **340**(2): p. 115-126.

(19) 7. Kathryn Moore¹, Frederick Sheedy¹, and Edward Fisher^{1,2}, *Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance*. Nat Rev Immunol., 2013. **13**(10): p. 709-721.

(20) 8. Vidya V. Kunjathoor[‡], M.F., Eugene A. Podrez[¶], Kathryn J. Moore[‡], and S.K. Lorna Andersson[‡], Scavenger Receptors Class A-I/II and CD36 Are the Principal Receptors Responsible for the Uptake of Modified Low Density Lipoprotein Leading to Lipid Loading in Macrophages. THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, 2002. **277**(51): p. 49982-49988.

(21) 9. Luis Chávez-Sánchez a, M.G.G.-R.a., b, José Esteban Espinosa-Luna a, Karina Chávez-Rueda a, María Victoria Legorreta-Haquet, *The role of TLR2, TLR4 and CD36 in macrophage activation and foam cell formation in response to oxLDL in humans*. human Immunology, 2014. **75**: p. 322-329.

(22) 10. Randolph, G.J., Mechanisms That Regulate Macrophage Burden in Atherosclerosis. Circulation Research, 2014. **114**(11): p. 1757-1771.

(23) 11. Nikolaos G. Frangogiannisa, C.W.S., Mark L. Entman, *The inflammatory response in myocardial infarction*. Cardiovascular Research, 2002. **53**: p. 31-47.

(24) 12. Kristian Thygesen, J.S.A., Allan S. Jaffe, Maarten L. Simoons, Bernard R. Chaitman and Harvey D, *Third Universal Definition of Myocardial Infarction*. Journal of the American College of Cardiology, 2012. **60**(16): p. 1581-1598.

(25) 13. Pinckard RN, O.M., Giclas PC, Terry R, Boyer JT, O'Rourke RA, Consumption of classical complement components by heart subcellular membranes in vitro and in patients after acute myocardial infarction. J Clin Invest, 1975. **56**: p. 740 –750.

(26) 14. Ward, N.C.R.a.P.A., Complement in Ischemia Reperfusion Injury. American Journal of Pathology,, 2004. **162**(2): p. 363-367.

(27) 15. Panagiota Christia, M.a.N.G.F., MD, Targeting inflammatory pathways in myocardial infarction. Eur J Clin Invest., 2013. **43**(9): p. 986-995.

- (28) 16. Nikolaos G. Frangogiannisa, C.W.S., Mark L. Entman, Regulation of the Inflammatory Response in Cardiac Repair. *Circulation Research* was, 2012. **110**: p. 159-173.
- (29) 17. Lionel H Opie, P.J.C., Bernard J Gersh, Marc A Pfeffer, *Controversies in ventricular remodelling*. LANCET, 2006. **367**: p. 356-367.
- (30) 18. Solomon SD1, G.R., Greaves S, Ajani U, Rouleau JL, Menapace F, Arnold JM, Hennekens C, Pfeffer MA., Recovery of ventricular function after myocardial infarction in the reperfusion era: the healing and early afterload reducing therapy study. *Annals of Internal Medicine*, 2001. **134**(6): p. 451-458.
- (31) 19. Shuang Zhang, S.D., Matthew DeBerge, KJ Rhee2, Barry Hudson, and Edward Thorp, *Phagocyte-Myocyte Interactions and Consequences during Hypoxic Wound Healing*. *Cellular Immunology*, 2014. **291**(0): p. 65-73.
- (32) 20. Nikolaos G. Frangogiannis, L.H.M., 2 Guofeng Ren,1 Spyridon Akrivakis,1 Peggy L. Jackson,1 Lloyd H. Michael,, MCSF expression is induced in healing myocardial infarcts and may regulate monocyte and endothelial cell phenotype. *AJP-Heart Circ Physiol*, 2003. **285**: p. 483-492.
- (33) 21. John T. Parissis, S.A., Koula Venetsanou, George Kostakis, Antonios Rigas, Spilios M. Karas,, Plasma profiles of circulating granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and soluble cellular adhesion molecules in acute myocardial infarction. Contribution to post-infarction left ventricular dysfunction. *European Cytokine Network*, 2004. **15**(2): p. 139–144.
- (34) 22. Fernando O. Martinez, S.G., The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. *F1000Prime Reports*, 2014. **6**(13).
- (35) 22.1.- Tobias Weinberger and Christian Schulz, Myocardial infarction: a critical role of macrophages in cardiac remodeling. April 2015 Volume 6 | Article 107.
- (36) 23. Jamila Khallou-Laschet , A.V., Giulia Fornasa , Caroline Compain , Anh-Thu Gaston , Marc Clement, *Macrophage Plasticity in Experimental Atherosclerosis*. *plos one*, 2010. **5**(1).
- (37) 24. Chinetti-Gbaguidi G1, B.M., Bouhrel MA, Vanhoutte J, Copin C, Sebti Y, Human atherosclerotic plaque alternative macrophages display low cholesterol handling but high phagocytosis because of distinct activities of the PPAR γ and LXR α pathways. *Circulation Research*, 2011. **108**(8): p. 985-995.
- (38) 25. J. Laurant Stöger, M.J.J.G., Saskia van der Velden, Marco Manca, Chris M. van der Loos, and E.A.L. Biessen., *Distribution of macrophage polarization markers in human atherosclerosis*. *Atherosclerosis*, 2012. **225**(2): p. 461-468.
- (39) 26. Georg Ertl, S.F., Healing after myocardial infarction. *Cardiovascular Research*, 2005. **66**: p. 22-32.
- (40) 27. Matthias Nahrendorf, F.K.S., Elena Aikawa, Lars Stangenberg, Thomas Wurdinger, Jose-Luiz Figueiredo, The healing myocardium sequentially mobilizes two monocyte subsets with divergent and complementary functions. *The Journal of Experimental Medicine*, 2007. **204**(12): p. 3037-3047.
- (41) 28. Anja M. van der Laan1†, E.N.t.H., 2,3,4†, Ronak Delewi1, Mark P.V. Begieneman2,3, Paul A.J. Krijnen2,3, Alexander Hirsch, Monocyte subset accumulation in the human heart following acute myocardial infarction and the role of the spleen as monocyte reservoir. *European Heart Journal*, 2014. **35**: p. 376–385.
- (42) 29. Anja M. van der Laan, E.N.t.H., Ronak Delewi, Mark P.V. Begieneman, Paul A.J. Krijnen, Alexander Hirsch, Monocyte subset accumulation in the human heart following acute myocardial infarction and the role of the spleen as monocyte reservoir. *European Heart Journal*, 2014. **35**: p. 376–385.

- (43) 29.1.- Pfeffer JM, Pfeffer MA, Fletcher PJ, Braunwald E. Progressive ventricular remodeling in rat with myocardial infarction. *Am J Physiol* 1991;260:H1406–14.
- (44) 30.- Matthias Nahrendorf, MD, PhD, Mikael J. Monocytes: protagonists of infarct inflammation and repair *Circulation*. 2010 June 8; 121(22): 2437–2445. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.916346.
- (45) 31.- Lewis EF, Moya LA, Rouleau JL, Sacks FM, Arnold JM, Warnica JW, Flaker GC, Braunwald E, Pfeffer MA. Predictors of late development of heart failure in stable survivors of myocardial infarction:
- (46) 32.- Julian DG. Treatment of cardiac arrest in acute myocardial ischaemia and infarction. *Lancet* 1961;2:840-4.
- (47) 33.- Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet*. 1986 Feb 22;1(8478): 397-402.
- (48) 34.- Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement trial. *N Engl J Med* 1992;327: 669-77.
- (49) 35.- Sacks FM, Pfeffer MA, Moyé LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels: results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
- (50) 35.1 Lionel H Opie, Patrick J Commerford Controversies in ventricular remodelling *Lancet* 2006; 367: 356–67
- (51) 36.- Linzbach AJ. Heart failure from the point of view of quantitative anatomy. *Am J Cardiol*. 1960;69:370 –382.
- (52) 37.- Kapadia S, Oral H, Lee J, Nakano M, Taffet GE, Mann DL. Hemodynamic regulation of tumor necrosis factor- gene and protein expression in adult feline myocardium. *Circ Res*. 1997;81:187–195.
- (53) 38.- Sadoshima JI, Xu Y, Slayter HS, Izumo S. Autocrine release of angiotensin II mediates stretch-induced hypertrophy of cardiac myocytes in vitro. *Cell*. 1993;75:977–984.
- (54) 39.- Sutton MG1, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation*. 2000; 101: 2981-8.
- (55) 40.- Cleutjens JP, Kandala JC, Guarda E, et al. Regulation of collagen degradation in the rat myocardium after infarction. *J Mol Cell Cardiol*. 1995;27:1281–1292.
- (56) 40.1.- Cleutjens JP, Kandala JC, Guarda E, et al. Regulation of collagen degradation in the rat myocardium after infarction. *J Mol Cell Cardiol*. 1995;27:1281–1292.

- (57) 40.2.- Sadoshima J, Jahn L, Takahashi T, et al. Molecular characterization of the stretch-induced adaptation of cultured cardiac cells: an in vitro model of load-induced cardiac hypertrophy. *J Biol Chem.* 1992;267:10551–10560.
- (58) 40.3.- Anversa P, Beghi C, Kikkawa Y, et al. Myocardial response to infarction in the rat: morphometric measurement of infarct size and myocyte cellular hypertrophy. *Am J Pathol.* 1985;118:484 – 492.
- (59) 31Munk K1, Andersen NH, Terkelsen CJ, Bibby BM, Johnsen SP, Bøtker HE, et al. Global left ventricular longitudinal systolic strain for early risk assessment in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous intervention. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012;25: 644-51.
- (60) 32 Bochenek T, Wita K, Tabor Z, Grabka M, Krzych Ł, Wróbel W, et al. Value of Speckle-Tracking Echocardiography for Prediction of Left Ventricular Remodeling in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction Treated by Primary Percutaneous Intervention. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24: 1342-8.
- (61) 33 Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000;102: 1788–94.
- (62) 34 Hillis GS, Møller JE, Pellikka PA, Gersh BJ, Wright RS, Ommen, SR, et al. Noninvasive estimation of left ventricular filling pressure by E/e' is a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 2004; 43: 360-367.
- (63) Arslan F, de Kleijn DP, Pasterkamp G. Innate immune signaling in cardiac ischemia. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:292–300.
- (64) 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.. Filippatos, J.J. V. McMurray, V. Aboyans. *Eur. Heart. J.* 2016: 10-11. G
- (65) V.V. Kunjathoor, M. Febbraio, E.A. Podrez. Scavenger Receptors Class A-I/II and CD36 Are the Principal Receptors Responsible for the Uptake of Modified Low Density Lipoprotein Leading to Lipid Loading in Macrophages. *Vol. 277, No. 51, Issue of December 20, pp. 49982–49988, 2002*
- (66) Mosser DM. The many faces of macrophage activation. *J Leukoc Biol.* 2003; 73: 209–12.
- (67) Weber C, Belge KU, von Hundelshausen P, et al. Differential chemokine receptor expression and function in human monocyte subpopulations. *J Leukoc Biol* 2000;67:699e704.
- [68] Roberts R, DeMello V, Sobel BE. Deleterious effects of methylprednisolone in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1976;204 – 206.
- [69] Kloner RA, Fishbein MC, Lew H, Maroko PR, Braunwald E. Mummification of the infarcted myocardium by high dose corticosteroids. *Circulation* 1978;1:56–63.

[70] 1. Martinez, F. O., Gordon, S., Locati, M. & Mantovani, A. Transcriptional profiling of the human monocyte- to-macrophage differentiation and polarization: new molecules and patterns of gene expression. *J. Immunol.* **177**, 7303–7311 (2006).

[71] T. Lawrence, G. Natoli. Transcriptional regulation of macrophage polarization: enabling diversity with identity. *Nat Rev Immunol.* 2011 Oct 25;11(11):750-61. doi: 10.1038/nri3088.

Anexos

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:

Caracterización de las subpoblaciones de macrófagos en pacientes con infarto agudo del miocardio y su asociación con la remodelación cardiaca.

Patrocinador externo (si aplica):

Lugar y fecha:

México, Distrito Federal a _____ de _____ del 20__

Número de registro:

Justificación y objetivo del estudio:

Las enfermedades del corazón, como son el infarto, se producen por problemas en la circulación de la sangre en el corazón debido a que las coronarias (que son las arterias que le llevan sangre al corazón para nutrirlo y oxigenarlo) se obstruye el flujo de sangre por ruptura de una placa de aterosclerosis (depósitos de grasa en la arteria), que cuando sucede y se tapa por completa alguna de las arterias del corazón, esa zona del corazón se muere lo que significa que se presenta un infarto. En la actualidad sabemos que el infarto agudo del miocardio cursa con una inflamación aguda, esto quiere decir que en el infarto agudo del miocardio participan algunas células de la sangre (células de la inflamación). Este estudio lo que pretende es investigar algunas de las características relacionada con la función de algunas de éstas células de la inflamación (llamadas macrófagos) de los pacientes que han tenido infartos, para ver que influencia pueden tener en la evolución de su infarto, la cicatrización y en la función del corazón a los 3 meses después del infarto

Procedimientos:

Si usted acepta participar, se le tomarán unas muestras de sangre de su vena, aproximadamente 20 ml (lo equivalente a 4 cucharaditas) en tres ocasiones, la primera en el momento en que usted acepte participar, la segunda antes de salir del hospital y la tercera a los tres meses después del infarto. También le estamos solicitando su autorización para tomar algunos datos de su expediente, sobre su enfermedad, de los resultados de los estudios que le realicen durante su hospitalización y sobre alguna otra enfermedad que usted pueda tener. Además, se le llamará por teléfono a las 3 meses después de que lo den de alta del hospital para poder conocer cuál ha sido su evolución (si requirió de hospitalización nuevamente) y del tratamiento que haya recibido y repetirse el estudio de ecocardiograma (ultrasonido de su corazón) que es el estudio que habitualmente se les realiza a los pacientes que como usted han cursado con un infarto, con la finalidad de ver cómo está la función de su corazón, cual es la magnitud del daño que le dejó el infarto que usted tuvo, como cicatriza, y que tanto daño se queda establecido en su corazón después de que 3 meses de haber cursado con un infarto y ha recibido tratamiento para ello; momento en que se tomará la tercera muestra de sangre para medir las células en sangre antes mencionadas.

Posibles riesgos y molestias:

Su participación en este estudio no implica riesgo adicional para usted, ya que no se afectará en su tratamiento, ni en los estudios que su médico le tenga que realizar. La toma de muestras de sangre puede originar un poco de molestia por el piquete de la aguja, puede llegar a formarse un moretón con el piquete pero que se le quitará sin dejarle problemas. El ecocardiograma es un estudio que se realiza de manera rutinaria a todos los pacientes que cursa con un infarto, el realizarlo no representa ningún riesgo para usted. Las molestias relacionadas al estudio en ocasiones puede generar malestar o leve dolor en el sitio donde le presionen con el transductor (que es el aparato con que se hace el ultrasonido).

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:

Es probable que no reciba ningún beneficio directo por participar en el estudio, pero los resultados de esta investigación podrían contribuir a mejorar el conocimiento sobre esta enfermedad y sobre todo sobre la influencia que éstas células de la inflamación puedan tener en los pacientes con infarto, como usted.

No recibirá remuneración económica alguna por participar en este estudio

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:

Cualquier resultado que sea relevante para usted que surja de éste estudio se le informará a su médico tratante. En ningún momento se intervendrá en el tratamiento que usted requiera para su enfermedad

Participación o retiro:

En caso de que acepte participar en el estudio, usted conservará la libertad de retirar su participación en cualquier momento que usted desee.

Privacidad y confidencialidad:

No se empleará ningún dato personal que pueda identificarlo en caso de que se difundan o publiquen los resultados de esta investigación. Toda información recolectada sobre usted se manejará con estricta confidencialidad.

En caso de colección de material biológico (si aplica):

No autoriza que se tome la muestra.

Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.

Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):

No se modificará en ningún momento el tratamiento que usted requiere para su enfermedad y que le indique su médico

Beneficios al término del estudio:

Los resultados de esta investigación podrían contribuir a mejorar el conocimiento sobre el comportamiento del infarto y de la participación de las células de la inflamación en los paciente con infarto.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable:

Dra. Alejandra Madrid Miller al teléfono 56276900 ext. 20932

Dr. Uriel Castro Contreras al teléfono: 13320475

Dr. Luis Chávez Sánchez, Dr. Francisco Blanco Favela al teléfono 56276900 ext. 22447

Colaboradores:

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 y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Nombre, dirección, relación y firma

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

Clave: 2810-009-013

