



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
MAESTRIA EN CIENCIAS MÉDICAS ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI IMSS**

**REDUCCIÓN DE NO REFLOW CON LA ADMINISTRACIÓN DE UNA DOSIS DE
CARGA DE ATORVASTATINA ANTES DE ANGIOPLASTÍA PRIMARIA EN
PACIENTES CON INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL
ST: RESULTADOS PRELIMINARES DE UN ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO
ALEATORIZADO**

**TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS**

**PRESENTA:
ROSALBA CAROLINA GARCÍA MÉNDEZ**

**TUTOR
D. EN C. GABRIELA BORRAYO SÁNCHEZ
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA**

CD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO NOVIEMBRE DE 2017 .



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dr. Efraín Arizmendi Uribe
Director General
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dr. Guillermo Saturno Chiu
Director Médico.
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dr. Eduardo Almeida Gutiérrez
Director de Educación e Investigación en Salud
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dra. Rosalba Carolina García Méndez
Médico cardiólogo adscrito
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI
correo electrónico: carolgmmx@yahoo.com.mx

D en C. Gabriela Borrayo Sánchez
Cardióloga. Doctora en Ciencias Médicas . Maestra en Administración.
CUMAE División de Evaluación y Rendición de cuentas de procesos de Atención médica
correo electrónico: gabriela.borrayo@imss.gob.mx

TABLA DE CONTENIDO

I.	RESUMEN	5
II.	ANTECEDENTES	7
	A. Panorama Epidemiológico	7
	B. Intervención coronaria percutánea y terapias de reperfusión	8
	C. Daño por reperfusión	9
	D. Mecanismos en la generación del daño por reperfusión	10
	E. Evaluación del daño por reperfusión	15
	F. Predictores del fenómeno de " No Reflow"	17
	G. Mecanismos protectores del daño por reperfusión	17
	H. Beneficio de las estatinas	18
III.	JUSTIFICACIÓN	28
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	
	A. Planteamiento problema	29
	B. Pregunta Investigación	29
	C. Hipótesis	30
V.	OBJETIVOS	
	A. Objetivos Primarios	31
	B. Objetivos Secundarios	31
VI.	MÉTODOS	
	A. Diseño del estudio	32
	B. Universo de trabajo	32
	C. Criterios de selección	33
	D. Variables	35
	E. Tamaño de muestra	40
	F. Aleatorización	40
	G. Análisis estadístico	41
	H. Reclutamiento y flujo participantes	41
	I. Recolección de datos y procedimientos	43
	J. Consideraciones éticas	45

VII.	FACTIBILIDAD Y FINANCIAMIENTO	46
VIII.	RESULTADOS	47
IX.	DISCUSIÓN	55
X.	CONCLUSIÓN	58
XI.	REFERENCIAS	59
XII.	ANEXOS	64

RESUMEN

García Méndez RC, Borrayo Sánchez G." Reducción de "no reflow" con la administración de una dosis de carga de atorvastatina antes de angioplastia primaria en pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del ST: Resultados preliminares de un ensayo clínico controlado aleatorizado"

ANTECEDENTES. La restauración abrupta del flujo sanguíneo en el miocardio isquémico tras la reperfusión ocasiona de forma paradójica daño por reperfusión con una incidencia reportada del 22- 50%. Su génesis se encuentra relacionada con mecanismos tales como: espasmo coronario, embolización distal de placas de ateroma o trombo, estrés oxidativo, atrapamiento microvascular de plaquetas y leucocitos, moléculas proinflamatorias como IL-6, proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us), moléculas de adhesión que producen edema endotelial y tisular, compresión de la microvasculatura, alteraciones de la perfusión miocárdica favoreciendo la presentación de "no-reflow", manifestación principal de este daño y predictor independiente de complicaciones cardiovasculares mayores postinfarto como arritmias, insuficiencia cardíaca, bloqueos, choque cardiogénico, incremento del remodelado ventricular izquierdo y mayor mortalidad. La naturaleza multifactorial subyacente asociada a este evento hace poco probable que un sólo agente sea efectivo para su tratamiento, ante lo cual a la fecha han sido probadas numerosas intervenciones con el fin de disminuir el daño post-reperfusión sin mostrar resultados concluyentes.

La administración de estatinas a nivel experimental previo a terapia de reperfusión ha mostrado disminución en la presentación de "no-reflow" del 20 al 25%. Ensayos clínicos recientes han identificado disminución del infarto periprocedimiento con la utilización de dosis de carga de estatinas previo a intervencionismo percutáneo programado en el contexto de angina estable y síndrome coronario sin elevación del ST aún en pacientes con tratamiento crónico de estatinas.

OBJETIVO. Determinar si la administración de una dosis de carga de 80 mg de atorvastatina previo a angioplastia primaria reduce la presentación de "no reflow", niveles de PCR-us, IL-6 intracoronarios y eventos cardiovasculares mayores a 30 días.

MÉTODOS. Se realizó un ensayo clínico controlado aleatorizado en pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del ST \leq 12 horas asignados a recibir 80 mg de atorvastatina más tratamiento convencional versus tratamiento convencional solo antes de angioplastia primaria.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Presentación de datos con medidas de tendencia central y dispersión. Comparación de variables dicotómicas con X^2 , y variables cuantitativas continuas con T de student o U de Mann Whitney. Se calculó Riesgo relativo con intervalo de confianza al 95%, Reducción del Riesgo relativo (RRR), reducción del riesgo absoluto (RRA), y número necesario a tratar (NNT), para la presentación de "no-reflow", y punto final combinado de complicaciones cardiovasculares mayores a 30 días. Se realizó análisis de sobrevida y curvas de Kaplan-Meier. Se consideró significativo un valor alfa ≤ 0.05 . Análisis de tratamiento por intención a tratar. Se realizó análisis estratificado de Mantel y Haenszel debido a diferencias encontradas en características basales a pesar de aleatorización, para determinar presencia de variables potencialmente confusoras que fueron incluidas en el modelo multivariado de regresión de Riesgos proporcionales de Cox. Se utilizaron los paquetes estadísticos STATA 8 y SPSS 18.

RECURSOS, INFRAESTRUCTURA, FACTIBILIDAD. Se utilizaron recursos materiales e infraestructura disponibles de nuestro centro. Se obtuvo además financiamiento externo para el procesamiento de pruebas especiales a través del Fondo de investigación del IMSS No. de Registro: FIS/IMSS/PROT/G09/777.

RESULTADOS. Se analizaron un total de 103 pacientes, 49(48%) recibieron 80 mg de atorvastatina más tratamiento convencional y 54(52%) recibieron tratamiento convencional. El porcentaje de "no reflow" fue de (27) vs (63%) respectivamente; $p \leq 0.0001$. Los niveles de PCR-us fueron 2.69 (1.1-8.5) vs 2.2 (0.98-4.9) mg/dL y para IL-6 5.2(2.6-9.2) vs 6.35(3.7-10.1) pg/mL respectivamente, $p = NS$. En el modelo de Cox el tratamiento con 80 mg de atorvastatina adicional al tratamiento convencional resultó factor protector para "no-reflow" (HR 0.34 IC 95% 0.18-0.61, $p \leq 0.001$).

CONCLUSIONES. Nuestro estudio demostró que la administración de una dosis altas de atorvastatina (80 mg adicional al tratamiento convencional) previo a la realización de angioplastia primaria en pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del ST se asoció con una prevalencia menor de " no reflow" , siendo un predictor independiente con efecto protector sobre el desarrollo del mismo, relacionado además con mayor sobrevida libre de eventos cardiovasculares combinados 30 días comparado con el tratamiento convencional solo.

Palabras clave: *Infarto agudo del miocardio con elevación del ST; No Reflow; Intervencionismo coronario percutáneo; Daño por reperfusión; Estatinas; PCR-us; IL6*

A. Panorama Epidemiológico.

La enfermedad cardiovascular coronaria es la principal causa de muerte anual en el mundo desde el 2005. Según la Organización Mundial de la Salud reportó 17.3 millones de defunciones en 2013 (31.5%) y en ese mismo año predijo un incremento del 36% al 2030¹.

En los Estados Unidos las enfermedades del corazón ocuparon la primera causa de muerte en 2011, mostrando una frecuencia de 195 pacientes por cada 100,000 habitantes².

En México según reportes del Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática en 2011 se reportaron un total de 590,693 muertes de las cuales 105,710 fueron debidas a alguna enfermedad del corazón constituyendo el 18% y 71,072 a causa de cardiopatía isquémica³. Hacia el 2015 esta misma institución reportó 116,002 defunciones de las cuales el 70% se debieron a infarto agudo del miocardio⁴.

La Organización para la Cooperación y Desarrollo Económicos (OCDE) en 2013 colocó a México como el país con mayor mortalidad a los 30 días en mayores de 45 años por infarto agudo del miocardio con 27.2%, comparado con el 7.9%⁵.

Los efectos de las enfermedades isquémicas pueden medirse no sólo a través del número de defunciones, sino también a partir de la discapacidad que generan, pudiendo observar que estas se ubican dentro de las principales causas de años de vida saludable perdidos en mujeres y hombres menores de 65 años⁶.

En México según el Registro Nacional de Síndromes Coronarios Agudos [RENASICA II] realizado en 2005 en el que se identificaron 4555 casos con síndrome coronario agudo con elevación del ST, 37% recibió terapia fibrinolítica, 15% fueron sometidos a angioplastia primaria o facilitada, y 50% no recibió ningún tipo de terapia de reperfusión con una mortalidad reportada del 10%⁷.

El Registro Nacional de Síndromes coronarios [RENASICA- IMSS] realizado en 10 hospitales de tercer nivel de atención en 2010, analizó un total de 2389 pacientes, 69.1% correspondieron a infarto agudo del miocardio con elevación del ST y de estos 42% recibieron terapia de reperfusión farmacológica y sólo 8% fueron llevados a angioplastia primaria, el 50% restante no recibió ninguna terapia de reperfusión con una mortalidad reportada del 8%. En este estudio se pudo identificar también que hasta 65% de los casos eran de alto riesgo⁸. Ambos registros mostraron que un bajo porcentaje de pacientes recibió el beneficio de reperfusión mecánica con angioplastia primaria explicado por un reducido número de centros hospitalarios con disponibilidad de un equipo de cardiología intervencionista.

A pesar de una terapia de reperfusión óptima y del tratamiento concomitante administrado, la morbilidad y mortalidad reportadas permanecen elevadas. Sin olvidar que hasta un 6% de los pacientes en los siguientes 30 días, presentan un evento cardiovascular recurrente relacionado a fenómenos trombóticos, embólicos de placas coronarias vulnerables y por el incremento consecuente en la producción de marcadores inflamatorios y citocinas⁹.

Es necesario por tanto establecer estrategias oportunas y eficaces encaminadas a disminuir las consecuencias deletéreas ocasionadas por la reperusión miocárdica y mecanismos relacionados, así como nuevas estrategias de prevención y tratamiento para mitigar las consecuencias de la misma y reducir el impacto deletéreo global en la sociedad.

B. Intervención coronaria percutánea y terapias de reperusión.

Hablando específicamente del infarto agudo del miocardio y del tratamiento de reperusión, se han realizado múltiples estudios con la finalidad de identificar los mecanismos fisiopatológicos implicados en su génesis y como consecuencia, disponer de la terapia farmacológica y mecánica más efectiva con el principal objetivo de reducir la morbilidad y mortalidad asociadas a esta entidad.

Desde que en 1879 el patólogo Ludvig Hektoen concluyó que el infarto del miocardio es causado por trombosis coronaria secundaria a cambios "escleróticos" en las coronarias, se han desarrollado numerosos fármacos y procedimientos con la finalidad de detener la evolución natural de la enfermedad¹⁰. En 1979 Andreas Grüntzig (considerado el padre de la cardiología intervencionista) desarrolló la angioplastia coronaria; utilizando inicialmente la técnica de angioplastia con balón seguido de la colocación de endoprótesis de metal "desnudo" y más recientemente el uso de endoprótesis liberadoras de fármacos para prevenir la reestenosis coronaria¹⁰.

En el contexto de infarto del miocardio con elevación del segmento ST está indicada la terapia de reperusión en todos los pacientes con historia de angina prolongada de menos de 12 hrs de inicio de los síntomas y con elevación persistente del segmento ST o nuevo bloqueo completo de rama izquierda^{11, 12}.

La terapia farmacológica de reperusión con fibrinolíticos constituye la segunda opción de tratamiento sin embargo la ICP de urgencia constituye la terapia de elección, puesto que la tasa de isquemia recurrente o de infarto es baja y muestra alta efectividad para restaurar el flujo anterógrado en la arteria relacionada con el infarto¹¹⁻¹⁴.

Basado en las Guías clínicas de intervencionismo (ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention) en pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST, la angiografía coronaria es indicación clase I con la finalidad de realizar Intervención coronaria percutánea primaria (ICP primaria) (nivel de evidencia A)¹⁵. La ICP o angioplastia primaria constituye el tratamiento de elección, siempre que pueda realizarse de forma expedita por un equipo experimentado, lo cual implica solamente hospitales con un programa de cardiología intervencionista permanente, y como tratamiento sistemático en pacientes que se presentan con síntomas y signos de infarto agudo con elevación del ST.

Ensayos clínicos aleatorizados donde se compara la realización de ICP primaria a tiempo contra tratamiento fibrinolítico en centros médicos experimentados y con gran volumen de pacientes han demostrado mayor eficacia en la restauración de la permeabilidad coronaria, menor tasa de reoclusión, mejoría de la función residual del ventrículo izquierdo y en los desenlaces clínicos. Un metaanálisis clásico de 23 ensayos clínicos aleatorizados donde se comparó la estrategia fibrinolítica versus angioplastia primaria demostró una tasa de muerte a las 4 semanas de 7% versus 9% ($p=0.0002$); reinfarto no fatal de 3 % versus 7% ($p< 0.0001$); y del punto final combinado (reinfarto, y accidente cerebrovascular) de 8 versus 14%, respectivamente ($p<0.0001$)¹⁶.

No obstante, aunque la ICP constituye la terapia de reperusión miocárdica más efectiva y segura en la actualidad, en una cantidad significativa de pacientes no se logra la reperusión miocárdica y de la microcirculación a pesar de obtener la apertura de la arteria coronaria epicárdica responsable del infarto: complicación conocida como daño por reperusión o " no reflow"¹⁷. Esta entidad traduce la existencia de una reperusión mecánica subóptima en la circulación coronaria sin evidencia de obstrucción vascular mecánica¹⁷.

C. Daño por reperfusión.

Desde el punto de vista fisiopatológico, la reperfusión abrupta del miocardio isquémico con reestablecimiento del flujo sanguíneo, puede ocasionar por si misma lesión en un fenómeno conocido como "daño miocárdico por reperfusión"¹⁸. La lesión ocasionada, culmina con la muerte de miocitos e incremento del tamaño del infarto, lo cual explica parcialmente porque a pesar de reperfusión miocárdica exitosa, la tasa de muerte posterior a un infarto agudo alcanza el 10%, y la incidencia de insuficiencia cardíaca es cercana al 25%¹⁸. Estudios experimentales indican que este evento provoca cerca del 50% del tamaño final del infarto, y constituye un punto central de atención actual en la prevención del daño miocárdico¹⁸. Este concepto fue postulado en los años 60's por Jennings con su descripción de los hallazgos histológicos en la reperfusión del miocardio isquémico canino, debido a la presencia de edema celular, contractura de miofibrillas, disrupción del sarcolema y aparición de partículas intramitocondriales de fosfato de calcio. La extensión completa de la lesión morfológica por eventos atribuibles a reperfusión es desconocida, sin embargo se ha estimado en un rango de 15 a 30% en el contexto de infarto agudo del miocardio¹⁸.

La lesión cardíaca como resultado de la reperfusión miocárdica causa 4 tipos de disfunción:¹⁸

- "Aturdimiento miocárdico", término que denota disfunción mecánica que persiste después de la reperfusión, a pesar de la ausencia de daño irreversible y de la restauración normal o cercana a lo normal del flujo coronario. El miocardio generalmente se recupera de este daño después de días o semanas.
- "No reflow", se considera una de las manifestaciones principales del daño por reperfusión y originalmente fue definido como la incapacidad de reperfundir una región isquémica previa, se refiere a la impedancia del flujo sanguíneo microvascular encontrado durante la apertura de la arteria responsable del infarto o a la inadecuada perfusión miocárdica de un segmento coronario sin evidencia angiográfica de obstrucción mecánica del vaso. En presencia de obstrucción en la pequeña vasculatura se reduce el flujo en las arterias epicárdicas aparentemente permeables y es resultado de múltiples mecanismos fisiopatológicos. Después de apertura de la arteria responsable del infarto, la prevalencia reportada del mismo alcanza un promedio del 22 al 50%.
- "Arritmias por reperfusión", producto de alteraciones bioquímicas como aumento del calcio intramitocondrial, radicales libres de oxígeno, metabolitos tóxicos, aumento del estrés oxidativo y disminución de la fosforilación oxidativa.
- "Daño letal por reperfusión", mediador independiente de muerte de cardiomiocitos y distinto al daño isquémico, concepto muy debatido en la actualidad ya que algunos investigadores suponen, que la reperfusión solamente exacerba el daño celular sostenido durante el período isquémico y surge de la incapacidad para evaluar de manera precisa el progreso de necrosis durante la transición de isquemia miocárdica a reperfusión; sin embargo el resultado más convincente de la existencia de este fenómeno es que el tamaño del infarto puede reducirse, realizando intervenciones tempranas al inicio de la reperfusión miocárdica .

D. Mecanismos en la generación del daño por reperfusión:

- Estrés oxidativo

La generación de especies reactivas del oxígeno se ha asociado con contractura miocárdica y liberación de enzimas intracelulares a través de una membrana celular lesionada. Los radicales libres de oxígeno dañan la membrana celular a través de lipoperoxidación lipídica, desnaturalización enzimática y daño oxidativo hacia el DNA, por medio de neutrófilos activados a través del sistema nicotinamida adenina dinucleótido fosfatasa oxidasa (NADPH) y el sistema xantina oxidasa principalmente por células endoteliales. Es responsable de la reducción de la biodisponibilidad de moléculas de señalización intracelular incluyendo óxido nítrico. La ausencia de óxido nítrico se relaciona con mayor adhesión de neutrófilos al endotelio vascular e incremento en el tono coronario¹⁹. La restauración rápida del pH fisiológico durante la reperfusión miocárdica, que sigue al lavado de ácido láctico, a la activación del intercambiador Na⁺/H⁺ y al regulador sodio-bicarbonato, contribuyen también al daño letal por reperfusión ^{19,20}.

- Inflamación

La respuesta local inflamatoria en respuesta a la reperfusión constituye un componente importante del daño postisquémico. Sustancias proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa), Interleucina 6 (IL-6), factor activador de plaquetas, complemento y factores liberados por el miocardio como Interleucina 8 (IL-8) son responsables del reclutamiento de neutrófilos en los primeros minutos de la reperfusión y de la interacción de los mismos con la superficie endotelial ¹⁹.

Los neutrófilos se unen a las células miocárdicas a través de moléculas de adhesión intracelular, como la ICAM-1 como resultado de la estimulación de estos por Interleucina 6 (IL-6). La activación de neutrófilos y monocitos liberan sustancias tóxicas para las células endoteliales y miocárdicas, incluidos radicales libres, proteasas, elastasas y colagenasas. El daño endotelial produce alteraciones en la vasorelajación, interfiriendo con los mecanismos antitrombóticos del endotelio, incrementando la respuesta inflamatoria, la permeabilidad capilar, adhesión plaquetaria e infiltración de más leucocitos hacia el miocardio ¹⁹.

La Interleucina 6 (IL-6) producida por linfocitos y macrófagos, fibroblastos, células del endotelio, células de músculo liso en respuesta a variedad de estímulos incluyendo LPS, IL-1, TNF alfa y PDGF; regula la producción de fibrinógeno, la producción de proteína C reactiva, aumenta la viscosidad sanguínea, agregación plaquetaria, proliferación vascular de músculo liso y trombogénesis ²⁰. Sus efectos directos en la cascada de la coagulación se llevan a cabo al activar al factor VIII así como al factor de von Willebrand e inhibir la proteína S y la antitrombina; además de activar directamente las plaquetas. El polimorfismo 174G > C de IL6 incrementa el riesgo de trombosis y enfermedad arterial coronaria ²¹.

Uno de sus principales roles es la regulación de la respuesta inmunitaria humoral, que afecta la producción de inmunoglobulinas en las células, y de tipo celular al regular la actividad citotóxica de la célula T. Evidencias experimentales indican que esta molécula juega un papel medular en muchas afecciones crónicas inflamatorias y en el daño tisular ²².

El valor de la IL-6 como predictor de riesgo ha sido evaluado en sujetos sin enfermedad vascular. Un estudio de cohorte prospectivo ABC demostró que los valores de IL-6 circulante, fueron predictores de enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca e ictus ²³. En el contexto de angina inestable, se ha relacionado con muerte, infarto agudo del miocardio o angina refractaria durante la hospitalización en pacientes con concentraciones mayores de IL-6 comparativamente con sujetos que permanecieron estables ^{24,25}.

En el estudio FRISC II (Fragmin and Fast Revascularisation During Instability in Coronary Artery Disease II trial) 3.269 pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST fueron aleatorizados al ingreso para ser sometidos a tratamiento invasivo o estrategia conservadora. Los valores de IL-6 resultaron predictores independientes de

mortalidad tras un seguimiento de 12 meses. Los pacientes con niveles de IL-6 elevados mostraron beneficio, al ser asignados a tratamiento invasivo. Niveles mayores a 5 ng/l en este estudio, incrementaron en 8% la probabilidad de eventos cardiovasculares mayores²⁶. Niveles plasmáticos elevados de este biomarcador, reflejan la intensidad y vulnerabilidad de la placa aterosclerosa para su ruptura, y mayor riesgo de reestenosis posterior a intervención coronaria percutánea. Por tal motivo se considera un marcador de riesgo independiente asociado a mortalidad en síndromes coronarios agudos²⁷.

Borrayo y colaboradores, evaluaron el punto de corte de niveles de Interleucina 6 con valor pronóstico y de mayor riesgo para eventos cardiovasculares como arritmias, angina, falla cardíaca, reinfarto no fatal y muerte en pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del ST. Mediante curva ROC se encontró que un nivel de IL-6 de 20 pg/ml obtuvo una sensibilidad de 67.7 %, especificidad de 53 %, y un área bajo la curva (AUC) de 0.671; $p=0.007$. Este estudio mostró niveles superiores de IL-6 en el contexto de infarto agudo del miocardio con elevación del ST en comparación con los reportados en la literatura para angina inestable e infarto sin elevación del ST. Niveles elevados de IL-6 también se asociaron a función ventricular menor, sin embargo sin diferencia estadística significativa. Existió diferencia para la presentación del punto final combinado de eventos cardiovasculares entre el grupo de IL-6 > 20pg/ml vs aquel con niveles < 20pg/ml (51 % versus 21.7%, $p = 0.003$; RR 1.59, IC 95 % 1.16-2.19), y para mortalidad (15.7 % versus 2.2% , $p = 0.023$; RR 1.16 , IC 95 % 1.02-1.31)²².

El papel de la IL-6 sobre el fenómeno de "no reflow" en pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del ST tratados con angioplastia primaria fue evaluada en un grupo de 45 pacientes, 26 con "reflow" (grupo I) y 19 con "no reflow" (grupo II) mostrando niveles de interleucina-6 intracoronaria de $(8.73 \pm 6.4 \text{ pg/mL})$ en el grupo I vs $(34.8 \pm 11.3 \text{ pg/mL})$ en el grupo II; ($p=0.032$). Las complicaciones clínicas predominaron en el grupo con "no reflow", mostrando: hipotensión 7.7 vs 63% ($p<0.0001$), bradicardia 7.7 vs 42% ($p<0.0001$), arritmias 7.7 vs 47% ($p=0.017$), bloqueo auriculo-ventricular completo 3.8 vs 31.5% ($p=0.012$). La fracción de expulsión fue significativamente menor en el grupo II 45.6 ± 9 vs $34.8 \pm 11\%$ ($p=0.009$). La falla cardíaca no se presentó en el grupo I vs el 47% del grupo II ($p<0.0001$). La mortalidad hospitalaria en el grupo I fue de 0 vs 32% del grupo II ($p=0.001$). Se concluyó por tanto que el fenómeno de "no reflow" es más frecuente en pacientes con niveles altos de IL-6y que se relaciona con mayores complicaciones clínicas y mortalidad hospitalaria²⁸.

Existe evidencia clínica en algunos estudios de niveles más elevados de esta citoquina a nivel intracoronario en la arteria responsable del infarto comparado con los niveles sistémicos en aorta, relacionados con liberación local en la pared arterial por ruptura de la placa inestable y por liberación de macrófagos^{29 30}. Se ha demostrado también la asociación de niveles elevados de IL-6 con riesgo de reestenosis y otras complicaciones posteriores a intervención coronaria percutánea³⁰.

La elevación de proteína C reactiva (PCR) sérica es un signo de inflamación sistémica y se considera un marcador muy sensible en procesos infecciosos e inflamatorios. Su síntesis ocurre principalmente en el hígado, bajo el estímulo de varias citocinas primordialmente la IL-6, aunque otras como IL-1 o TNF- α pueden inducir su producción. Muestra mayores niveles en el seno coronario que a nivel aórtico, sugiriendo una fuente cardiovascular²⁸. Sus valores pueden aumentar hasta 1.000 veces durante un proceso de inflamación aguda. Su papel directo en la aterosclerosis se observa cuando, en presencia de esta proteína la ingesta de lipoproteínas de baja densidad por macrófagos se incrementa y contribuye a la formación de células espumosas. Además incrementa el factor tisular, puede activar al complemento en la placa aterosclerótica, llevándola a su inestabilidad, e induce la producción de moléculas de adhesión en células endoteliales humanas produciendo disfunción endotelial, lo que facilita la activación, migración y alojamiento de leucocitos que contribuyen a la formación de lesiones vasculares. Incrementa la formación del inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1) potenciando la patogénesis y progresión de la placa aterosclerótica. Diversos estudios han demostrado su valor pronóstico en pacientes con síndrome coronario agudo y su valor como predictor independiente con eventos cardiovasculares futuros en individuos aparentemente sanos y en pacientes con infarto agudo del miocardio y enfermedad arterial coronaria.

En un estudio japonés realizado en el 2005 donde se estudiaron 129 pacientes con primer infarto agudo del miocardio llevados a ecocardiografía de contraste 2 semanas después de reperfusión exitosa, se encontraron niveles de PCR más elevados en pacientes que presentaron fenómeno de "no reflow" contra aquellos que no lo presentaron (9.5 ± 5.2 vs 5.8 ± 3.5 mg/dl; $p < 0.0001$). En el análisis de regresión múltiple constituyó un predictor independiente para la aparición de "no reflow" (RR 1.001, IC 95% 1.13- 16.0; $p = 0.032$)³¹.

Otro estudio reportado en el 2008 en China intentó determinar el papel de la inflamación como potente predictor de riesgo sobre el fenómeno de "no reflow" en pacientes con infarto agudo del miocardio después de ICP. Analizando 656 pacientes y posterior al análisis de datos angiográficos, los pacientes fueron divididos en 2 grupos, el grupo de "no reflow" ($n = 60$) y el grupo de reflow ($n = 596$); encontrando que los niveles de proteína C reactiva altamente sensible fueron (5.04 ± 0.71 vs 4.70 ± 0.75 $p = 0.001$); asociándose a disminución de la fracción de expulsión ventricular izquierda y a incremento de los volúmenes telediastólico final comparativamente en el grupo de "no reflow" vs el de reflow³².

- Otros mecanismos involucrados:

La reentrada de calcio al interior de la célula miocárdica conlleva a daño celular severo, elevación marcada de los niveles de enzimas cardíacas y formación de "bandas de contracción", necrosis celular, acumulación a nivel mitocondrial, aumento de la permeabilidad, inhibición de la síntesis de ATP, alteraciones en el acoplamiento excitación-contracción y disfunción ventricular.

Las plaquetas activadas por acción de los radicales libres, condicionan daño tisular, inducen trombosis y riesgo de reoclusión arterial.

El daño al endotelio vascular coronario comienza en los primeros minutos de la reperfusión y progresa con el tiempo. La disfunción endotelial es el punto de partida del fenómeno de "no reflow" y se le han atribuido los siguientes mecanismos: edema intracelular e intersticial, compresión extravascular de arterias y arteriolas, daño a células de músculo liso coronario, aumento del tono vascular y falta de relajación frente al estímulo con acetilcolina; así como liberación alterada de óxido nítrico y bloqueo vascular por material tromboembólico.

La respuesta individual al daño por reperfusión está modulada por factores de riesgo adquiridos como la diabetes y la hipercolesterolemia. Estudios recientes han demostrado la asociación entre hiperglucemia aguda y "no reflow", independientemente del control glucémico previo evaluado por niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c). Por lo anterior el control óptimo y rápido de la hiperglucemia constituye un blanco importante en la prevención del mismo. De acuerdo al estudio DIGAMI (Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) la reducción periprocedimiento de la glucemia se asoció con reducción del tamaño del infarto. Por otro lado la terapia crónica con estatinas en pacientes con y sin hipercolesterolemia se ha asociado con una prevalencia menor de "no reflow" y con mejor recuperación funcional³³.

La naturaleza multifactorial del "no reflow", hace poco probable que un sólo agente sea efectivo en el tratamiento del mismo para todos los pacientes. Por tal motivo a la fecha han sido probadas numerosas intervenciones farmacológicas que incluyen: utilización de fármacos de acción vasodilatadora (papaverina, verapamilo, adenosina), inhibidores de glucoproteínas IIb/ IIIa, óxido nítrico, anticuerpos contra moléculas de adhesión celular e intracelular, inhibidores de activación de complemento, aprotinina, agentes que reducen el calcio intracelular, ciclosporina, modulación metabólica, soluciones de glucosa-insulina- potasio, magnesio intravenoso, hipotermia moderada, péptido natriurético atrial, maniobras de pre y postcondicionamiento; todas con el fin de reducir el daño post-reperfusión sin mostrar aún resultados concluyentes^{18, 27, 33}.

Principales estudios basados en la prevención de mecanismos desencadenantes de "No reflow"

Medida preventiva	Estudio	Diseño	No de pacientes	Dosis	Tiempo de intervención	Puntos finales	Resultados principales
Daño isquémico							
Cariporide	Théroux et al.	ECA	3.439	20, 80, 120 mg i.v.	Pre-ICP	Muerte o IM después de 36 días.	Sin efecto en tamaño del infarto o desenlaces clínicos
Eriporide	Zeymer et al.		1.389	50,100,150, 200 mg i.v.	Durante trombolisis. Pre-ICP.	Tamaño del infarto.	Sin efecto en tamaño del infarto o desenlaces clínicos
Daño por reperfusión							
Abxicimab(inhibidor de GP IIb/ IIIa)	Thiele(2008)	ECA	154	0.25 mg/kg I.C. + infusión por 12 hrs a 0.125 mg/kg/min i.v. vs. 0.25 mg/kg + infusión por 12 h a 0.125 mg/kg/min I.V.	Pre- durante y post ICP	Tiempo del infarto y extensión de obstrucción microvascular	Reducción significativa de la extensión del infarto y obstrucción microvascular con Abxicimab I.C.
Adenosina	Marzilli et al.	ECA	54	4 mg I.C.	Pre- ICP	Seguridad, viabilidad y flujo TIMI.	Seguridad y viabilidad en infarto del miocardio, reducción en la incidencia de no reflow y mejoría de la función ventricular izquierda.
Nitroprusiato	Amit et al.	ECA	98	60 mg I.C.	Durante ICP	TIMI frame count corregido y reducción del ST del 70%.	Sin efecto en el flujo coronario y de perfusión miocárdica tisular, mejoría de eventos clínicos a 6 meses.
Nicorandil	Ishii et al.		360	12 mg I.V	Pre- ICP	Muerte cardiovascular o rehospitalización por insuficiencia cardíaca .	Mejoría en reperfusión miocárdica y menor muerte e insuficiencia cardíaca después de un seguimiento de 2.4 años.
Pexelizumab	APEX AMI Investigators	ECA	5.745	2 mg/kg I.V. seguido por 0.05 mg/kg/h	Pre- ICP y por 24 hrs después	Mortalidad por cualquier causa a 30 días.	Sin efecto en la mortalidad.
FX06	Atar et al.	ECA	234	400 mg I.V.	Durante ICP	Tamaño del infarto por resonancia magnética cardíaca al día 5.	Sin efecto sobre el tamaño del infarto.

Péptido natriurético atrial	Kitakaze et al.	ECA	569	0.025 mg/kg/min I.V.	Pre- ICP y por 3 días posteriores	Tamaño del infarto y función ventricular izquierda	Reducción del tamaño del infarto, mejora de la función ventricular izquierda, pero sin efecto en la mortalidad.
Ciclosporina	Piot et al.	ECA	58	2.5 mg/kg I.V.	Pre- ICP	Tamaño del infarto	Menor tamaño del infarto pero sin efecto en el flujo TIMI final
Isquemia intermitente del brazo	Botker et al.	ECA	251	4 ciclos de 5 min de insuflación y 5 min de desinsuflación con un baumanómetro.	Pre- ICP	Índice de salvamento miocárdico a 30 días	Incremento del salvamento miocárdico con un perfil de seguridad favorable.
Embolización distal Aspiración de trombo	Svilaas et al.	ECA	1071	-	Durante ICP	Grado de Blush miocárdico 0-1	Mejor reperusión, blush miocárdico, reducción del ST, y desenlaces clínicos.
Susceptibilidad individual Insulina	Malmberg et al.	ECA	620	Infusión insulina-glucosa ≥ 24 h	Pre- durante y post ICP	Mortalidad a 3 meses en pacientes diabéticos.	Reducción en mortalidad.
Estatinas	Iwakura et al.	Observacional	293	Tratamiento crónico con estatinas	Pre- ICP	Incidencia de no reflow y fracción de expulsión ventricular izquierda	Menor incidencia de no reflow, mejor movilidad parietal, menores dimensiones de ventrículo izquierdo y mayor fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.
Nitratos	Ambrosio et al.	Observacional	52693	Pre-tratamiento crónico con nitratos	Pre- ICP	Incidencia de eventos isquémicos agudos	Presentación de SICA sin elevación del ST en vez de SICA con elevación del ST y menor liberación de marcadores de necrosis cardíaca.

ECA: Ensayo clínico controlado aleatorizado, ICP: Intervención coronaria percutánea. I.C. intracoronario, I.V. intravenoso SICA: síndrome coronario agudo

E. Evaluación del daño por reperfusión.

La evaluación clínica del daño por reperfusión se centra principalmente en la aparición del fenómeno de “no reflow” que puede ser evaluado con los siguientes puntos:

- Evaluación electrocardiográfica

La rápida reducción de la elevación del segmento ST después de la terapia de reperfusión indica un restablecimiento temprano, completo y rápido de la perfusión del tejido miocárdico. Desde principios de la década de los 90's, a través de fórmulas matemáticas y un estudio de regresión múltiple, se demostró que un decremento del 25 a 50% dentro de los primeros 14 a 30 minutos, con resolución total en los siguientes 60 a 100 min, tuvo una sensibilidad de 88% y 80% de especificidad para predecir la permeabilidad del vaso responsable. La inestabilidad y labilidad del ST por recurrencia de elevación se consideró un índice de reoclusión temprana, con presencia de flujo TIMI 0, estenosis residual crítica, pobre circulación colateral, baja fracción de expulsión, y elevación máxima tardía de marcadores bioquímicos.^{12,34} En la mayoría de los estudios una reducción del segmento ST mayor de 70% y menor de 30% son los puntos de corte electrocardiográficos más efectivos para poder predecir el tamaño del infarto, la función ventricular izquierda, así como la supervivencia a corto y mediano plazo³⁵. La ausencia de resolución del segmento ST menor del 50% indica falla en la reperfusión y predice una mortalidad elevada. En cambio, una resolución completa se asocia a infartos más pequeños, baja mortalidad y mayor probabilidad de obtener perfusión epicárdica y microvascular sin existencia de fenómeno de “no reflow”^{35,36}.

La aparición de arritmias por reperfusión se considera otro marcador relacionado con este daño. Se producen por alteración en las corrientes iónicas transmembrana, disminución de fosfatos de alta energía, cambio en los gradientes de concentración de potasio extracelular, aumento de hidrógeno, calcio y sodio intracelular, producción de lipofosfolípidos, aumento del tono simpático y de concentraciones intracelulares de AMP cíclico. Las arritmias principales incluyen el ritmo idioventricular acelerado, taquicardia ventricular no sostenida, bradicardia y extrasístoles ventriculares frecuentes de uno o varios focos. El ritmo idioventricular acelerado y las extrasístoles ventriculares tienen una prevalencia del 60 a 80% en varios estudios de marcadores de reperfusión. El tiempo de presentación del fenómeno eléctrico debe ser no mayor de 4 horas después de la reperfusión³⁷.

- Evaluación angiográfica

La evaluación angiográfica como resultado de la apertura de la arteria responsable del infarto se analiza con los siguientes parámetros³⁶.

Flujo TIMI es utilizado para evaluar la calidad del flujo coronario durante la angiografía coronaria. Mide la depuración del contraste sobre la arteria^{21,36}.

- **TIMI 0** Ausencia de flujo anterógrado posterior al sitio de oclusión.
- TIMI 1** El contraste atraviesa el área de oclusión sin llegar a opacificar completamente el lecho coronario distal a la obstrucción en 3 ciclos cardíacos.
- TIMI 2** El contraste atraviesa la obstrucción y opacifica el sitio distal a esta, con velocidad de entrada del contraste más lenta, después de más de 3 ciclos cardíacos y comparativo con vasos ipsilaterales.
- TIMI 3** El flujo anterógrado distal a la obstrucción presenta la misma velocidad que el flujo anterógrado proximal con lavado del medio de contraste tan rápido como del lecho no afectado del mismo vaso o de una arteria opuesta.

. El fenómeno de “no reflow” angiográfico se considera con la presencia de un flujo TIMI 2 o menor, debe considerarse en ausencia de disección coronaria, trombo, espasmo coronario grave o estenosis residual significativa en la arteria intervenida

Otro parámetro en la evaluación es el grado de perfusión miocárdica llamado **TIMI perfusión miocárdica** o “**Blush miocárdico**”, medida del llenado y lavado del medio de contraste en el miocardio ^{21,36}.

▪

Blush 0	Ausencia de opacificación miocárdica o tinción persistente (indicio de salida del contraste al espacio extravascular.
Blush 1	Opacificación miocárdica mínima.
Blush 2	Opacificación miocárdica moderada de menor intensidad que la observada mediante angiografía de una arteria no obstruida contralateral u homolateral.
Blush 3	Opacificación miocárdica normal comparable a la observada en la angiografía de una arteria no obstruida contralateral u homolateral.

El tamaño del infarto es mayor con los grados de perfusión miocárdicos 0-1 que con los grados 2- 3. En los pacientes con flujo TIMI 3 , la evaluación del flujo de perfusión miocárdico permite una estratificación posterior del riesgo, considerando que sólo los pacientes con un flujo epicárdico normal y un nivel de perfusión tisular normal tienen un riesgo mínimo de complicaciones y muerte²⁷. El estudio TIMI 10B arrojó la siguiente información: la obtención de flujo epicárdico TIMI3 y Blush miocárdico 0-1 se asoció con una mortalidad del 10.9%, TIMI 3 y Blush 2 mortalidad del 4.4% y con TIMI 3 y Blush miocárdico 3 la mortalidad epicárdica fue tan sólo de 0.7% ³⁶.

El fenómeno de “no reflow” angiográfico, se encuentra relacionado con embolización distal de placa o trombo desde el sitio de lesión. La pérdida de autorregulación capilar y liberación local de sustancias vasoconstrictoras se ha postulado como un mecanismo adicional. Estudios clínicos han demostrado que la ocurrencia de este fenómeno se asocia a una tasa de mortalidad a 6 años , 4 veces mayor que aquellos con flujo normal (37 vs 10%, p= 0.002)³⁶.

- Evaluación ecocardiográfica

La ecocardiografía miocárdica de contraste utiliza agentes de contraste intravascular que contienen trazadores.

Esta modalidad de imagen ha sido utilizada en la evaluación de la perfusión microvascular y se ha convertido en una herramienta útil en la investigación técnica del fenómeno de no “reflow” ^{38,39}. Esta forma de ecocardiografía fue inicialmente llevada a cabo durante la angiografía coronaria inyectando microburbujas sónicas hacia las arterias recanalizadas y relacionadas con el infarto, encontrando alrededor de un 25- 30% de zonas con “no reflow” en pacientes con infarto a pesar de de recanalización angiográfica exitosa. La inyección de contraste I.V. y evaluación ecocardiográfica posterior permite analizar también el estado segmentario de perfusión miocárdica y evaluar zonas de obstrucción microvascular. El daño microvascular puede ser cuantificado por medición de la fracción de volumen del flujo miocárdico regional³⁸.

- Evaluación con medicina nuclear y otras técnicas de imagen

Las imágenes de medicina nuclear como la tomografía simple de emisión de fotones SPECT, utilizando agentes como el talio y tecnecio 99, así como la Tomografía de emisión de positrones PET son modalidades prometedoras en la evaluación de la perfusión microvascular posterior a un infarto agudo del miocardio.

El estudio de cardiología nuclear que permite evaluar mejor el grado de perfusión miocárdica lo constituye el estudio con Tc 99 SESTAMIBI. El Tecnecio 99 hexakis 2 metoxi 2 isobutil isonitrilo (SESTAMIBI) es un catión lipofílico que

emite rayos gamma a 140 KeV, con una vida media de 6 horas, lo que permite utilizar dosis mayores de más de 30 mCi por día. La acumulación inicial de este agente en el miocardio es dependiente del flujo sanguíneo miocárdico regional, entra a la célula miocárdica por difusión pasiva y queda unido de manera estable a la mitocondria, presentando una mínima redistribución; lo que aporta gran ventaja en el estudio de síndrome isquémico coronario agudo, ya que la distribución del flujo sanguíneo miocárdico al momento de la inyección es "congelada" en el tiempo, y esto permite tomar imágenes varias horas después de su aplicación que representan la perfusión miocárdica en el momento de la inyección. Constituye una técnica superior a la ecocardiografía de contraste porque brinda imágenes de mejor calidad y permite determinar de manera cuantitativa el área en riesgo el tamaño del infarto y del miocardio salvado. Permite estudiar tanto la perfusión como la función ventricular en una sola inyección, utilizando el estudio de primer paso y el estudio sincronizado con electrocardiograma Gated SPECT y así evaluar el tamaño del defecto de perfusión en el área de la arteria relacionada con el infarto, del área en riesgo, el porcentaje de miocardio salvado y la viabilidad. La reperfusión exitosa consistirá en una disminución del tamaño del defecto de perfusión miocárdica ^{38b}.

Una zona extensa de "no reflow" o alteración severa de la perfusión miocárdica en la zona relacionada con la apertura de la arteria relacionada con el infarto se encuentra asociada con una fracción de expulsión ventricular izquierda reducida, predice la aparición de complicaciones agudas después del infarto, insuficiencia cardíaca y muerte. El daño transmural y la expansión del infarto son frecuentemente observados, así como rápida aparición de dilatación ventricular izquierda ^{38b}.

Otro método también utilizado es la Resonancia Magnética cardíaca que permite una evaluación completa y certera de la función ventricular posterior al infarto. La utilización de contraste como el gadolinio permite visualizar el tamaño del infarto, así como datos de obstrucción microvascular que pueden observarse como zonas de hipocaptación y que pueden verse rodeadas de otras de hipercaptación de contraste donde existe una adecuada perfusión microvascular³⁹.

F. Predictores del fenómeno de "no reflow"

El desarrollo de no reflow posterior a angioplastia primaria en el contexto de infarto agudo del miocardio, se ha visto relacionado con factores clínicos como la diabetes mellitus, edad avanzada presencia de angina o isquemia miocárdica previa, reflejando el impacto del daño, la disfunción microvascular preexistente y precondicionamiento isquémico en el desarrollo del mismo.

Otros predictores constituyen el tamaño del infarto factores angiográficos como la carga de trombo y longitud de la lesión así como la colocación de stent intracoronario que puede generar alteraciones en la perfusión tisular comparados con angioplastia sola ⁴⁰.

G. Mecanismos protectores del Daño por reperfusión

La vía RISK (Reperfusion Injury Salvage Kinase pathway) se refiere a un grupo de proteinquinas activadas especialmente durante la reperfusión miocárdica, que confieren cardioprotección y actúan previniendo el daño letal por reperfusión mediante regulación de una forma de sobrevida celular programada.

Existe evidencia preclínica extensa, de que la activación de esta vía por agentes farmacológicos o por intervención mecánica reduce el tamaño del infarto y el daño post reperfusión hasta en 20-25%. La cardioprotección mediada por esta vía ha sido atribuida a inhibición de la apertura de un poro mitocondrial (el cual altera la permeabilidad de membrana, favorece el influjo de agua y péptidos normalmente impermeables, produciendo edema mitocondrial,

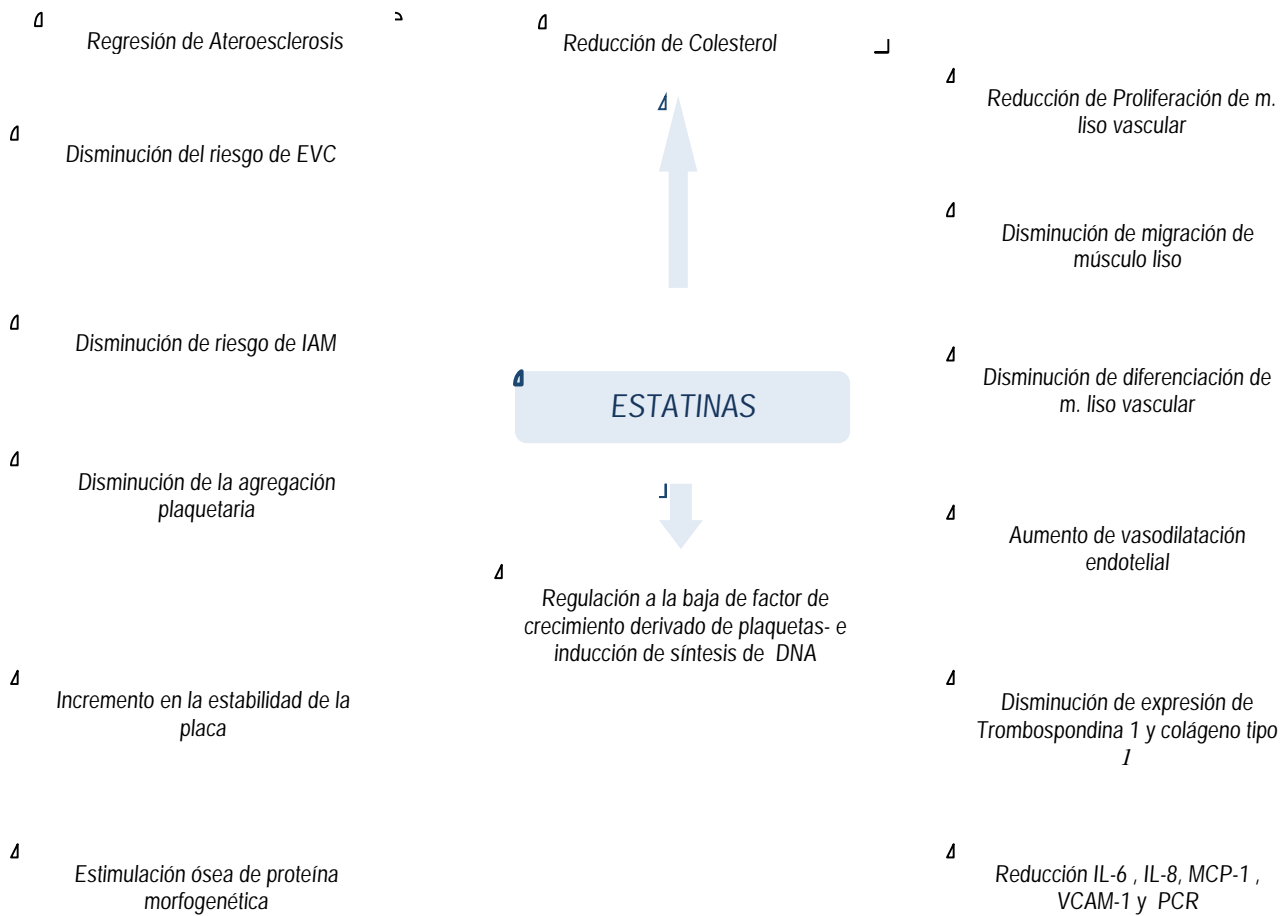
alteración del gradiente protónico y desacoplamiento de la fosforilación oxidativa), recaptura de calcio en retículo sarcoplásmico y reclutamiento de vías antiapoptóticas¹⁸.

H. Beneficio de las Estatinas.

- Mecanismo de acción y efectos pleiotrópicos.

Estos agentes, inhibidores de 3- Hidroxi-3 metilglutaril coenzima A reductasa y disponibles desde hace más de 2 décadas, han sido estudiados en múltiples ensayos clínicos aleatorizados , con más de 50 mil pacientes en varias regiones del mundo demostrando efectos benéficos similares e independientes de las propiedades de reducción en los niveles de colesterol. De tal manera que sus llamados efectos pleiotrópicos incluyen: efectos antiinflamatorios, estabilización de placa, mejoría en la función endotelial, inhibición de la proliferación del músculo liso vascular y disminución de la trombogénesis^{41,42}

Efectos pleiotrópicos de las estatinas



• Beneficio de Estatinas en Síndromes Coronarios Agudos :

La evaluación específica de la participación de esta clase de fármacos en pacientes con Síndrome coronario agudo se sustenta en los siguientes Estudios Clínicos ^{41,42}.

Estudios Clínicos de utilización de Estatinas en Síndromes Coronarios Agudos.

ESTUDIO	Contexto	Medicamento (Atorvastatina)	Duración del tratamiento	Resultados	
MIRACL	SCA	80 mg vs placebo	Inicio 24-96 hrs por 16 semanas	<ul style="list-style-type: none"> Reducción isquemia recurrente y necesidad de rehospitalización a 16 semanas Reducción de Proteína C reactiva, Amiloide sérico pero no IL-6 a las 24 y 96 hrs 	6.2 vs 8.4% RR 0.74 IC 95% (0.57-0.95) p=0.02 PCR 83% vs 74% (p<0.0001) Amiloide sérico 80 VS 77% (p=0.0006) IL-6 55 vs 53%(p=0.3)
	Angina crónica estable llevados a ICP electiva	40 mg vs placebo	por 7 días previo ICP	<ul style="list-style-type: none"> Descenso significativo de marcadores de daño miocárdico CPK MB, troponina I, Mioglobina 	CPK MB 12 vs 35% (p=0.001) Tnl 20 VS 48%(P=0.0004) Myo 22 vs 51%(p=0.0005)
ARMYDA ACS	SCA SEST	80 mg + 40 mg preprocedimiento vs placebo	12 hrs previas a ICP + dosis preprocedimiento	<ul style="list-style-type: none"> Disminución del punto final combinado primario (muerte, IAM o revascularización) Reducción de CPK MB y troponina I 	5% vs 17% (p=0.01) CPK MB 7 VS 27% (p=0.01) Tnl 41 vs 58% (p=0.039) OR 0.12, IC 95% (0.05-0.50); p=0.004
				<ul style="list-style-type: none"> Reducción de riesgo a 30 días de MACE 	16% reducción de punto final primario comparado con pravastatina (p=0.05)
PROVE IT TIMI 22	SCA	Atorvastatina 80 mg vs Pravastatina 40 mg	10 días previos de tx	<ul style="list-style-type: none"> Reducción en el punto final primario muerte por cualquier causa, infarto del miocardio, angina inestable con requerimiento de hospitalización, revascularización e infarto cerebral con un seguimiento promedio de 24 meses. Reducción de niveles de LDLc mayor con atorvastatina Reducción mayor de niveles de PCR con atorvastatina 	28% reducción en mortalidad por cualquier causa en comparación con pravastatina 40 vs 8% (p=0.001) 90 vs 83%

SCA: Síndrome coronario Agudo PCR: proteína C reactiva, ICP: intervención coronaria percutánea, CPK MB: creatinfosfoquinasa fracción MB, Tnl: troponina I, Myo: mioglobina, SICASEST: Síndrome coronario agudo sin elevación del ST, MACE: eventos cardiovasculares mayores: muerte, infarto del miocardio, o revascularización .LDLc : Lipoproteína de baja densidad. MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering Study), PROVE-IT TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection therapy-Thrombolysis in myocardial Infarction), ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) ARMYDA- ACS (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty-Acute Coronary Syndromes).

El tiempo óptimo de administración de estatinas en contexto de síndrome coronario agudo constituye un punto esencial. La administración temprana antes de 24 hrs ha mostrado menor prevalencia de muerte, infarto cerebral, insuficiencia cardíaca y edema pulmonar comparado con la administración tardía ^{43, 44}.

Existe evidencia contundente de que la terapia con estatinas puede atenuar el efecto de inflamación, sobre el riesgo de eventos cardiovasculares modificando la vulnerabilidad de la placa y la progresión acelerada de la enfermedad aterosclerótica ⁴⁵. Sobre los niveles de proteína C reactiva (PCR), la reducción con terapia de estatinas parece ser dosis dependiente e independiente del tiempo; con una reducción que oscila del 13 al 50% ⁴⁵.

El estudio MIRACL demostró una reducción en los niveles de PCR de 83% (IC 95%, -84%, -81%) vs 74% (IC 95% -75%, -71%) $p < 0.001$) independiente del nivel inicial de c-LDL en el grupo de altas dosis de atorvastatina ⁴⁶.

En un análisis específico del estudio A a la Z, los niveles bajos de proteína C reactiva a los 30 días y 4 meses en pacientes con Síndrome coronario agudo sin elevación o sin elevación del ST mostraron una correlación independiente con la mejoría en la supervivencia a largo plazo. Los pacientes con niveles de PCR > 3 mg/dl a los 30 días mostraron un incremento doble de riesgo de mortalidad contra aquellos con niveles de 1 a 3 mg/dl ($P < 0.0001$). A los 4 meses los niveles de proteína C reactiva altamente sensible (PCR Hs) > 3 mg/dl mostraron un incremento triple en el riesgo de muerte (HR 3.7; IC 95% 1.9-7.2), aquellos con niveles de 1-3 mg/dl mostraron un riesgo doble (HR 2.3; IC 95% 1.2-4.6) comparativamente con los niveles < 1 mg/L. Esto se alcanzó con la dosis agresiva de simvastatina comparado con el tratamiento conservador ⁴⁷.

En el subanálisis del estudio PROVE-IT se demostró que los pacientes que alcanzaron niveles bajos de PCR independientemente de los niveles de c-LDL alcanzados, se asociaron a mejores desenlaces clínicos que aquellos con niveles de PCR elevados. Los niveles de PCR más bajos se alcanzaron con tratamiento intensivo de atorvastatina ⁴⁸.

El principal factor asociado a la reestenosis (después de la implantación de stent) es la activación de un estado inflamatorio que induce la hiperplasia neointimal. Por tanto, se ha planteado que la reducción de mediadores inflamatorios debe ayudar en la disminución de la tasa de reestenosis. La dosis efectiva más baja para reducir los niveles de PCR en el contexto de síndrome coronario agudo en el seguimiento a 30 días es 40 mg de atorvastatina ⁴⁹.

Las estatinas también provocan disminución sobre la expresión de moléculas de adhesión como ICAM-1 y secreción inducida de Interleucina 6 y TNF α . Se ha demostrado su papel inhibitorio sobre el factor nuclear kappa B que regula la expresión de varias citoquinas incluyendo MCP-1, IL-6 e IL-18, con reducción reportada incluso en los niveles de RNA mensajero de estos factores ^{50,51,52}.

Un estudio español realizado por González estudió el efecto de la administración precoz de estatinas (pravastatina) sobre los valores de proteína C reactiva e interleucina 6 en la fase aguda del infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST en 71 pacientes aleatorizados, para recibir 40mg/día de pravastatina o no dentro de las 10 hrs de inicio del dolor, con medición de los niveles de PCR y de IL-6 al ingreso, a las 48 hrs y al séptimo día. Midiendo también PCR a los 2 meses. Los resultados mostraron valores de IL-6 y PCR al ingreso similares en los 2 grupos. Tras 7 días de tratamiento, la administración de pravastatina se asoció con una concentración más baja de PCR ($p = 0.002$). Esto supuso un descenso de sus valores desde las 48 hrs hasta el séptimo día, en términos de media y mediana, del 48.4 y 51.9% respectivamente en el grupo tratado y del 32.5 y 15.9% en el grupo control. No se observaron diferencias en los valores de IL-6 en ambos grupos. Tras 2 meses, el 50% del grupo tratado y 25% del grupo control presentaban una PCR inferior a 6.6 mg/l ($p = 0.039$) ⁵³.

- Beneficio de las Estatinas tras daño Postreperusión:

A nivel experimental en modelos animales, se ha demostrado que las estatinas contribuyen a mediar la protección contra el daño miocárdico letal generado tras la reperusión, a través de activación de la enzima fosfatidil inositol 3-kinasa (PI3K/AKT) que a su vez actúa sobre la vía RISK (Reperfusion Injury Salvage Kinase pathway) tal como se muestra en la siguiente figura⁵⁴.

Activación de Vía RISK.

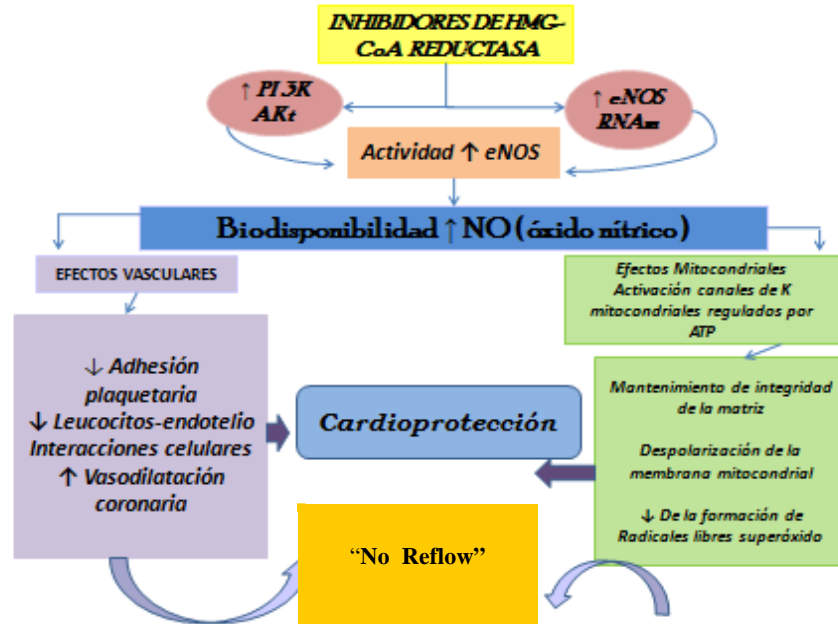
□

“No reflow”

La administración de factores de crecimiento, receptores ligados acoplados a proteína G y Atorvastatina administrados durante los primeros minutos de la reperusión, activan la vía RISK (vía de señalización provida) contra mecanismos apoptóticos y necróticos de la muerte celular inducida por reperusión⁵⁴. La señalización a través de la cascada P13K- Akt y/o MEK 1/2- Erk 1/2 resulta en:

- Fosforilación e inactivación de caspasas 3 y 9, inhibiendo la apoptosis.
- Fosforilación e inactivación de proteínas proapoptóticas BIM, BAX y p53, cuya consecuencia es prevenir la liberación de citocromo C mitocondrial en respuesta al estímulo apoptótico.
- Fosforilación y activación de eNOS (sintasa endotelial de óxido nítrico) que puede causar protección mediante inhibición de la permeabilidad y apertura del poro mitocondrial ; fosforilación y activación de p70S6K con protección e inactivación de BAD o regulación de la traducción proteica.
- Regulación de la expresión de genes relacionados con la supervivencia celular.

Efectos cardioprotectores de las Estatinas.



Las estatinas incrementan la biodisponibilidad del óxido nítrico a través de las vías de señalización P13/ Akt y Rho. El óxido nítrico conlleva a citoprotección en el contexto de isquemia miocárdica y reperfusión por efectos sobre la vasculatura coronaria y a nivel mitocondrial en los cardiomiocitos. Los efectos vasculares de la biodisponibilidad incrementada de óxido nítrico incluyen además atenuación de la adhesión leucocitaria y plaquetaria sobre el atrapamiento en la microcirculación coronaria, así como vasodilatación coronaria. La generación de ON(óxido nítrico) también provee protección mitocondrial a través de la activación de canales de K ATP. La apertura de dichos canales permite despolarizar la membrana mitocondrial, mantener la integridad de la membrana mitocondrial y disminuir la generación de Radicales libres de oxígeno(ROS) por la mitocondria tras el daño isquemia-reperfusión⁵⁵.

En un modelo experimental, en corazones de ratones infartados sometidos a reperfusión, el inhibidor de hidroximetil glutaril coenzima A reductasa " Atorvastatina", administrado en la fase temprana de reperfusión, limitó el tamaño del infarto por reclutamiento de la vía P1,3 Kinasa/ Akt (vía de señalización determinada por análisis de Western Blot)⁵⁴. Otro estudio experimental en ratones infartados demostró que el tratamiento con atorvastatina administrado 1 día y 3 días previos al infarto disminuyó el tamaño del infarto y daño por reperfusión o "no reflow" en relación al grupo control (38.9 ± 3.1% vs.56.4 ± 2.3%; 39.3 ± 2.4% vs. 61.3 ± 3.8%.)respectivamente. ⁵⁶.

En 2006 un estudio japonés realizado por Katsuomi Iwakura, constituye uno de los primeros estudios a nivel experimental que sugiere que las estatinas pueden ser de utilidad en la prevención del “no reflow” en pacientes con síndrome coronario agudo. Este estudio evaluó el tratamiento temprano con estatinas antes de la admisión sobre el desarrollo de “no reflow” posterior a intervención primaria percutánea exitosa mediante ecocardiografía de contraste intracoronario. Los pacientes que recibieron tratamiento crónico con estatinas antes de la admisión mostraron una prevalencia menor de “no reflow” que aquellos sin tratamiento previo (9.1 contra 34.6%, $p=0.03$). El uso de estatinas se consideró un factor protector contra el “no reflow” OR 0.19 (IC 95% de 0.04-0.55; $p=0.007$)⁵⁷. Los pacientes con uso de estatinas previas mostraron una mejor movilidad parietal, menores dimensiones ventriculares izquierdas y mejor fracción de expulsión a los 4.9 ± 2.2 meses después. El análisis multivariado de regresión logística reveló que el pretratamiento con estatinas constituyó un predictor independiente significativo de “no reflow” en los infartos de localización anterior, la fracción de expulsión a la admisión y resolución del segmento ST después de reperfusión. Concluyendo entonces que el pretratamiento con estatinas puede preservar la integridad microvascular después de un infarto agudo del miocardio independientemente de la reducción de niveles de lípidos, con mejoría en la recuperación funcional ⁵⁷.

- Beneficio de las Estatinas en pacientes sometidos a Intervención Coronaria percutánea.

El daño e inflamación asociados a intervención coronaria percutánea es un concepto importante en la medicina cardiovascular, ya que incrementa el riesgo de infarto periprocedimiento. Numerosos estudios han demostrado la asociación entre un estado inflamatorio elevado y la presencia de eventos adversos posteriores a ICP. Los intentos por atenuar o suprimir la inflamación han llevado a resultados favorables en estos pacientes ⁵⁸.

Las estatinas modulan la función endotelial y estabilizan la placa aterosclerótica inhibiendo el estrés oxidativo e inflamación y pueden proveer beneficio clínico en pacientes inestables ⁵⁸.

Los pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea presentan daño miocárdico reflejado por incremento en biomarcadores de necrosis que conlleva a un pronóstico desfavorable posterior al procedimiento. Estudios observacionales sugieren que el pretratamiento con estatinas puede reducir la presentación de infarto del miocardio asociado a intervencionismo coronario y daño secundario. Tras esta observación se han llevado a cabo múltiples estudios clínicos controlados aleatorizados que demuestran que el tratamiento con estatinas antes de Intervención coronaria percutánea (ICP) reduce el daño miocárdico periprocedimiento en pacientes con angina estable. También ha sido probada la utilización de dosis altas de estatinas previa a la realización de intervencionismo coronario percutáneo en pacientes con Angina Inestable e Infarto del miocardio sin elevación del ST con mejoría en los desenlaces clínicos tal como se muestra en la siguiente tabla que analiza los resultados del estudio ARMYDA, ARMYDA- ACS, NAPLES II y ARMYDA RECAPTURE^{59,60,61,62}.

Estudios Clínicos de Estatinas Pre- Intervencionismo coronario percutáneo.

ARMYDA	Angina crónica estable llevados a ICP electiva	40 mg vs placebo	por 7 días previo ICP	<ul style="list-style-type: none"> Descenso significativo de marcadores de daño miocárdico CPK MB, troponina I, Mioglobina 	CPK MB 12 vs 35% (p=0.001) Tnl 20 VS 48% (P=0.0004) Myo 22 vs 51% (p=0.0005)
	ARMYDA ACS	SCA SEST + 40 mg preprocedimiento vs placebo	80 mg 12 hrs previas a ICP + dosis preprocedimiento	<ul style="list-style-type: none"> Disminución del punto final combinado primario (muerte, IAM o revascularización) Reducción de CPK MB y troponina I Reducción de riesgo a 30 días de MACE 	5% vs 17% (p=0.01) CPK MB 7 VS 27% (p=0.01) Tnl 41 vs 58% (p=0.039) OR 0.12, IC 95% (0.05-0.50); p=0.004

NAPLES II n= 668	Pacientes sin tratamiento previo de estatinas	Atorvastatina 80 mg antes de ICP electiva (n=338) Vs Placebo (n=330)	24 hrs antes del procedimiento	<ul style="list-style-type: none"> Reducción de Infarto periprocedimiento Reducción de niveles de CK-MB después de PCI Reducción de troponina I después de PCI 	Infarto periproced. Grupo atorvastatina 9.5% vs 15.8 % en grupo control (OR 0.56 IC 95% 0.35-0.89 p=0.014) CK MB 2.10 ng/ml grupo atorvastatina vs 3.20 ng/ml grupo control (p=0.014) Troponina I 26.6% ULN grupo atorvastatina vs 39.1% ULN grupo control (OR 0.56 IC 95% 0.40-0.78 p<0.001)
	Angiografía coronaria electiva en enfermedad coronaria sintomática ICP en Lesiones coronarias de novo nativas				

ARMYDA-RECAPTURE n=383	Angina crónica estable SCA SEST Tx Crónico con estatinas (> 30 días)	80 mg +40mg preprocedimiento vs Placebo Ambos grupos (40mg/día posteriormente)	12 hrs antes procedimiento + dosis preprocedimiento	<ul style="list-style-type: none"> Reducción de infarto periprocedimiento Reducción de marcadores de daño miocárdico CK MB, Troponina I Reducción de MACE a 30 días 	Infarto miocardio periprocedimiento 3.7% en grupo carga atorvastatina vs 8.9% grupo placebo (p=0.05) CK MB Grupo carga atorvastatina 13% vs grupo placebo 24% (p 0.017) Troponina I: grupo atorvastatina carga 37% vs grupo placebo 49% (p=0.021) Grupo carga atorvastatina 3.7% vs grupo placebo 9.4% (p=0.037)

ARMYDA(Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention)ARMYDA-AC (Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention trial) NAPLES II (Novel approaches for preventing or limiting events (Naples) II trial: impact of a single high loading dose of atorvastatin on periprocedural myocardial infarction ARMYDA-RECAPTURE (Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention)Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty Trial)**SCA: Síndrome coronario Agudo PCR: proteína C reactiva, ICP: intervención coronaria percutánea, CPK MB: creatinfosfoquinasa fracción MB, Tnl: troponina I, Myo: mioglobina, SICASEST: Síndrome coronario agudo sin elevación del ST, MACE: eventos cardiovasculares mayores: muerte, infarto del miocardio, o revascularización .LDLc : Lipoproteína de baja densidad.

Un metaanálisis publicado en marzo 2010 tras el análisis de un total de 6 ensayos clínicos aleatorizados que incluyeron 2088 pacientes (1051 en el grupo de estatinas previas a intervencionismo coronario percutáneo) y 1037 en el grupo control mostraron los siguientes resultados: Durante el periodo periprocedimiento, 81 de 1051 pacientes (7.7%) en el pretratamiento con estatinas desarrollo infarto periprocedimiento resultando significativamente menor que el reportado en el grupo control en 147 de 1037 pacientes (14.2%) con un OR de 0.51, IC 95% (0.38-0.67) $p < 0.001$. Durante el mes de seguimiento se reportaron solo 4 eventos de muerte (1 en el pretratamiento con estatinas y 3 en el grupo control), 7 infartos sin elevación del ST no relacionados con el procedimiento (2 en el grupo de estatinas pretratamiento y 5 en el control), 4 revascularizaciones (todas en grupo control) en todos los 2088 pacientes analizados. Los puntos finales combinados de muerte, infarto del miocardio y revascularización al mes e infarto periprocedimiento fueron reportados en 8.0% en el grupo de pretratamiento con estatinas y 15.3% en el grupo control con un OR 0.48, IC 95% 0.36-0.64; $p < 0.001$. Demostrando con esto la efectividad de las estatinas en la reducción de infarto periprocedimiento post intervencionismo y siendo necesario otros estudios clínicos para identificar la mejor estatina a utilizar, dosis y tiempo de inicio antes de revascularización⁶³.

En marzo de ese mismo año 2010, se publicó en Korea, un artículo titulado "Efficacy of High-Dose Atorvastatin Loading Before Primary Percutaneous Coronary Intervention in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction The STATIN STEMI Trial" cuyos objetivos fueron determinar la eficacia de altas dosis de atorvastatina en pacientes con Infarto del miocardio con elevación del ST llevados a intervención coronaria percutánea primaria. Se incluyeron un total de 171 pacientes con Infarto con elevación del ST aleatorizados para recibir 80 mg de atorvastatina (n=86) o 10 mg de atorvastatina (n=85) como pretratamiento antes de ICP. Todos los pacientes recibieron 600 mg clopidogrel antes de ICP. Después de ICP ambos grupos fueron tratados con 10 mg de atorvastatina. El punto final primario fue la incidencia de eventos cardiovasculares mayores: muerte, infarto no fatal y necesidad de revascularización. Los puntos finales secundarios incluyeron el TIMI frame count, grado de blush miocárdico y resolución del segmento ST después de 90 min de ICP. Los resultados mostraron complicaciones cardiovasculares mayores en 5 (5.8%) y 9 (10.6%) en el grupo de 80 y 10 mg de pretratamiento con atorvastatina respectivamente ($p=0.26$). El TIMI frame count fue menor en el grupo de 80 mg de atorvastatina (26.9 +/- 12.3 vs. 34.1 +/- 19.0, $p = 0.01$). El grado de blush miocárdico y la resolución del segmento ST fue mayor en el grupo de 80 mg de atorvastatina (2.2 +/- 0.8 vs. 1.9 +/- 0.8, $p = 0.02$ and 61.8 +/- 26.2 vs. 50.6 +/- 25.8%, $p = 0.01$); pudiendo concluir con este estudio que altas dosis de atorvastatina pretratamiento antes de ICP no mostraron reducción de eventos cardiovasculares mayores comparados con bajas dosis de atorvastatina, pero demostraron mejoría inmediata del flujo coronario después de ICP, y de la perfusión miocárdica microvascular⁶⁴.

- Algunas consideraciones sobre Atorvastatina:

Considerando que en la mayoría de los grandes ensayos clínicos con uso de estatinas en el contexto de síndrome coronario agudo e intervencionismo se ha utilizado atorvastatina, concordamos utilizar este mismo fármaco y así comparar nuestros resultados con lo publicado en la literatura científica; además de contar con el recurso dentro del cuadro básico de medicamentos del IMSS.

Se tomaron en consideración aspectos importantes de atorvastatina^{65,66}.

- Farmacocinética y Metabolismo:

Absorción: Es absorbida rápidamente después de su administración oral; las concentraciones plasmáticas máximas se presentan después de 1 a 2 horas. El grado de absorción y las concentraciones plasmáticas de atorvastatina aumentan en proporción a la dosis de atorvastatina. La biodisponibilidad absoluta de atorvastatina es de aproximadamente 14% y la disponibilidad sistémica de la actividad inhibitoria de la HMG CoA reductasa es aproximadamente de 30%.

- Distribución: Atorvastatina se fija en 98% a las proteínas plasmáticas.
- Metabolismo: Es metabolizada extensamente en derivados orto y parahidroxilados y varios productos de la beta-oxidación. La inhibición in vitro de la HMG-CoA reductasa por los metabolitos orto y parahidroxilados es equivalente a la que produce la atorvastatina. Aproximadamente 70% de la actividad inhibitoria circulante de la HMG-CoA reductasa se atribuye a los metabolitos activos.
- Excreción: Atorvastatina y sus metabolitos son eliminados principalmente en la bilis después de su metabolismo hepático y/o extrahepático; sin embargo, el fármaco no parece experimentar recirculación enterohepática. La vida media de eliminación plasmática promedio de atorvastatina en humanos es aproximadamente de 14 horas, pero la vida media de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa es de 20 a 30 horas debido a la contribución de los metabolitos activos. Después de su administración oral, se recupera en la orina menos del 2% de una dosis de atorvastatina. La atorvastatina reduce el colesterol total, el colesterol LDL, el colesterol VLDL, la apo B, los TG y el colesterol no transportado por la HDL, y aumenta el colesterol HDL en los pacientes con hipertrigliceridemia aislada. Atorvastatina reduce el colesterol de la lipoproteína de densidad intermedia (colesterol IDL) en pacientes con disbetalipoproteinemia.

Atorvastatina es una de las estatinas más ampliamente usadas en el mundo; 400 estudios clínicos aleatorizados han sido realizados para evaluar la eficacia y seguridad de este agente⁶⁶.

Ensayos clínicos recientes han demostrado que pacientes tratados con altas dosis de atorvastatina obtienen mejores resultados que aquellos pacientes tratados con placebo, bajas dosis de otra estatina o de atorvastatina⁶⁶. El sustento de su utilización en el contexto de síndrome coronario agudo y previo a intervencionismo ha sido plasmado ya dentro del proyecto actual.

Ha sido demostrado también que altas dosis de estatinas disminuyen los niveles de colesterol LDL y proteína C reactiva en mayor grado que dosis menores, así como prevención de eventos cardiovasculares ⁶⁶.

Estudios de farmacoeconomía y de costo efectividad muestran un beneficio claro del manejo protocolizado de la dislipidemia mediante atorvastatina en pacientes coronarios, beneficio en términos de reducción de la mortalidad e incidencia de eventos isquémicos asociados al tratamiento precoz con atorvastatina en pacientes hospitalizados por angina o infarto, así como en pacientes sometidos a angioplastia coronaria ⁶⁷.

Atorvastatina 80 mg/día constituye una dosis con eficacia comprobada en grandes ensayos clínicos en el contexto de infarto del miocardio y en la reducción de eventos clínicos.⁶⁸

En cuanto al perfil de bioseguridad se ha determinado en base a un total de 11.878 pacientes tratados con atorvastatina 80 mg/día por períodos desde 2 semanas hasta 5 años, la incidencia de elevación de enzimas hepáticas demostrada en estos estudios estuvo en el rango de 0,5 a 3,3 % y sólo 2 pacientes desarrollaron elevaciones de creatinfosfoquinasa más de 10 veces por encima del límite normal. Los pacientes incluidos en estos estudios exhibían una amplia variedad de alteraciones clínicas, desde síndrome coronario agudo a hipercolesterolemia aislada ⁷⁰.

En la observación de 44 ensayos de atorvastatina todos los eventos adversos ocurrieron con igual frecuencia en el grupo placebo que en cada una de las dosis de atorvastatina empleada ⁶⁸.

El riesgo más serio asociado a estatinas es la miositis con rabdomiolisis, evento adverso reportado con cerivastatina retirada del mercado en Agosto del 2001 por presentarse más de 52 muertes causadas por esta complicación ^{66,70}

De acuerdo a lo informado por la FDA el riesgo de rabdomiolisis fatal es 3.16 por millón para cerivastatina, 0.19 para lovastatina, 0.12 para simvastatina, y de 0.04 para pravastatina y atorvastatina y 0 para fluvastatina. El riesgo de rabdomiolisis se encuentra incrementado por factores que incrementan la concentración sérica de estatinas

dentro de los que se incluyen: un bajo peso corporal, edad avanzada, disfunción hepática o renal, diabetes mellitus e hipotiroidismo. Algunas drogas interfieren en el metabolismo de las estatinas : fibratos, niacina, ciclosporina, antifúngicos derivados de azoles, macrólidos, inhibidores de proteasas, verapamil, diltiazem, amiodarona y grandes cantidades de jugo de uva ^{68,70}.

JUSTIFICACIÓN



La administración de una estrategia de reperfusión temprana y exitosa durante un Infarto agudo del miocardio constituye la opción terapéutica más efectiva para la reducción del tamaño del mismo y la obtención de mejores desenlaces clínicos.

La utilización de estatinas en el contexto de enfermedad cardiovascular se encuentra ampliamente justificada debido a sus reconocidos efectos pleiotrópicos que incluyen efectos antiinflamatorios, estabilización de la placa aterosclerosa, mejoría de la función endotelial, inhibición de proliferación de músculo liso vascular y disminución de trombogénesis, de tal manera que han sido recomendados como fármacos útiles tanto en la prevención primaria de eventos cardiovasculares, como en la prevención secundaria tras un evento coronario agudo. A la fecha, poco se conoce sobre el papel específico de este grupo de fármacos como protectores contra el daño por reperfusión mediante la activación de una vía de quinasas "pro-sobrevivencia" a través de la enzima fosfatidil-inositol- Akt, que constituye un medio para el bloqueo de la aparición de este daño y contra los mecanismos proapoptóticos favoreciendo la biodisponibilidad de óxido nítrico con efectos sobre el sistema vascular y la membrana mitocondrial. En el momento actual se han realizado estudios a nivel experimental que han demostrado que a través de este mecanismo la administración de estatinas previa a la aplicación de una maniobra de reperfusión puede reducir la aparición de "no reflow" hasta en 20-25% de los casos. Existe además evidencia científica concluyente plasmada en diversos ensayos clínicos donde se demuestra el beneficio de la administración temprana de estatinas previo a la realización de procedimientos de intervencionismo coronario percutáneo que muestran disminución del riesgo de aparición de infarto periprocedimiento.

La administración de estatinas ha demostrado reducción específica sobre niveles de sustancias proinflamatorias tales como proteína C reactiva (PCR) e interleucina-6 (IL-6) hasta en 20 al 50% según lo reportado en diferentes estudios. Niveles elevados de ambos biomarcadores han sido considerados predictores de riesgo para la presentación de " no reflow" durante la reperfusión de un síndrome coronario agudo.

Por este motivo resulta atractivo estudiar si la administración temprana de una dosis de carga de estatinas adicional al tratamiento convencional previo a reperfusión con angioplastia primaria constituye una estrategia eficaz contra la reducción de " no reflow" en pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del ST y si esta estrategia muestra disminución de niveles intracoronarios de IL-6 y PCR mostrando a su vez menor riesgo para el desarrollo de complicaciones cardiovasculares asociadas.

A) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La restauración abrupta del flujo coronario tras la apertura de la arteria responsable del infarto durante la reperfusión mecánica con angioplastia primaria, ocasiona de forma paradójica “daño post-reperfusión” conocido también como “no reflow” con una frecuencia de presentación que oscila del 15 al 30% y que conlleva a reducción del beneficio neto de la reperfusión miocárdica. Múltiples mecanismos fisiopatogénicos participan en su generación como son : espasmo coronario, embolización distal de placas de ateroma o trombo, radicales libres de oxígeno, atrapamiento microvascular de plaquetas y leucocitos, moléculas proinflamatorias como IL-6, proteína C reactiva (PCR), moléculas de adhesión los cuales favorecen el desarrollo de edema endotelial y tisular ocasionando compresión de la microvasculatura y compromiso de la perfusión miocárdica. Tal evento ha demostrado ser un predictor independiente de complicaciones cardiovasculares como la presentación de arritmias, bloqueos, insuficiencia cardíaca, choque y muerte. Múltiples estrategias de tratamiento como la utilización de vasodilatadores, inhibidores de glucoproteínas IIb/IIIa, óxido nítrico, anticuerpos contra moléculas de adhesión celular e intracelular, inhibidores de activación de complemento, aprotinina, agentes que reducen el calcio intracelular, ciclosporina, modulación metabólica, soluciones de glucosa-insulina- potasio, magnesio intravenoso, hipotermia, péptido natriurético atrial, maniobras de pre y postcondicionamiento han sido probadas tanto experimental como clínicamente sin demostrar a la fecha resultados concluyentes.

B) PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

Considerando los argumentos previos planteamos las siguientes preguntas de investigación:

- ¿Cuál es la prevalencia de presentación de “no reflow” con la administración de una dosis de carga de 80 mg de atorvastatina + tratamiento convencional comparado con tratamiento convencional solo antes de angioplastia primaria?
- ¿Existirá diferencia en los niveles medios intracoronarios de IL-6 y proteína C reactiva ultrasensible con la administración de una dosis de carga de 80 mg de atorvastatina + tratamiento convencional comparado con tratamiento convencional solo antes de angioplastia primaria?
- ¿Existirá menor riesgo en la presentación de eventos cardiovasculares mayores a 30 días (arritmias, angina postinfarto, reinfarto, insuficiencia cardíaca, choque cardiogénico y muerte) con la administración de una dosis de carga de 80 mg de atorvastatina + tratamiento convencional comparado con tratamiento convencional solo antes de angioplastia primaria?

C) HIPÓTESIS

- La prevalencia de presentación de “no reflow” con la administración de una dosis de carga de 80 mg de atorvastatina + tratamiento convencional comparado con tratamiento convencional solo antes de angioplastia primaria sera 20% menor.
- La diferencia en los niveles medios intracoronarios de IL-6 y Proteína C reactiva ultrasensible con la administración de una dosis de carga de 80 mg de atorvastatina + tratamiento convencional comparado con tratamiento convencional solo antes de angioplastia primaria será al menos 20% menor.
- El riesgo de presentación de eventos cardiovasculares mayores a 30 días (arritmias, angina postinfarto, reinfarto, insuficiencia cardíaca, choque cardiogénico y muerte) con la administración de una dosis de carga de 80 mg de atorvastatina + tratamiento convencional comparado con la administración de tratamiento convencional solo antes de angioplastia primaria será significativamente menor.

OBJETIVOS **V**

A) OBJETIVO PRIMARIO

- Determinar el porcentaje de “no reflow” con la administración de una dosis de carga 80 mg de atorvastatina + tratamiento convencional comparado con tratamiento convencional solo antes de angioplastia primaria.
- Determinar la diferencia en los niveles medios intracoronarios de IL-6 y PCR ultrasensible con la administración de una dosis de carga de 80 mg de atorvastatina + tratamiento convencional comparado con tratamiento convencional solo antes de angioplastia primaria.
- Determinar el riesgo de presentación de eventos cardiovasculares mayores a 30 días (arritmias, angina postinfarto, reinfarto, insuficiencia cardíaca, choque cardiogénico y muerte) con la administración de una dosis de carga de 80 mg de atorvastatina + tratamiento convencional comparado con tratamiento convencional solo antes de angioplastia primaria.

B) OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Determinar la diferencia en los niveles medios intracoronarios de IL-6 y PCR ultrasensible con la administración de una dosis de carga de 80 mg de atorvastatina + tratamiento convencional comparado con tratamiento convencional solo antes de angioplastia primaria.
- Determinar el riesgo de presentación de eventos cardiovasculares mayores a 30 días (arritmias, angina postinfarto, reinfarto, insuficiencia cardíaca, choque cardiogénico y muerte) con la administración de una dosis de carga de 80 mg de atorvastatina + tratamiento convencional comparado con tratamiento convencional solo antes de angioplastia primaria.

A. DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO

Ensayo clínico controlado aleatorizado.

- Por área de estudio: Clínico
- Por maniobra de intervención: Experimental
- Por asignación: Aleatoria simple
- Por cegamiento: Doble
- Por análisis: Comparativo
- Por temporalidad: Longitudinal
- Dirección de causalidad: Prospectivo
- Evaluación del tratamiento: Con Intención a tratar.

B. UNIVERSO DE TRABAJO:

- **Población Blanco:** Pacientes con Infarto agudo del miocardio con elevación del ST de menos de 12 horas de evolución llevados a angioplastia primaria como estrategia de reperfusión.
- **Población Accesible (Participantes) y Lugar del estudio:** Todos los pacientes consecutivos mayores de 18 años admitidos a la UMAE (Unidad Médica de Alta Especialidad) Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI (CMN SXXI) con diagnóstico clínico, electrocardiográfico y enzimático de Infarto agudo del miocardio con elevación del ST \leq 12 horas de evolución que cumplieron los criterios de inclusión al estudio llevados a angioplastia primaria y que aceptaron participar en el estudio previa firma de consentimiento informado.

C. CRITERIOS DE SELECCIÓN

- **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

POR DATOS DEMOGRÁFICOS:

- Pacientes consecutivos de cualquier género.
- Edad \geq 18 años a 85 años.

POR DATOS DIAGNÓSTICOS

Pacientes con diagnóstico de Infarto agudo del miocardio con elevación del ST de menos de 12 horas de evolución, determinado por al menos dos de los siguientes:

- Síntomas de isquemia : Dolor precordial opresivo mayor de 20 min de duración, difuso, no localizado, no posicional, no afectado por el movimiento, acompañado de disnea, diaforesis, náusea o síncope.
- Elevación del segmento ST en por lo menos 2 derivaciones contiguas de 2 mm de V1 a V3 y de 1 mm en el resto de las derivaciones
- Elevación de CK MB > 10% del nivel de CK total.
- Elevación de troponina I con al menos un valor por arriba de la percentil 99 sobre el límite alto de referencia.
- Dolor típico de angina de acuerdo a las características previamente descritas y nueva aparición de Bloqueo de rama izquierda.

POR CONSIDERACIONES ÉTICAS

- Firma de consentimiento informado en todos los pacientes incluidos.

- **CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN:**

- Síndromes de Preexcitación
- Miopatías o alteraciones musculoesqueléticas
- Síndrome de Brugada
- Pericarditis
- Miocarditis
- Cardiopatías congénitas
- Cardiopatías valvulares

- Miocardiopatías
- Insuficiencia renal crónica conocida y/o creatinina sérica $\geq 3\text{mg/dl}$
- Hepatopatía previa conocida.
- Utilización concomitante de ciclosporina, eritromicina, claritromicina, itraconazol, inhibidores de proteasa de VIH (referido por el paciente).
- Infecciones recientes (referidas por el paciente en el interrogatorio)
- Uso reciente de antiinflamatorios o corticosteroides excepto aspirina. (referido en el interrogatorio por el paciente).
- Enfermedades del tejido conectivo
- Alergia conocida al uso de estatinas

Se excluyeron del estudio pacientes con diagnóstico final de Síndrome de Brugada, preexcitación, pericarditis, miocarditis ya que es común que en ello exista desviación del segmento ST con confusión inicial en el diagnóstico electrocardiográfico. Se excluyeron además pacientes con infecciones, enfermedades del tejido conectivo y enfermedades inflamatorias crónicas las cuales pueden mostrar niveles incrementados de marcadores tales como IL-6 y proteína C reactiva; que de igual manera pueden verse modificados tras tratamiento antiinflamatorio y esteroideo. La presencia de hepatopatía, miopatías o alteraciones músculo-esqueléticas así como insuficiencia renal se consideraron contraindicación absoluta para la utilización de estatinas ya que dentro de sus efectos adversos se ha reportado elevación de enzimas hepáticas y creatinfosfoquinasa, con la complicación más temida del desarrollo de rabdomiolisis e insuficiencia renal agudizada reportadas en menos del 1% de los casos. Se excluyeron pacientes con tratamiento concomitante con alguno de los fármacos arriba mencionados por el riesgo de potencializar efectos adversos de las estatinas.

- **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:**

- Estudios de gabinete incompletos.
- Imposibilidad técnica periprocedimiento para realización de intervencionismo coronario percutáneo.
- Ectasia coronaria de la Arteria responsable del infarto
- Recanalización espontánea de arteria responsable del infarto en el estudio angiográfico inicial.

D. VARIABLES

- ***INDEPENDIENTES.***

- **Dosis de carga de Atorvastatina previa a angioplastia primaria.**

Definición conceptual: Atorvastatina es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG- CoA reductasa la enzima limitante responsable de la conversión del 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A a mevalonato, un precursor de los esteroides, incluyendo el colesterol. Permite la regulación de los receptores de las LDLs y captación de estas lipoproteínas de la circulación. La consecuencia final es la reducción del colesterol asociado a las LDLs. Sus efectos pleiotrópicos son: antiinflamatorios, estabilización de placa, mejoría en la

función endotelial, inhibición de la proliferación del músculo liso vascular y disminución de la trombogénesis. Es una de las estatinas más ampliamente utilizadas en el mundo. Su utilización en el contexto de síndrome coronario agudo ha mostrado beneficio en la reducción del riesgo de eventos coronarios recurrentes y complicaciones cardiovasculares según el reporte de múltiples ensayos clínicos aleatorizados en más de 50 mil pacientes. La dosis de 80 mg/ d constituye una dosis con eficacia comprobada en grandes ensayos clínicos en el contexto de infarto del miocardio con reducción de eventos clínicos.

Definición operacional: dosis de carga de atorvastatina administrada antes de angioplastia primaria en pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del ST equivalente a 80 mg vía oral.

Tipo de Variable: cualitativa Escala de medición: nominal dicotómica (si o no) Unidad de medición: Porcentaje

- **Tratamiento convencional del Infarto agudo del miocardio con elevación del ST en pacientes sometidos a Intervencionismo coronario percutáneo primario:**

Definición conceptual:

Tomando en consideración las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) en el manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación persistente del segmento ST publicadas en 2007 y vigentes en el momento de desarrollo del protocolo además de las Guías de Americanas de Intervencionismo del 2011 se consideró como tratamiento convencional adjunto al tratamiento con intervencionismo coronario percutáneo (ICP) primario:

Uso de aspirina como fármaco antiplaquetario dosis inicial de 300 mg masticable y posteriormente dosis de (150 mg) vía oral, diaria por tiempo indefinido Clase y Nivel de Evidencia (IB); 2) Administración de clopidogrel , dosis de carga de 300 -600mg, antes de ICP y posteriormente una dosis diaria de 75 mg. Clase y Nivel de Evidencia (IC). 3) Inhibidores plaquetarios de la Glucoproteína IIB/IIIA (GPIIb/IIIA)(Abciximab) vía intravenosa periprocedimiento de ICP : dosis bolo i.v. de 0,25 mg/kg e infusión de 0,125 µg/kg/ min (máximo 10 µg/kg/min durante 12 h). Clase y Nivel de Evidencia((IIa A). 4) Heparina no fraccionada en bolo i.v. dosis de carga de 100 U/kg (o 60 U/kg en caso de administración de antagonistas de la GP IIb/IIIA. Clase y Nivel de evidencia (I C). 5) Administración de nitratos Clase y Nivel de Evidencia(IIb A). 5) Aspiración de trombo antes de ICP . Clase y Nivel de Evidencia (IIb B). 6) Administración de inhibidores de la Enzima convertidora de angiotensina en pacientes sin contraindicación recomendación Clase y Nivel de Evidencia(IIa A) y en pacientes de alto riesgo con recomendación (I A). 7) Administración de bloqueadores beta en las primeras 24 hrs en pacientes sin síntomas de insuficiencia cardíaca, datos de bajo gasto, riesgo incrementado de choque cardiogénico o contraindicaciones relativas como intervalo PR mayor de 0.24, bloqueo AV de segundo o tercer grados, asma o hiperreactividad bronquial, recomendación y nivel de evidencia (IA).

No se considera la administración de dosis de carga de estatinas previo a angioplastia. En nuestro estudio se continuó dosis de mantenimiento de 40 mg/d todos los pacientes independientemente del grupo de aleatorización y/ o valores de colesterol hasta el día 30 de seguimiento.

Definición operacional: tratamiento administrado de manera sistemática en la fase inicial de pacientes con Infarto agudo del miocardio con elevación del ST según Guías de Práctica Clínica vigentes al momento de desarrollo del estudio y en pacientes candidatos a tratamiento de reperfusión con angioplastia primaria.

Tipo de Variable: cualitativa. Escala de medición: nominal. Unidad de medición: Porcentaje.

- **DEPENDIENTES**

- **Fenómeno de “ no reflow”**

Definición conceptual: Daño producido posterior a la restauración abrupta del flujo sanguíneo en el miocardio isquémico caracterizado por la aparición de edema celular, contractura de miofibrillas, disrupción del sarcolema y aparición de partículas intramitocondriales de fosfato de calcio secundario a múltiples mecanismos fisiopatológicos que incluyen especies reactivas de oxígeno, restauración rápida del pH fisiológico, mecanismos inflamatorios, depleción de ATP. Su descripción detallada se analiza dentro del marco teórico de este proyecto.

Definición operacional : Se determinó con la presencia de al menos 2 de los siguientes componentes .

1) Resolución < del 50% del segmento ST o reelevación del mismo: medido a los 90 min posterior a reperfusión con angioplastia primaria exitosa y en comparación con el porcentaje de elevación en el electrocardiograma de inicio o basal. **2) “ No reflow” angiográfico:** reducción del flujo anterógrado Flujo TIMI II o menor en ausencia de disección coronaria, espasmo coronario grave o estenosis residual significativa en la arteria intervenida. Será evaluado mediante la angiografía coronaria e inmediatamente después de angioplastia primaria. **3) No reflow por medicina nuclear.** Alteración o defecto de perfusión (zona de hipocaptación) en el territorio del tejido miocárdico correspondiente a la arteria relacionada al infarto que fue sometida a angioplastia primaria, denotando alteración del flujo microvascular. Será evaluado mediante estudio de radionúclidos con Tc-99m SESTAMIBI Gated SPECT donde también podrá ser valorada la función ventricular. Se realizará dentro de los primeros días 7 días posterior al evento coronario agudo.

Tipo de variable: Cualitativa Escala de Medición: Nominal Dicotómica (presente o ausente).

Unidades de medición: Porcentaje

- **Interleucina 6**

Definición conceptual: también conocida como factor- 2 estimulante de células β , interferon β 2 y proteína 26 kd es una citoquina pleiotrópica con una masa molecular de 21-28 kDa (dependiente de glucosilación), involucrada en la respuesta inmune, inflamación y hematopoyesis cuya vida media oscila entre 2 y 4 horas y tiene gran variabilidad diurna. Se produce por monocitos, fibroblastos, células endoteliales en respuesta a variedad de estímulos incluyendo LPS, IL-1, TNF α y PDGF. Regula la producción de fibrinógeno por activación de la región promotora en el gen de Beta-fibrinógeno, aumenta la viscosidad sanguínea, la agregación plaquetaria y trombogénesis. Sus concentraciones plasmáticas reflejan la intensidad y vulnerabilidad de la placa aterosclerosa para su ruptura, la probabilidad de reestenosis posterior a intervención coronaria percutánea. Se encuentra involucrada en la patogénesis del síndrome coronario agudo, Estimula la producción lineal de fibrinógeno y proteína C reactiva, estimula a los macrófagos a producir factor tisular y metaloproteinasas de matriz, agregación plaquetaria, adhesión de moléculas, factor de necrosis tumoral y proliferación vascular y de músculo liso.

Definición operacional: Cantidad circulante de IL-6 a nivel intracoronario inmediatamente después de la reperfusión con angioplastia primaria en la arteria responsable del infarto.

Tipo de Variable: Cuantitativa Escala de Medición: continua Unidad de medición:(pg/L).

- **Proteína C Reactiva**

Definición conceptual. Marcador de respuesta inflamatoria aguda con efectos cardiovasculares sobre liberación de especies reactivas de oxígeno implicados en aterosclerosis, incremento del factor tisular ,

activación del complemento e inicio de coagulación , incremento en la expresión de moléculas de adhesión ,incremento en la formación de células espumosas , desestabilización de la placa e incremento en la formación del inhibidor del activador de plasminógeno PAI-1 .

Según niveles de PCR ultrasensible: < 1.0 mg/L riesgo bajo; 1.1 a 3.0 mg/L riesgo moderado; 3.1 a 10.0 mg/L riesgo alto.

Definición operacional: Cantidad circulante de PCR ultrasensible a nivel intracoronario inmediatamente después de la reperfusión en la arteria responsable del infarto .

Tipo de Variable: Cuantitativa Escala de Medición: continua Unidad de medición: (mg/L).

- **CONFUSORAS**

- **Edad**

Definición conceptual: Tiempo en años que una persona ha vivido. Definición operacional: Se incluirán pacientes desde los 18 años de edad hasta 85. Para el análisis se consideraran 3 grupos etarios < 45 años 45-65 años y > 65 años Tipo de variable: cuantitativa Escala de medición: discreta (años).

- **Tiempo de evolución del infarto**

Definición conceptual: Tiempo desde el inicio del cuadro clínico de infarto agudo del miocardio hasta la administración de estrategia de reperfusión con angioplastia primaria.

Definición operacional: Se considerarán 3 grupos: < de 3 hrs , de 3-6 horas de evolución y mayor de 6 horas.

Tipo de variable: cuantitativa Escala de medición: continua Unidad de medición: horas

- **Trombo grande antes de angioplastia:**

Definición conceptual: aquel que posee una longitud igual o mayor a 2 veces el diámetro vascular de referencia.

Definición operacional: Evaluado durante la angiografía coronaria diagnóstica antes de la realización de angioplastia primaria en el contexto de infarto agudo del miocardio y en el vaso responsable del infarto.

Tipo de variable: Cualitativa Escala de medición: Nominal dicotómica (ausente o presente)

Unidad de medición: Porcentaje

- **Longitud de la lesión del vaso culpable**

Definición conceptual : Medida en mm del largo de la lesión del vaso responsable del infarto.

Definición operacional: Se consideró si fué mayor o menor de 13 mm.

Tipo de variable: Cualitativa Escala de medición: Nominal dicotómica (ausente o presente).

Unidad de medición: Porcentaje

- **Diabetes Mellitus**

Definición conceptual: Glicemia al ingreso ≥ 200 mg/ dl, asociada a síntomas clásicos (poliuria, polidipsia, pérdida de peso). 2 o más glucemias ≥ 126 mg/ dl.

Definición operacional: Se tomaron en cuenta los 2 criterios arriba mencionados.

Tipo de variable: Cualitativa Escala de medición: nominal dicotómica (ausente o presente).

Unidad de medición: Porcentaje

○ **Uso crónico de estatinas**

Definición conceptual: Ingesta crónica de estos medicamentos previo al evento de infarto agudo del miocardio.

Definición operacional: Se consideró el consumo de estatinas al menos 3 meses previos al evento de infarto agudo del miocardio.

Tipo de variable: Cualitativa Escala de Medición: Nominal dicotómica (ausente o presente).

Unidad de medición: Porcentaje

○ **Uso concomitante de otros fármacos para el tratamiento de no reflow:**

Definición conceptual: Administración de medicamentos de uso intracoronario como adenosina, verapamilo, nitroglicerina intracoronaria durante el procedimiento de angiografía coronaria.

Definición operacional: Se registraran todos los casos que utilicen alguno o todos estos medicamentos.

Tipo de variable: Cualitativa Escala de Medición: Nominal dicotómica (ausente o presente). Unidad de

medición: Porcentaje

• **OTRAS VARIABLES**

○ **Fracción de expulsión del Ventrículo Izquierdo.**

Definición conceptual: Es el porcentaje de sangre que se expulsa del ventrículo izquierdo con cada latido. Se define como normal cuando su valor es mayor de 55%, levemente comprometida 45-54%, moderadamente comprometida 30-44%, severamente comprometida < 30%. También se define como la relación entre el volumen diastólico final, menos el volumen sistólico final, dividido entre el volumen diastólico final.

Definición operacional: Se determinó mediante ecocardiografía bidimensional dentro de los primeros 7 días posterior al evento coronario agudo.

Tipo de Variable: Cuantitativa continua Escala de Medición: continua Unidad de medición: Porcentaje (%)

○ **Arritmias**

Definición conceptual ritmo cardíaco anormal producto de alteraciones bioquímicas como aumento del calcio intramitocondrial, radicales libres de oxígeno, metabolitos tóxicos, aumento del estrés oxidativo y disminución de la fosforilación oxidativa

Definición operacional: Se consideró la aparición de arritmias relacionadas a la reperfusión como ritmo idioventricular acelerado, fibrilación ventricular y otras como bloqueos, taquicardia ventricular, fibrilación auricular durante la hospitalización y hasta 30 días posterior al evento coronario.

Tipo de Variable: cualitativa Escala de Medición: nominal dicotómica (presente o ausente).

Unidad de medición: Porcentaje

- **Choque Cardiogénico**

Definición conceptual: Estado patológico posterior al infarto agudo del miocardio con una grave falla en la función de bomba, en que el corazón es incapaz de aportar un adecuado flujo sanguíneo y por ende un deficiente aporte metabólico para las demandas de la economía.

Definición operacional: Se evaluará la aparición del mismo durante la hospitalización, y a los 30 días, del evento coronario agudo.

Tipo de Variable: cualitativa Escala de Medición: nominal dicotómica (presente o ausente).

Unidad de medición: Porcentaje.

- **Angina Postinfarto**

Definición conceptual: Presencia de dolor precordial con características anginosas desde las primeras 24 horas posteriores al evento de infarto agudo del miocardio y hasta 30 días después, con o sin cambios del segmento ST u onda T.

Definición operacional: Se deteminará durante la hospitalización y hasta 1 mes posterior al infarto agudo del miocardio.

Tipo de variable: cualitativa Escala de Medición: nominal dicotómica. (presente o ausente). Unidad de medición: Porcentaje

- **Reinfarto**

Definición conceptual: Ausencia o disminución del flujo sanguíneo al miocardio originado por la formación de un trombo en una arteria coronaria.

Definición operacional: Presencia de síntomas de isquemia recurrente con cambios electrocardiográficos del segmento > 0.1 mV en 2 derivaciones relacionadas o la aparición de nuevas ondas "Q" acompañadas de elevación de creatinfosfoquinasa al doble de la basal o más del 50% del valor previo obtenido en la hospitalización. Se evaluará durante la hospitalización después de angioplastia primaria y hasta los 30 días posterior al evento coronario inicial.

Tipo de variable: Cualitativa Escala de Medición: nominal dicotómica (presente o ausente) Unidad de medición: Porcentaje

- **Insuficiencia cardíaca**

Definición conceptual: típicamente falta de aire o fatiga tanto en reposo como durante el ejercicio; signos clínicos como taquicardia, taquipnea, estertores pulmonares, derrame pleural, elevación de la presión yugular venosa, edema periférico, hepatomegalia y evidencia objetiva de una alteración cardíaca estructural o funcional en reposo como cardiomegalia, tercer ruido cardíaco, hipertensión venocapilar pulmonar, concentraciones elevadas de péptido natriurético auricular. Definición operacional: será evaluada posterior a angioplastia primaria y hasta 30 días del evento coronario agudo.

Tipo de variable: cualitativa Escala de Medición : nominal dicotómica. (presente o ausente). Unidad de medición: Porcentaje

- **Muerte**

Definición conceptual: cese de las funciones vitales de un individuo. En este caso debida a etiología cardíaca.

Definición operacional: Se evaluará durante la hospitalización y a los 30 días del infarto agudo del miocardio.

Tipo de variable: cualitativa Escala de Medición: nominal dicotómica. (presente o ausente). Unidad de medición: Porcentaje

E. TAMAÑO DE MUESTRA

- El cálculo fue realizado para muestras independientes con un valor α 0.05, β 0.20, poder de 80% .

Para:

- Diferencia de proporciones (Fenómeno de " no reflow") (n total: 160; 80 por grupo)

$$N = [Z\alpha \sqrt{P(1-P)(1/q_1 + 1/q_2)} + Z\beta \sqrt{P_1(1-P_1)(1/q_1) + P_2(1-P_2)(1/q_2)}]^2 / (P_1 + P_2)^2$$

- Diferencia de Medias IL-6 (n=4); Medias PCR (n= 30)

$$n = (Z\alpha + Z\beta)^2 \times \sigma^2 / |Mc - Me|^2$$

Considerando entonces según la n mayor calculada se requieren 80 pacientes por grupo, más 20 % de posibles pérdidas, se incluirán 96 pacientes por grupo.

F. ALEATORIZACIÓN

- Generación de la secuencia y detalles de la asignación:
Se realizó asignación aleatoria simple en bloques de tamaño variable y de acuerdo a una lista de números aleatorios generados por computadora.
- *Implementación y cegamiento:*
Se designó una caja específica para el protocolo conteniendo sobres cerrados cuyo interior mostró el tipo de tratamiento específico a asignar. La toma de cada sobre fue realizada por un médico del servicio de urgencias distinto al médico responsable de la atención del paciente. Después de conocer el tipo de tratamiento para cada caso, la administración del mismo se llevó a cabo por personal de enfermería en turno. Todo el personal médico y de enfermería recibió capacitación para la realización de este proceso.
Existió cegamiento tanto del médico tratante, como del equipo que evaluó los puntos finales primario y secundario y del investigador que realizó el análisis estadístico. No fue posible el cegamiento del paciente por incapacidad para conseguir la fabricación de placebo.

G. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se presentan con medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo a su distribución . Para la comparación de variables dicotómicas se realizó prueba de X^2 , para variables cuantitativas continuas se utilizó T de student en presencia de distribución normal o U de Mann Whitney en caso contrario. Se calculó Riesgo relativo con intervalo de confianza al 95%, Reducción del Riesgo relativo (RRR), reducción del riesgo absoluto (RRA), así como número necesario a tratar (NNT), para la presentación de “no-reflow”, y el punto combinado de complicaciones cardiovasculares mayores a 30 días. Se realizó análisis de sobrevida con curvas de Kaplan-Meier. El valor α a 2 colas considerado como significativo fue ≤ 0.05 . El análisis del tratamiento se realizó por intención a tratar.

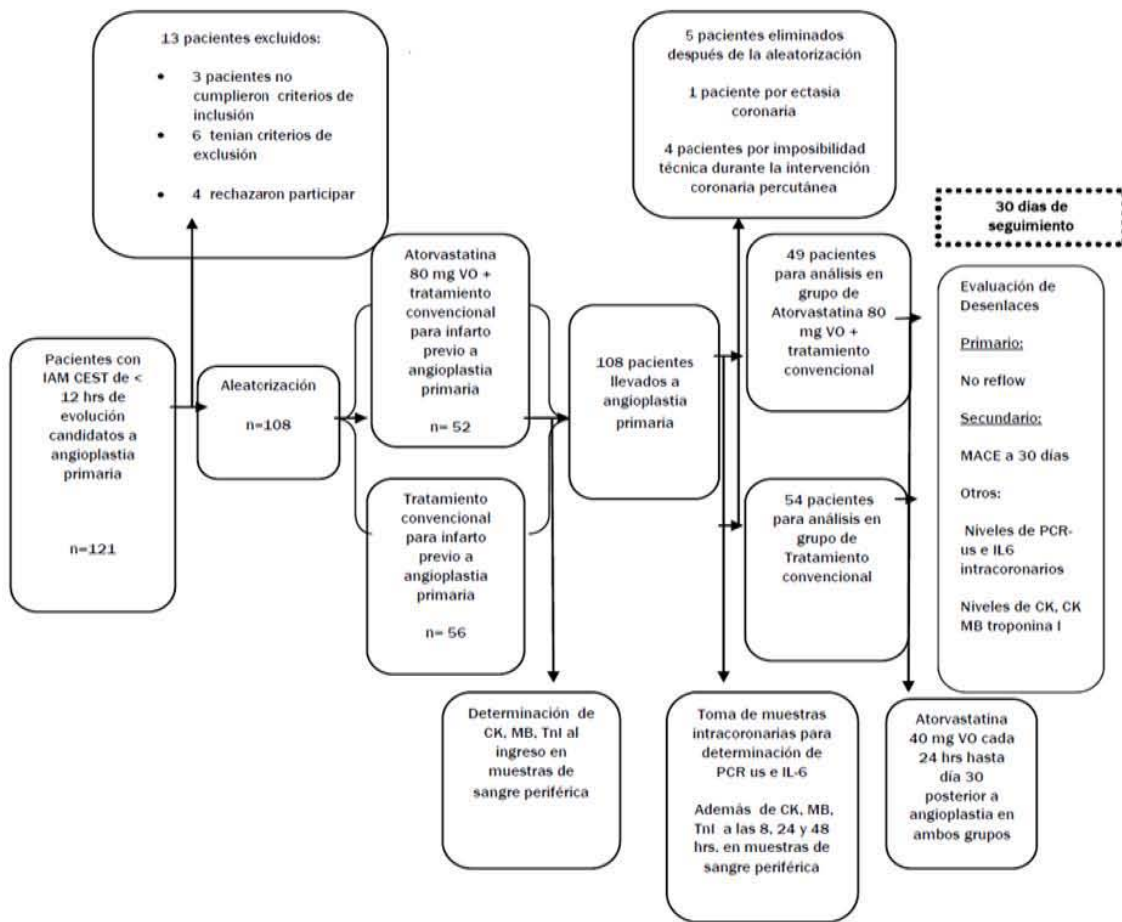
Debido a diferencias encontradas dentro de las características basales a pesar de la aleatorización, se realizó análisis estratificado de Mantel y Haenzel para determinar la presencia de variables potencialmente confusoras las cuales fueron incluidas en el modelo multivariado de regresión de Riesgos proporcionales de Cox. Desde el inicio del protocolo se planeó realización de un análisis intermedio al completar 50% del tamaño muestral estimado. Se utilizaron los paquetes estadísticos STATA versión 8 y SPSS versión 18.

H. RECLUTAMIENTO Y FLUJO DE PARTICIPANTES

El tiempo de reclutamiento o inclusión de pacientes se llevó a cabo del 15 de marzo 2010 al 10 Agosto del 2011. De acuerdo al esquema propuesto por CONSORT para reporte de ensayos clínicos se presenta el fluograma y esquema general del estudio. Figura 1.

Figura 1 .

Flujograma y Diseño del estudio.



CK= Creatinfosfoquinasa total ; MB= fracción MB; Tnl= troponina I; PCR-us= proteína C reactiva ultrasensible; IL-6=interleucina 6.

I. RECOLECCIÓN DATOS Y PROCEDIMIENTOS

Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos de pacientes con diagnóstico de infarto agudo del miocardio con elevación del ST de < 12 horas de evolución (clínico, electrocardiográfico y enzimático) admitidos a la UMAE Hospital de Cardiología CMN SXXI IMSS que cumplieron los criterios de ingreso al estudio y mediante técnica de números aleatorios se decidió la asignación a 2 tipos distintos de tratamiento:

Grupo I: 80 mg de atorvastatina antes de angioplastia primaria además del tratamiento convencional para infarto agudo del miocardio.

Grupo II: Sólo tratamiento convencional para infarto agudo del miocardio antes de angioplastia primaria.

***** Ambos grupos recibieron posterior a angioplastia y en los días subsecuentes hasta el día 30, dosis de 40 mg de atorvastatina cada 24 hrs.**

INTERVENCIONES:

El estudio fue realizado del 15 de marzo del 2010 al 10 agosto del 2011. Un total de 121 pacientes fueron elegibles para el estudio. 13 pacientes fueron excluidos debido a que 3 casos no cumplieron criterios de inclusión por edad mayor de 85 años, 6 pacientes fueron excluidos, 5 casos por antecedente de insuficiencia renal crónica y 1 caso por antecedente de hepatopatía.

108 pacientes fueron asignados para recibir en tiempo CERO(0) desde la llegada del paciente hasta máximo 10 min alguno de los 2 tipos distintos de tratamiento mediante la apertura de un sobre cerrado que indicara el tratamiento asignado de acuerdo a un programa de números aleatorios establecido previamente y abierto y administrado por parte de la jefe de enfermería del servicio de urgencias en turno. Ambos grupos recibieron además tratamiento médico convencional en el contexto de esta entidad.

****El tiempo puerta- balón estimado (es decir desde la llegada del paciente hasta la realización de angioplastia transluminal coronaria percutánea primaria) se planeó fuera ≤ 90 min.

Un total de 52 casos recibieron 80 mg de atorvastatina como dosis de carga adicional al tratamiento convencional para el infarto y 56 casos recibieron solo tratamiento convencional, antes de angioplastia primaria. 108 pacientes fueron llevados a angiografía coronaria con el fin de realizar angioplastia primaria del vaso culpable. 5 casos fueron eliminados después de la asignación al tratamiento y coronariografía diagnóstica, 1 paciente por hallazgo de ectasia coronaria en la arteria responsable del infarto y 4 casos por imposibilidad técnica durante el intervencionismo coronario percutáneo para cruzar la lesión. 103 casos fueron evaluados finalmente, 49 casos correspondieron al grupo de carga de 80 mg de atorvastatina más tratamiento convencional y 54 al de tratamiento convencional solo.

Desde el ingreso del paciente al servicio de urgencias y en todos los candidatos que cumplieron criterios de inclusión se realizó evaluación electrocardiográfica de 12 derivaciones mediante los equipos Welch Allyn modelo CP-200, y Burdick modelo EK-10.

De acuerdo al protocolo los pacientes recibieron 300 mg de ácido acetilsalicílico y 300 o 600 mg de clopidogrel a criterio clínico del médico tratante previo a angioplastia excepto en casos de alergia conocida y/o sangrado activo. La administración de otros fármacos concomitantes como betabloqueadores, nitratos, inhibidores de la enzima

convertidora de angiotensina, y otros antihipertensivos o uso de heparina no fraccionada o de bajo peso molecular, así como la utilización de inhibidores de glucoproteínas IIb/ IIIa dependió de las condiciones clínicas del paciente y tipo de infarto, basadas en las recomendaciones vigentes en las Guías de práctica clínica.

Durante su permanencia en sala de urgencias se tomó a todos los pacientes muestras sanguíneas para la determinación CK total, fracción MB, mioglobina y troponina I. El análisis de los resultados se llevó a cabo mediante Test UV inmunológico con módulo Cobas C 501 y para troponina I y mioglobina mediante inmunofluorescencia de anticuerpos monoclonales murínicos antitroponina I y mioglobina (Triage). Los límites normales superiores fueron definidos como el percentil 99 para la población normal con una imprecisión < del 10%. Los límites normales de referencia de nuestro laboratorio fueron para creatinfosfoquinasa total (CK) (39-308 U/L), para creatinfosfoquinasa fracción MB(CK MB) de (0-25 U/L), para troponina I (Tnl) (0-0.40 ng/mL) y de(0-500) ng/mL para mioglobina (Myo). Los pacientes fueron presentados al servicio de hemodinámica después de la aleatorización y asignación de tratamiento, para realización de angiografía coronaria e intervención del vaso culpable con angioplastia, realizada por un equipo de cardiólogos hemodinamistas expertos y calificados con realización de más de 75 procedimientos por año, adscritos al laboratorio de hemodinámica de nuestro centro el cual realiza más de 200 procedimientos y más de 36 angioplastias primarias al año.

El éxito del procedimiento angiográfico se consideró exitosa cuando la estenosis residual posterior a angioplastia y/ o colocación de stent fue menor del 20% del diámetro de la arteria responsable del infarto, además de la presencia de TIMI 3 y Blush miocárdico 3 posterior al intervencionismo.

Durante la angiografía coronaria se procedió a toma de muestra en el vaso culpable previo al procedimiento intervencionista para determinación de niveles de proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us), así como de interleucina 6 (IL-6) que fueron otorgadas a los investigadores para su recolección y almacenamiento. El análisis de PCR-us e IL-6 se realizó en un laboratorio extrahospitalario calificado y certificado utilizando el ensayo inmunométrico secuencial en fase sólida por quimioluminiscencia para diagnóstico in vitro con analizador IMMULITE 2000 para PCR-us con niveles detectables en medianas de la prueba en individuos normales de 0.14 mg/dL con límite superior en el percentil 97.5 de 1.1 mg/dL y con IMMULITE 1000 para el análisis cuantitativo de IL-6 con niveles detectables para la prueba de acuerdo a estudios realizados en individuos sanos estableciendo como rango no paramétrico inferior al 95% desde no detectable hasta 3.4 pg/mL. Con rango absoluto desde no detectable hasta 5.9 pg/mL.

Después del procedimiento los pacientes continuaron con 150 mg/d de ácido acetilsalicílico, y 75 mg de clopidogrel, así como 40 mg/ día de atorvastatina hasta el día 30 posterior al evento coronario agudo.

Durante el internamiento hospitalario se realizó ecocardiograma transtorácico bidimensional, para determinación de la movilidad global y segmentaria en los 16 segmentos según la Sociedad Americana de Ecocardiografía y la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo por planimetría (Simpson). Los estudios fueron realizados por ecocardiografistas especialistas certificados con equipos HP Sonos 5500 y Phillips iE33.

También se realizó a todos los pacientes, centelleografía de perfusión miocárdica SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) Tetrofosmina-Tc99m (tetrofosmin marcado con Tecnecio 99 metastable), con dipiridamol con el protocolo de un día. En la primera semana después del infarto, se efectuó el estudio con dipiridamol (a dosis de 0.142 mg /kg de peso por minuto, durante 4 minutos) bajo vigilancia electrocardiográfica y de signos vitales, para aplicar 10 milicurios de Tetrofosmina-Tc 99m en el momento de la vasodilatación máxima (minuto 7). Después de 30 minutos se procedió a realizar la adquisición con 2 gammacámaras de uso específico cardiológico, modelo Ventri, General Electric (USA), con 2 detectores en ángulo fijo de 90 grados. El estudio se sincronizó al electrocardiograma (gated) para obtener datos acerca de la función ventricular global y segmentaria. La información se almacenó para su ulterior procesamiento. Posteriormente y tras la aplicación de 20 milicurios del radiotrazador, en condiciones de reposo, se adquirieron las imágenes con los mismos parámetros. Se utilizó el programa Emory Tool Box (Emory

University Atlanta, Georgia USA) para el procesamiento y obtención de tomogramas en ejes longitudinal y transversal. La perfusión regional del ventrículo izquierdo y su movilidad se analizó en mapas polares análogos y paramétricos. A las 8 semanas después del infarto, el estudio se repitió bajo las mismas condiciones (la razón de efectuar dos estudios fue evitar confusión con la lesión subletal por reperfusión o aturdimiento miocárdico temprana, a las 8 semanas se espera no exista).

La evaluación e interpretación de los estudios electrocardiográficos de cardiología intervencionista, ecocardiográficos, de medicina nuclear, de laboratorio y análisis estadístico se realizó por expertos en el área y permaneció cegado al grupo de asignación de tratamiento.

J. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El diseño del estudio se basó en los principios éticos para las investigaciones en seres humanos manteniendo las garantías del paciente de acuerdo a los principios básicos de respeto por las personas, principio de beneficencia y de justicia en los sujetos de estudio, confidencialidad y decisión de manejo y tratamiento, de acuerdo a la Declaración de Helsinki y aceptado por el comité Local de Ética del Hospital de Cardiología CMN SXXI.

Todos los procedimientos se realizaron de acuerdo a las normas del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación, título segundo de acuerdo a aspectos éticos de investigación en seres humanos.

De acuerdo al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la Salud, este tipo de investigación se encuentra considerada con riesgo mayor que el mínimo pero se encuentra justificada en el contexto de la enfermedad involucrada debido a su elevada tasa de morbimortalidad asociada.

Se declaró inexistencia de conflicto de intereses entre los investigadores principales del estudio y los sujetos, y entre los primeros y la institución de salud donde se llevó a cabo el ensayo clínico.

El Hospital de Cardiología Centro Médico Siglo XXI es un centro de referencia para pacientes con cardiopatía isquémica, recibiendo aproximadamente 60 pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del ST al mes, de los cuales 10 % son candidatos a angioplastia primaria, y son llevados a dicho procedimiento todos los días de la semana de 7 a 19 hrs.

El hospital cuenta con la infraestructura necesaria para la realización de estudios de gabinete como electrocardiograma, ecocardiograma transtorácico, medicina nuclear y laboratorio. Se contó con medicamentos del cuadro básico para la realización de nuestro estudio incluida la atorvastatina.

El protocolo fue aprobado por el Comité Local de Investigación en Salud 3604 y autorizado con el número de registro institucional R-2009-3604-14.

Recibió financiamiento a través del Fondo de investigación del IMSS No. de Registro: FIS/IMSS/PROT/G09/777 que se utilizó para el procesamiento de pruebas especiales.

RESULTADOS VIII

Los resultados de nuestro estudio se describen y muestran a continuación.

Se reclutaron un total de 121 pacientes con diagnóstico de Infarto del miocardio con elevación del ST de <12 horas de evolución candidatos a angioplastia primaria. 13 pacientes fueron excluidos del estudio 3 por no cumplir criterios de inclusión, 6 mostraron criterios de exclusión y 4 rechazaron participar.

Un total de 108 pacientes fueron llevados a angioplastia primaria. 5 pacientes fueron eliminados después de la aleatorización, 1 por ectasia coronaria y 4 por imposibilidad técnica durante la intervención coronaria percutánea. Se analizaron al final 103 pacientes, 49 pacientes (48%) recibieron 80 mg de atorvastatina más tratamiento convencional y 54 pacientes (52%) recibieron tratamiento convencional solo.

Características basales.

Las características clínicas y demográficas del estudio de acuerdo al grupo de aleatorización se muestran en la Tabla 1.

La media de edad general documentada en el total de los pacientes fue de 64 ± 11 años. Un total de 78% en el estudio fueron hombres. Las características demográficas no difirieron de manera significativa en ambos grupos, excepto para el género y tiempo desde el inicio de los síntomas a la realización de angioplastia primaria 85 pacientes (46%) recibieron tratamiento convencional solo vs 69 (34%) que recibieron 80 mg de atorvastatina adicional a tratamiento convencional previo a angioplastia, $p \leq 0.05$.

El tiempo hacia angioplastia se clasificó en 3 grupos: < 3 hrs, de 3-6 hrs y > de 6 hrs; se encontró diferencia en la comparación de ambos grupos sólo en el subgrupo < de 3 horas: 9 pacientes (5%) pertenecieron al grupo de tratamiento convencional solo y 29 (14%) pertenecieron al grupo de tratamiento con 80 mg de atorvastatina adicional al tratamiento convencional, $p \leq 0.04$.

Tabla 1.		Características Demográficas y Clínicas basales en los grupos de tratamiento		
Variable	Atorvastatina 80 mg preangioplastia (n=49)	Tratamiento Convencional (n=54)	Valor de p	
Edad	64±11	64±11	0.36	
Género masculino	34(69)	46(85)	0.05	
Tabaquismo	27(55)	27(55) 33(61)	0.53	
Hipertensión arterial sistémica	26(53)	(63)	0.30	
Diabetes Mellitus	22(45)	16(30)	0.11	
Dislipidemia	23(47)	21(39)	0.40	
Uso crónico estatinas	11(22)	9(17)	0.48	
Angor previo	17(35)	16(30)	0.58	
Infarto del miocardio previo	13(26)	14(26)	0.94	
Intervención coronaria percutánea previa	8(16)	9(17)	0.96	
Stent previo	6(12)	8 (15)	0.70	
Revascularización previa	2(4)	2(4)	0.92	
Síntomas < 48 hrs	42(86)	44(81)	0.56	
Localización del Infarto				
Inferior	4(8)	7(13)		
Anterior	7(14)	11(20)		
Posteroinferior	8(16)	5(9)		
Posteroinferior +lateral	6(12)	10(19)	0.64	
Posteroinferior con extensión a VD	9(18)	8(15)		
Anterior extenso y lateral alto	15(31)	13(24)		
Tiempo de evolución				
↓ < 3 hrs	17(35)	12(22)		
↓ 3-6 hrs	17(35)	23(43)	0.37	
↓ >6 hrs	15(31)	19(35)		
Tiempo a angioplastia				
↓ < 3 hrs	14(29)	5(9)	0.04	
↓ 3-6 hrs	18(37)	26(48)		
↓ >6 hrs	17(35)	23(43)		
Killip y Kimbal				
↓ I	45(92)	48(89)	0.62	
↓ II	4(8)	5(9)		
↓ IV	-	1(2)		

Valores reportados como número de pacientes (%) o media ± DE= desviación estándar. n= número de pacientes

Características angiográficas y del procedimiento.

Los hallazgos angiográficos y de la intervención coronaria percutánea se resumen en la Tabla. 2. La diferencia en la comparación de ambos grupos para la presencia de trombo intracoronario fue de 48 pacientes (89%) en grupo de tratamiento convencional vs 45 pacientes (92%) en el grupo con 80 mg de atorvastatina más tratamiento convencional, p=0.61. La longitud de la placa > de 13.5 mm se reportó en 50 pacientes (93%) vs 44 pacientes (90%) respectivamente, p=0.61. La presencia de calcio se observó en 15 pacientes (28%) del grupo de tratamiento convencional y en 20 (41%) del grupo de tratamiento con 80 mg de atorvastatina más tratamiento convencional, p=0.16. Se reportan los hallazgos en ambos grupos de acuerdo al TIMI inicial así como TIMI y Blush miocárdico postreperusión sin existir diferencias significativas.

Tabla 2 .

Características Angiográficas y de la Intervención coronaria percutánea en los grupos de estudio.

Variable	Atorvastatina 80 mg VO preangioplastia (n=49)	Tratamiento convencional (n=54)	Valor de p
Vaso culpable			
Descendente anterior	24(49)	26(48)	0.57
circunfleja	7(14)	6(11)	
Coronaria derecha	18(37)	20(37)	
Puente venoso	17(35)	2(4)	
Número de vasos enfermos			
↕ 1	13(27)	15(28)	0.56
↕ 2	8(16)	13(24)	
↕ 3	28(57)	26(48)	
Presencia de trombo			
Longitud	45(92)	48(89)	0.61
<13.5 mm	5(10)	4(7)	0.61
> 13.5 mm	44(90)	50 (93)	
Presencia de calcio	20(41)	15(28)	0.16
Lesión excéntrica	20(41)	20(37)	0.70
Tipo de lesión			
A	-	3(6)	0.18
B	5(10)	8(15)	
C	44(90)	43(80)	
Tiempo Lesión			
↕ < 3 meses	32(65)	38(70)	0.58
↕ 3 meses	17(35)	16(30)	
TIMI inicial			
↕ 0	33(67)	40(75)	0.46
↕ 1	10(20)	9(17)	
↕ 2	6(12)	3(6)	
↕ 3	-	1(2)	
Aspiración de trombo	20(41)	26(48)	0.45
TIMI postintervención			
↕ 0	3(6)	2(4)	0.34
↕ 1	4(8)	4(7)	
↕ 2	8(16)	17(31)	
↕ 3	34(69)	31(57)	
Blush postintervención			
↕ 0	2(4)	5(9)	0.44
↕ 1	5(10)	6(11)	
↕ 2	7(14)	12(22)	
↕ 3	35(71)	31(57)	
Colocación de Stent	45(94)	50(93)	0.81
Liberador de Fármaco	30(64)	31(58)	0.59
No liberador de Fármaco	17(36)	22(42)	0.59

Valores reportados como número de pacientes (%)

TIMI: 1= El contraste atraviesa el área de oclusión sin llegar a opacificar completamente el lecho coronario distal a la obstrucción en 3 ciclos cardiacos. 2= El contraste atraviesa la obstrucción y opacifica el sitio distal a esta, con velocidad de entrada del contraste más lenta, después de más de 3 ciclos cardiacos y comparativo con vasos ipsilaterales. 3= El flujo anterógrado distal a la obstrucción presenta la misma velocidad que el flujo anterógrado proximal con lavado del medio de contraste tan rápido como del lecho no afectado del mismo vaso o de una arteria opuesta **Blush:** 0= ausencia de opacificación miocárdica o tinción persistente (indicio de salida del contraste al espacio extravascular.1= opacificación miocárdica mínima. 2= opacificación miocárdica moderada de menor intensidad que la observada mediante angiografía de una arteria no obstruida contralateral u homolateral. 3= opacificación miocárdica normal comparable a la observada en la angiografía de una arteria no onstruida contralateral u homolateral. **Lesiones tipo A=** circunscrita (< 10 mm), concéntrica, accesible, segmento no angulado < a 45°, contomo liso, poco o nada de calcio,no totalmente ocluida, no ostial, ramas principales no afectadas, ausencia de trombos. B= Tubular (longitud 10-20 mm),excéntrica, tortuosidad moderada del segmento proximal, segmento moderadamente angulado, ≥ 45° y < 90°,contomo irregular, moderada a importante calcificación, oclusión total < de 3 meses,ostial, en bifurcación precisando doble catéter guía, presencia de trombo. C= difusa (≥ 2 cm de longitud),tortuosidad excesiva del segmento proximal, segmentos extremadamente angulados ≥ 90°, oclusión total >3 meses . incapacidad para proteger ramas laterales importantes, injertos de venas degenerados con lesiones friables

La Tabla 3 resume el tratamiento adjunto durante la intervención. 22 pacientes (41%) en grupo de tratamiento convencional vs 17 (35%) en el grupo de tratamiento con 80 mg de atorvastatina más tratamiento convencional, recibió carga con 600 mg de clopidogrel preprocedimiento, p=0.53. 32 pacientes (59%) vs 32 (65%) recibieron 300 mg de clopidogrel respectivamente, p=0.53. La utilización de inhibidores de glucoproteínas IIb/IIIa se realizó en 43 pacientes (80%) del tratamiento convencional solo y en 29 (59%) del tratamiento con 80 mg de atorvastatina más tratamiento convencional, p≤0.02. No se demostró diferencia significativa en ambos grupos para el resto de la terapia concomitante.

Tabla 3 .

Tratamiento concomitante durante la intervención coronaria en los grupos de estudio.

Variable	Atorvastatina 80 mg VO preangioplastia (n=49)	Tratamiento Convencional (n=54)	Valor de p
Clopidogrel			
⬇ 300 mg VO.	17(35)	22(41)	0.53
⬇ 600 mg VO.	32(59)	32(65)	0.53
IGP IIb/IIIa	29(59)	43(80)	0.02
Heparina no fraccionada	44(90)	45(83)	0.33
Heparina de bajo peso molecular	5(10)	9(16)	0.33
Nitroglicerina IV	10(20)	15(28)	0.38
Nitroglicerina IC	27(55)	31(57)	0.81
Adenosina IC	20(41)	29(54)	0.19
Verapamilo IC	2(4)	2(4)	0.92
Epinefrina IC	3(6)	4(7)	0.80
Dopamina	11(22)	10(19)	0.62
Dobutamina	3(6)	-	0.06

Valores reportados como número de pacientes (%)

IGP IIb/IIIa= inhibidores de glucoproteínas IIb/IIIa, VO= vía oral, IV= intravenosa, IC= intracoronaria.

Puntos finales primarios y secundarios.

La comparación de los puntos finales primarios y secundarios del estudio se muestran en la Tabla 4.

Se observó "no-reflow" angiográfico en 34 pacientes (63%) del grupo de tratamiento convencional y en 13 pacientes (27%) del grupo de tratamiento con 80 mg de atorvastatina más tratamiento convencional $p \leq 0.0001$. No existió diferencia significativa en la comparación del descenso menor del 50% en el segmento ST y del "no-reflow" evaluado por medicina nuclear en ambos grupos. La evaluación del "no-reflow combinado" se reportó en 38 pacientes (70%) y 15 pacientes (31%) respectivamente, $p \leq 0.0001$. Se presentan los resultados para los eventos cardiovasculares aislados a 30 días. La presencia de arritmias se reportó en 24 pacientes (44%) del tratamiento convencional vs 11 (22%) en el grupo con 80 mg de atorvastatina más tratamiento convencional, $p \leq 0.02$. El punto final combinado para eventos cardiovasculares mayores a 30 días se observó en 31 pacientes (57%) vs 23 (47%), $p = 0.28$ respectivamente.

Tabla 4.

Desenlaces electrocardiográficos, angiográficos, de medicina nuclear y clínicos en los grupos de estudio.

Variable	Atorvastatina 80 mg VO preangioplastia (n=49)	Tratamiento Convencional (n=54)	Valor de p
Descenso ST< 50%	18(38)	27(50)	0.17
No reflow angiográfico	13(27)	34(63)	<0.001
No reflow por medicina nuclear	25(58)	27(70)	0.30
No reflow combinado	15(31)	38(70)	<0.001
Angor postinfarto	5(10)	6(11)	0.89
Reinfarto			
Insuficiencia cardíaca congestiva	10(20)	9(17)	0.62
Arritmias	11(22)	24(44)	0.02
Necesidad de revascularización	5(10)	9(17)	0.34
Choque	10(20)	10(19)	0.81
Muerte	3(6)	6(11)	0.37
MACE	23(47)	31(57)	0.28

Valores reportados como número de pacientes (%)

Descenso ST< 50%= evaluado en relación al ECG basal a los 90 min postreperusión. No reflow angiográfico= evaluado posterior a procedimiento de intervención coronaria percutánea. No reflow medicina nuclear= evaluado a las 8 semanas del evento coronario agudo. Angor Postinfarto, Reinfarto, Insuficiencia cardíaca congestiva, Arritmias, Necesidad de revascularización, choque, muerte= durante los 30 días inmediatos al evento coronario agudo MACE= Desenlace combinado durante los 30 días inmediatos al evento coronario agudo.

Otras variables de interés.

La mediana para PCR-us en el grupo de tratamiento convencional solo fue de 2.69 con rangos intercuartílicos (1.1-8.5 mg/dL) vs 2.2 (0.98-4.9 mg/dL en el grupo de tratamiento con 80 mg de atorvastatina más tratamiento convencional, p=0.72. La mediana de IL-6 fue 6.35 (3.7-10.1 pg/mL) vs 5.2. (2.6-9.2 pg/mL), p=0.22 respectivamente.

No se demostró diferencia en relación a la determinación de CK, MB y mioglobina en el tiempo de elevación máxima a las 8 hrs en ambos grupos de tratamiento. La mediana para niveles de troponina I fue de 30 (19.7-30 ng/mL) en el grupo de tratamiento convencional sólo vs 17.1 para el grupo de 80 mg de atorvastatina mas tratamiento convencional (1.1-29.5 ng/mL), p≤0.03 .

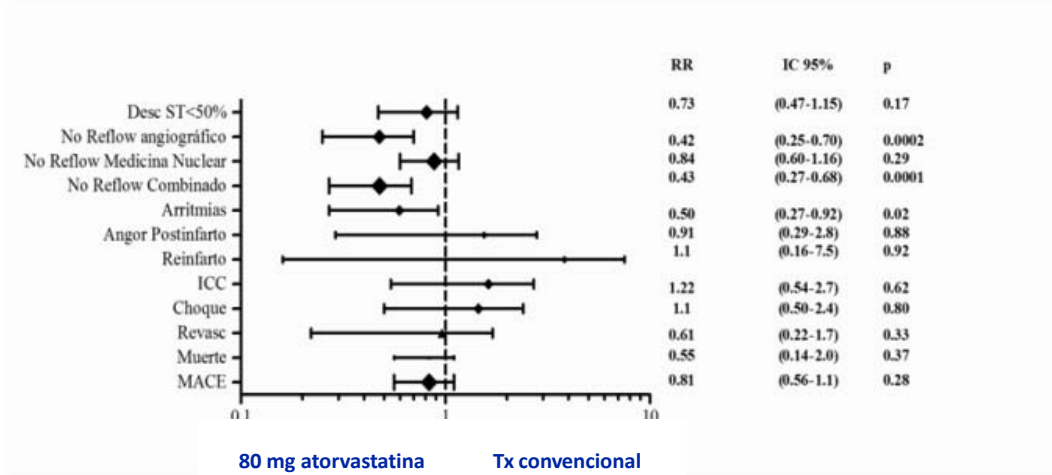
La fracción de expulsión ventricular izquierda de acuerdo al tratamiento de aleatorización se subclasificó en 4 grupos: < 30%: con presencia de 2 casos (4%) en grupo de tratamiento convencional vs 6 casos (14%) en grupo de 80 mg de atorvastatina más tratamiento convencional; 30-40%: 15(32%) vs 9(20%); 40-50%: 20(43%) vs 18(41%) y > 50%: 10(12%) vs 11 (25%) sin mostrar diferencias para ninguna de las subclases; p=0.31.

Desenlaces clínicos.

La figura 2 evalúa el Riesgo relativo para presentación de desenlaces a 30 días según tratamiento de aleatorización. El tratamiento con 80 mg de atorvastatina adicional a tratamiento convencional resultó un factor protector para la presentación de arritmias con un RR 0.50 (IC 95% 0.27-0.92), p≤ 0.02, así como para la prevención de "no reflow angiográfico" RR de 0.42 (IC 95% 0.25 -0.70), p<0.0002 , y de "no-reflow" combinado RR 0.43 (IC 95% 0.27-0.68), p≤0.0001. El riesgo relativo para la presentación de eventos cardiovasculares mayores para el grupo con utilización adicional de 80 mg de atorvastatina más tratamiento convencional fue 0.81 (0.56-1.1), p=0.28.

Figura 2

Riesgo relativo para desenlaces a 30 días.



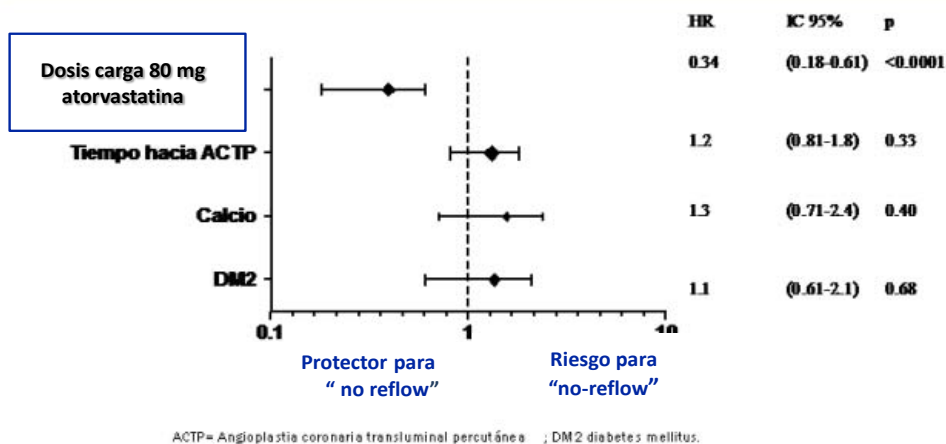
*Desc ST <50% = descenso del segmento ST menor al 50% a los 90 min; Revasc= necesidad de revascularización; MACE= Eventos cardiovasculares mayores a 30 días

Los resultados del análisis multivariado con modelo de regresión de Cox se muestran en la figura 3.

El único factor independiente para el desarrollo de “no reflow combinado” resultó el tratamiento con 80 mg de atorvastatina adicionado al tratamiento convencional previo a angioplastia con un HR 0.34 (IC 95% 0.18-0.61), $p \leq 0.0001$.

Figura 3

HR para el desarrollo de no reflow según análisis multivariado

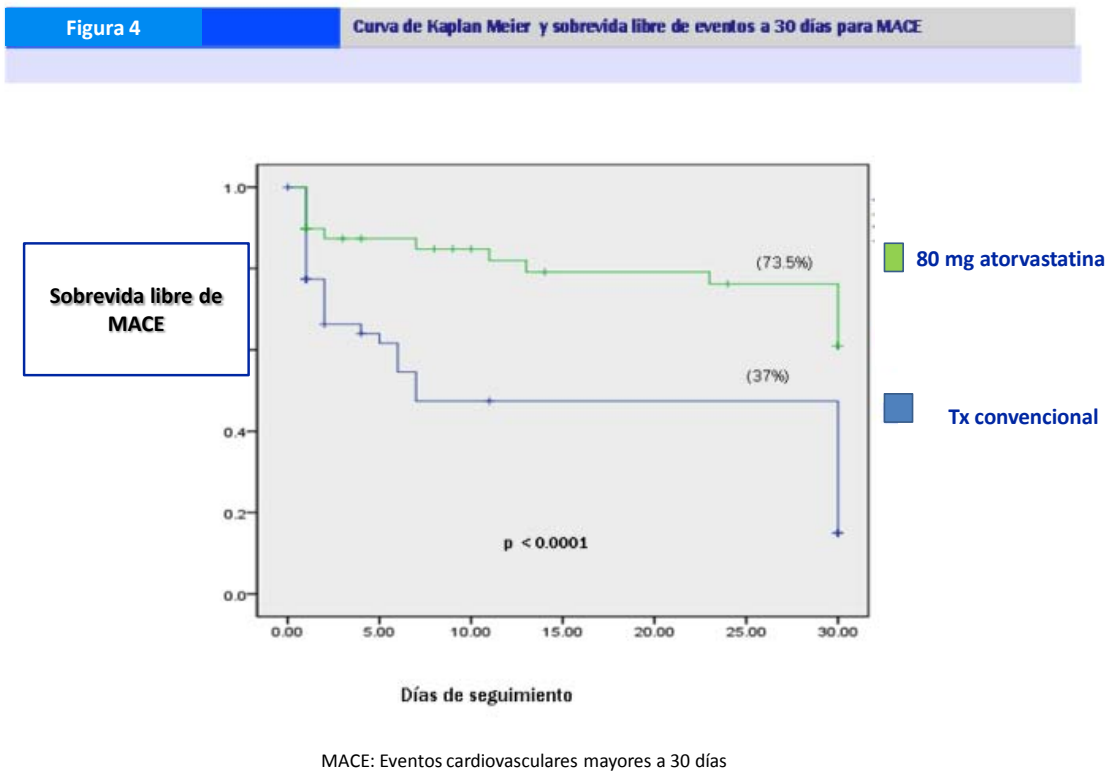


La reducción del riesgo relativo(RRR) para presentación de “ no reflow angiográfico” fue de 0.57 es decir el tratamiento propuesto de dosis de carga de atorvastatina adicional mostró una reducción del 57% relativo al ocurrido bajo tratamiento convencional solo . La reducción de riesgo absoluto fue de 0.36, es decir por cada 100 personas tratadas con 80 mg de atorvastatina adicional al tratamiento convencional podríamos evitar 36 casos de “no-reflow” angiográfico. El número necesario a tratar se calculó de 2.7, es decir se necesitan tratar 3 pacientes con el nuevo tratamiento para evitar 1 caso de “no reflow angiográfico” .

La reducción de riesgo relativo (RRR) para presentación de “no-reflow combinado” fue de 56%, es decir el nuevo tratamiento demostró una reducción del 56% relativo al ocurrido bajo el tratamiento convencional. La reducción de riesgo absoluto (RRA) fue de 39%, es decir por cada 100 personas tratadas con 80 mg de atorvastatina adicional al tratamiento convencional podríamos evitar 39 casos de “no-reflow”. El número necesario se calculó en 2.5, es decir necesitamos tratar 3 pacientes con el nuevo tratamiento para evitar 1 caso de “no-reflow combinado”.

La reducción de riesgo relativo (RRR) para presentación de MACE a 30 días fue de 18%, es decir el nuevo tratamiento demostró una reducción del 18% relativo al ocurrido bajo el tratamiento convencional. La reducción de riesgo absoluto (RRA) fue de 10%, es decir por cada 100 personas tratadas con 80 mg de atorvastatina más tratamiento convencional podríamos evitar 10 casos de MACE. El número necesario a tratar calculado fue de 10 pacientes es decir necesitamos tratar 10 pacientes con el nuevo tratamiento para evitar 1 caso de MACE a 30 días.

La figura 4 muestra la sobrevida libre de eventos a 30 días. Se observó 73.5% de tasa libre de eventos para el punto combinado de MACE en el tratamiento con 80 mg de atorvastatina más tratamiento convencional vs 37% para el tratamiento convencional solo, $p < 0.0001$.



DISCUSIÓN IX

Nuestro estudio se considera el primer ensayo clínico controlado aleatorizado a nivel nacional que evalúa la eficacia de la utilización de una dosis de carga de estatinas, en pacientes con infarto con elevación del segmento ST previo al envío a angioplastia primaria. La ocurrencia de eventos cardiovasculares mayores a 30 días, no mostró diferencia significativa en los grupos de tratamiento cuando fue evaluado en cada evento aislado. Sin embargo nuestro estudio sugiere que la utilización de una dosis alta de estatinas como carga previa a la realización de angioplastia primaria puede mejorar la perfusión microvascular evaluada mediante el punto combinado de descenso del ST, "no-reflow angiográfico" y "no-reflow" por medicina nuclear. Reportando también mejoría en la tasa libre de eventos para el punto combinado de MACE a 30 días, del 36.5% en el tratamiento de 80 mg de atorvastatina más tratamiento convencional con respecto al convencional.

El beneficio de la utilización de estatinas en el contexto de prevención primaria y secundaria se encuentra bien establecido. Estudios retrospectivos han demostrado efectos favorables en la supervivencia en periodos de seguimiento cortos e intermedios, así como reducción del infarto periprocedimiento. El grupo de investigadores del estudio ARMYDA demostraron disminución de 81% de riesgo de infarto del miocardio periprocedimiento con el uso de 7 días de pretratamiento con atorvastatina en el contexto de angina estable. El estudio ARMYDA-ACS del mismo grupo de investigadores evaluó pacientes en el contexto de angina inestable e infarto sin elevación del ST. El pretratamiento en un período de tiempo corto con la administración de dosis de carga de 80 mg de atorvastatina vs placebo previo a intervención coronaria percutánea electiva disminuyó la incidencia de infarto periprocedimiento (5 vs 15%), $p=0.04$, con menor elevación de niveles enzimáticos de CK MB (7 vs 27%), $p<0.001$ y troponina I de (41 vs 58%), $p=0.039$ respectivamente.

Aunque los efectos benéficos de la utilización de una dosis alta de estatinas previa a reperfusión, no pueden ser completamente explicados, modelos de experimentación animal han demostrado que contribuyen a mediar la protección contra el daño miocárdico letal generado tras la reperfusión, a través de la activación de la enzima fosfatidil inositol 3- kinasa (PI3K)/ AKT que a su vez actúa sobre la vía RISK (Reperfusion Injury Salvage Kinase pathway) una cascada de quinasas activadas por AMP que promueven protección contra el daño por reperfusión evitando además la apoptosis.

Las estatinas estimulan a la sintasa endotelial de óxido nítrico (eNOS), enzima responsable de la producción del mismo que promueve acciones sobre el endotelio, secuestro intracitoplásmico del factor de transcripción NF κ B y de la respuesta inflamatoria, con efectos vasculares, disminución de la adhesión plaquetaria, disminución de la unión de leucocitos al endotelio, aumento de la vasodilatación coronaria y disminución del "no-reflow". Yellon y colaboradores en sus modelos de investigación básica demostraron que la administración de estatinas crónica previene la producción de óxido nítrico a través de la vía RISK e inhibición secundaria debida a la sobreexpresión de Tensinofosfatasa (PTEN) con acción antagonista sobre la fosfatidilinositol 1,3 Kinasa (P1,3K). Estos investigadores plantean que el bloqueo de esta vía puede ser recapturado mediante la administración de una nueva carga de estatinas.

Mensah demostró en modelos en ratas sometidas a isquemia miocárdica y reperfusión postisquémica, que el cociente posterior a la reperfusión resultó significativamente menor con la administración previa a isquemia, de una dosis de atorvastatina 1 a 3 días previos. El efecto benéfico protector sobre el miocito se perdió debido al incremento en las concentraciones de tensinofosfatasa (PTEN). El hallazgo más importante en este experimento fue la evidencia de que en animales tratados por 1 a 2 semanas con atorvastatina una dosis adicional de carga redujo el cociente de necrosis miocárdica/ isquemia, recapturado por la vía RISK validando la hipótesis de que esta recarga inhibe la expresión de PTEN e incrementa la expresión de P1,3Kinasa – Akt, eNOS con incremento en la producción de óxido nítrico. Esta evidencia promovió la realización del estudio ARMYDA RECAPTURE realizado en el contexto de angina

crónica estable y síndrome coronario agudo sin elevación del ST en pacientes con tratamiento crónico con estatinas que comparó la administración de una dosis de 80 mg de atorvastatina 12 hrs antes del procedimiento y 40 mg adicional inmediatamente antes del mismo vs placebo¹. Este estudio demostró reducción significativa del infarto periprocedimiento, de marcadores de daño miocárdico y de MACE a 30 días. El estudio NAPLES II realizado en el contexto de angiografía coronaria electiva en pacientes vírgenes a tratamiento con estatinas demostró también la utilidad de administración de 80 mg de atorvastatina 24 hrs antes de la realización de intervención coronaria percutánea electiva.

Los estudios anteriores fueron realizados en el contexto de angina estable o intervención coronaria percutánea electiva y en síndrome coronario sin elevación del ST, siendo difícil poder asumir un mismo comportamiento y beneficio en el contexto de pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del ST, por lo que resultó atractivo para nuestro grupo de investigadores comprobar la hipótesis de si el tratamiento con una dosis de carga de 80 mg de atorvastatina reduce la presentación de "no-reflow" complicación esperada hasta en 22-50% de los casos sometidos a terapia de reperfusión con angioplastia primaria. El tiempo entre la administración de la dosis de carga y la realización de angioplastia osciló de entre 90 min hasta 150min en nuestro estudio. La literatura reporta niveles detectables del fármaco a los 60 min de su administración.

El análisis intermedio de nuestros resultados demuestra la eficacia de la administración de una dosis carga con 80 mg de atorvastatina previo a angioplastia primaria sobre el desarrollo de "no-reflow".

La reducción de marcadores de daño miocárdico como niveles máximos de troponina I en el grupo con 80 mg de atorvastatina más tratamiento convencional comparado con tratamiento convencional, resulta interesante y refleja un menor tamaño enzimático del infarto en pacientes sometidos a esta estrategia, sin olvidar el impacto de este marcador como factor pronóstico asociado a mortalidad.

Un trabajo realizado por Borrayo y colaboradores en nuestro centro hospitalario comparó los niveles de IL-6 en pacientes con infarto del miocardio con elevación del ST que presentaron "no reflow" y " reflow" respectivamente, los niveles reportados fueron de (34.8±11.3 pg/mL) vs (8.73± 6.4 pg/mL); p=0.032. La presentación de no reflow se asoció a mayores complicaciones clínicas hipotensión, bradicardia, arritmias, bloqueos y menor fracción de expulsión ventricular izquierda.

El trabajo anterior motivó a la determinación de niveles de IL-6 de manera comparativa en ambos grupos de tratamiento y probar la hipótesis de una probable reducción de los mismos en el grupo de 80 mg de atorvastatina contra el de tratamiento convencional. Nuestros resultados no demostraron diferencia en ambos grupos de tratamiento. Cabe destacar que con respecto al trabajo de Borrayo, los niveles medidos de IL-6 en rangos no paramétricos en nuestro estudio se reportan como menores, aún en el grupo de tratamiento convencional, el análisis detallado nos permitió observar que los métodos utilizados para su análisis por laboratorio fueron distintos.

Reconocemos como limitantes de nuestro estudio la falta de cegamiento de los pacientes, por imposibilidad de conseguir fabricación de placebo, aunque la evaluación del punto final primario "no-reflow" constituye una variable dura no influida por datos subjetivos del paciente. Si bien la evaluación del no reflow angiográfico pudiera tener ciertas limitantes, la adición en nuestro estudio de la evaluación de la perfusión miocárdica con radiotrazadores como Tc-tetrofosmin ha demostrado una buena correlación para la determinar alteraciones de la microcirculación y constituye una forma más dura de evaluar este desenlace; siendo un método accesible en nuestro centro. En estudios futuros podrían utilizarse métodos como ecocardiografía de contraste, flujo de reserva fraccional e incluso PET o RM cardíaca. A pesar de que mostramos resultados de un análisis intermedio, consideramos como fortaleza del presente estudio un poder estadístico de 0.94 obtenido para las diferencias de porcentaje resultantes en ambos grupos para presentación de "no reflow".

Consideramos que la comprensión del mecanismo patogénico multifactorial relacionado con el "no-reflow" en el paciente individual es de vital importancia en la selección del tratamiento más apropiado. La realización de nuevos ensayos clínicos con mayor número de pacientes permitirá comprobar nuestros resultados y nos ayudará a proponer un cambio en el abordaje temprano con selección del mejor tratamiento asociado durante la etapa aguda en

pacientes con infarto con elevación del segmento ST sometidos a terapia de reperfusión con angioplastia primaria. Por lo pronto nuestros resultados resultan alentadores y resultan un aporte científico interesante y relevante para el ámbito de la cardiología.

CONCLUSIÓN



Nuestro estudio demostró que la administración de una dosis altas de atorvastatina (80 mg adicional al tratamiento convencional) previo a la realización de angioplastia primaria en pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del ST se asoció con una prevalencia menor de " no reflow" , siendo un predictor independiente con efecto protector sobre el desarrollo del mismo, relacionado además con mayor sobrevida libre de eventos cardiovasculares combinados 30 días comparado con el tratamiento convencional solo.

REFERENCIAS **XI**

1. World Health Organization. WHO Mortality Data- base. Geneva, Switzerland: World Health Organiza- tion, Department of Health Statistics and Informa- tion Systems; 2015. http://www.who.int/healthinfo/mortality_data/en/
2. Kochnek KD, Xu J, Murphy SL, et al. Deaths: National Vital Statistics Reports 2011; 59:1-51
3. Instituto Nacional de Estadística y Geografía(INEGI) Estadísticas de mortalidad 2011. México: INEGI ; 2015 <http://www.inegi.org.mx/est/ contenidos/proyectos/registros/vitales/mortalidad/ tabulados/ConsultaMortalidad.asp>
4. Instituto Nacional de Estadística y Geografía(INEGI) Estadísticas de mortalidad 2015. México: INEGI ; 2015 <http://www.inegi.org.mx/est/ contenidos/proyectos/registros/vitales/mortalidad/ tabulados/ConsultaMortalidad.asp>
5. Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD). OECD Health Statistics 2013. Paris: OECD; 2013. <http://dx.doi.org/10.1787/health-data-en>
6. Rendición de cuentas en Salud 2008. www.dged.salud.gob.mx
7. García-Castillo A, Jerjes-Sánchez C, Martínez- Bermúdez P. et al. Registro de Síndromes Coronarios Agudos RENASICA II. *Arch Cardiol Mex* 2005; 75:S6-S19.
8. Borrayo-Sánchez G, Madrid-Miller A, Arriaga-Nava R. et al. Riesgo estratificado de los síndromes coronarios agudos. Resultados del primer Renasca- IMSS. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2010;48(3):259-64
9. Hausenloy D, Yellon D. Time to Take Myocardial Reperfusion Injury Seriously. *New England Journal of Medicine* 2008;359(5):518-520.
10. Nabel EG, Braunwald E. Tale of Coronary Artery Disease and Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2012;366 :54—63.
11. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom—Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al. Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación persistente del segmento ST. *Rev Esp Cardiol* 2009;62(3):e1—e47
12. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST—Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:210—247
13. Niccoli G, Burzotta F, Galiuto G, Crea F. Myocardial No—Reflow in Humans. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 281—292
14. Ndrepepa G, Tiroch K, Keta D, Fusaro M, Seyfarth M, Pache J, et al. Predictive Factors and Impact of No Reflow After Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Circ Cardiovasc Interv* 2010; 3: 27—33
15. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: Executive Summary. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 24
16. Keeley EC, Boura JA, Grines CI. Primary angioplasty vs intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13-20

17. Jaffe R, Dick A, Strauss BH. Prevention and Treatment of Microvascular Obstruction Related Myocardial Injury and Coronary No—Reflow Following Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol Intv* 2010;3: 695–704
18. Yellon D., Hausenloy D. Mechanisms of Disease: Myocardial Reperfusion Injury. *New England Journal of Medicine* 2007; 357(11): 1121-1135
19. Vinten-Johansen J, Jiang R, Reeves J, et al. Inflammation, Proinflammatory Mediators and Myocardial Ischemia-reperfusion Injury. *Hematol Oncol Clin N Am* 2007; 21:123-145
20. Férrez Santander S., Márquez M., Peña Duque M. et al. Daño miocárdico por reperfusión. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57(Supl 1):9-21
21. Ito H. No- reflow phenomenon and prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine* 2006;3: 499-506
22. Borrayo-Sánchez, Pacheco-Bouthillier A, Mendoza-Valdez L, et al. Valor pronóstico de los niveles de interleucina-6 en pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST. *Cir Ciruj* 2010; 78:25-30
23. Fragoso-Lona JM, Julián Ramírez-Bello J, Cruz- Robles D, et al. Marcadores pro y antiinflamatorios en la enfermedad arterial coronaria y el síndrome isquémico coronario agudo. *Arch. Cardiol Méx.* 2009; 9 (1):54-62
24. Cesari M, Penninx BW, Newman AB, et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation.* 2003;108:2317-22
25. Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G, et al. Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first two days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of inhospital coronary events. *Circulation.* 1999;99:2079-84
26. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. *JAMA.* 2001; 286: 2107-13
27. Eekhout E, Kern M. The coronary no reflow phenomenon: a review of mechanisms and therapies. *European Heart Journal* 2001; 22:729-73
28. Borrayo SG, Careaga RG, Arguero SR, et al. Resúmenes de Trabajos Libres XIII Congreso Nacional ANCAM. *Rev Mex Cardiol* 2008; 19(4):213-14
29. Suzuki H, Kusuyama T, Sato R, et al. Elevation of matrix metalloproteinases and interleukin-6 in the culprit coronary artery of myocardial infarction *European Journal of Clinical Investigation* 2008; 38(3):166–173
30. Maier W, Altwegg L, Corti R, et al. Inflammatory markers at the site of ruptured plaque in Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2005;111:1355-1361.
31. Nishida Y, Ito H, Iwakura K, et al. Tissue inflammation impairs tissue level perfusion and promotes left ventricular remodeling in patients with Acute Myocardial Infarction. *J Echocardiogr* 2005;3(2):83-90.
32. Du J, Chen ST, Wang W, et al. hs-CRP is a potential predictor of no-reflow in patients with AMI after emergency PCI. *J Geriatr Cardiol* 2008;5:217-222.
33. Niccoli G, Kharbanda R, Crea V, et al. No-reflow: again prevention is better than treatment. *Eur Heart J* 2010;31(20): 2449–55.
34. García ML, Jerjes-Sánchez C, Ruíz de Chávez S. Revalidando los criterios de reperfusión no invasivos en pacientes con IAM sometidos a trombolisis farmacológica. (Parte I). *Arch Inst Cardiol Méx* 1993; 63: 463-478.

35. Schroeder RI., Wegschdeir K., Schroeder K., et al. Extent of early ST segment elevation resolution: A strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction and a sensitive measure to compare thrombolytics regimens. A substudy of the International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics (INJECT) Trial. *J Am Coll Cardiol* 1995;26: 1657-1664
36. Lupi Herrera E., González Pacheco H., Juárez Herrera U., et al. La meta de la reperfusión en los síndromes isquémicos coronarios agudos con elevación del segmento ST. El gran paradigma: " Lo que hay más allá del flujo TIMI 3 epicárdico: El TIMI 4 miocárdico". *Arch Cardiol Méx* 2002; 72(4): 311-349.
37. Manning AS, Hearse DJ:Reperfusion-induced arrhythmias: mechanisms and prevention. *J Moll Cell Cardiol* 1984;16:497-518
38. Ito H. No-reflow Phenomenon in Patients with Acute Myocardial Infarction:Its Pathophysiology and Clinical Implications. *Acta Med. Okayama*, 2009; 63(4): 161-68.
- 38b.Hamada S, Nakamura S, Sugiura T, et al. Early detection of the no reflow phenomenon in reperfused acute myocardial infarction using technetium-99 tetrofosmin imaging. *Eur J Nucl Med* 1999; 26: 208-14
39. Nijveldt R, Beek A.M, Hirsch A. et al. 'No-reflow' after acute myocardial infarction: direct visualisation of microvascular obstruction by gadolinium-enhanced CMR *Neth Heart J*. 2008 May; 16(5): 179–181
40. Jaffe R, Charron T, Puley G, et al. Microvascular Obstruction and the No-Reflow Phenomenon After Percutaneous. *Circulation* 2008; 117:3152-3156.
41. Efthymiou C., Mocanu M., Yellon D., et al. Atorvastatin and Myocardial Reperfusion Injury. New Pleiotropic Effect Implicating Multiple Prosurvival Signaling. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005; 45:247-252.
42. Sposito A., Chapman J. Statin Therapy in Acute Coronary Syndromes: Mechanistic Insight Into Clinical Benefit. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*2002 ; 22:1524-1534.
43. Saab FA., Eagle KA., Kline Rogers E., et al. Comparison of outcomes in acute coronary syndromes in patients receiving statins within 24 hours of onset versus later times. *Am J Cardiol* 2004; 94:1166-1168
44. Spencer FA., Allegrone J., Goldberg RJ., et al. Association of statin therapy with outcomes of acute coronary syndromes: the GRACE study. *Ann Intern Med* 2004;140:857-866.
45. Daphne P, Gahtan V. Noncholesterol-Lowering Effects of Statins. *Vascular and Endovascular Surgery* 2003;37(5):301-312.
46. Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, et al, for the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering Study Investigators. High-dose atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study. *Circulation*.2003; 108:1560 -1566
47. Morrow D, de Lemos J, Sabatine Marc et al. Clinical Relevance of C-Reactive Protein During Follow-Up of Patients With Acute Coronary Syndromes in the Aggrastat-to-Zocor Trial. *Circulation*. 2006; 114:281-288
48. Patel T, Shishehbor M, Bhatt D. A review of high dose statin therapy: targeting cholesterol and inflammation in atherosclerosis. *Eur Heart J* 2007;28:664-72
49. Macin S, Perna ER, Parias EF et al. Atorvastatin has an important acute antiinflammatory effect in patients with acute coronary syndrome: results of a randomized, double blind placebo controlled study. *Am Heart J* 2005; 149: 451-57

50. Rosenson RS, Tangney CC, Casey LC. Inhibition of proinflammatory cytokine production by pravastatin. *Lancet* 1999;353:983-984
51. Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular inflammation. *Circ Res* 2001;89:763-771
52. Rezaie-Majd A, Maca T, Bucek RA, et al. Simvastatin reduces expression of cytokines interleukin 6, interleukin 18, and monocyte chemoattractant protein-1 in circulating monocytes from hypercholesterolemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1194-119
53. González M, Ruíz JA, Pérez M, et al. Efecto de la administración precoz de pravastatina en los valores de proteína C reactiva y de interleucina 6 en la fase aguda del infarto de miocardio con elevación del segmento ST *Rev Esp Cardiol* 2004; 57(10): 916-23
54. Efthymiou C., Mocanu M., Yellon D., et al. Atorvastatin and Myocardial Reperfusion Injury. New Pleiotropic Effect Implicating Multiple Prosurvival Signaling. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005;45:247-252
55. Bell R., Yellon D., et al. Atorvastatin. Administered at the Onset of Reperfusion, and Independent of Lipid Lowering, Protects the Myocardium by Up-Regulating a Pro-Survival Pathway. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:508- 15
56. Mensah K, Mocanu M, Yellon D. Failure to protect the myocardium against ischemia/reperfusion injury after chronic atorvastatin treatment is recaptured by acute atorvastatin treatment. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1287- 91
57. Iwakura K, Ito H., Kawano S., et al. Chronic pre-treatment of statins is associated with the reduction of the no-reflow phenomenon in the patients with reperfused acute myocardial infarction. *European Heart Journal* 2006; 27:534-539
58. Lavie CJ, Milani RV. High-dose atorvastatin in acute coronary and cerebrovascular syndromes. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010; 3(3): 340-2
59. Patti G., Pasceri V., Colonna G., et al. Atorvastatin Pretreatment Improves Outcomes in Patients with Acute Coronary Syndromes Undergoing Early Percutaneous Coronary Intervention. Results of the ARMYDA-ACS Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49: 1272-1278
60. Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, et al. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Aug 4;54(6):558-65
61. Briguori C, Visconti G, Focaccio A, et al. Novel approaches for preventing or limiting events (Naples) II trial: impact of a single high loading dose of atorvastatin on periprocedural myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Dec 1 ;54(23):2157-63
62. Pasceri V, Patti G, Nusca A, et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA study. *Circulation* 2004; 110:674-678
63. Feng Zhang, Lili Dong, Junbo Ge. Effect of statins pretreatment on periprocedural myocardial infarction in patients undergoing percutaneous coronary intervention: insights from randomized clinical trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;55(10): Supp 1: A208.E1964
64. Kim JS, Kim J, Choi D, et al. Efficacy of High-Dose Atorvastatin Loading Before Primary Percutaneous Coronary Intervention in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction The STATIN STEMI Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010 Mar;3(3):332-339
65. Maron D, Fazio S, Linton M. Current Perspectives on Statins. *Circulation.* 2000; 101:207-21
66. Waters D. Safety of High Dose Atorvastatin Therapy. *Am J Cardiol* 2005;96(suppl): 69F-75F

67. Gómez Gedrique JA, Del Castillo Sáiz A. Evaluación Farmacoeconómica de Atorvastatina. *Rev Esp Econ Salud* 2003;2(6):294-303
68. Newman C, Palmer G, Silvershatz H, et al. Safety of atorvastatin derived from analysis of 44 completed Trials in 9,416 patients. *Am J Cardiol* 2003;92:670-76
69. Furgberg CD, Pitt B. Withdrawal of cerivastatin from the world market. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001; 2: 205-207
70. Newman C, Tsai J, Szarek M, et al. Comparative safety of Atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from Analysis of 49 completed Trials in 14,236 patients. *Am J Cardiol* 2006;97:61-67

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN" ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO ALEATORIZADO DE LA ADMINISTRACIÓN DE UNA DOSIS DE CARGA DE ATORVASTATINA CONTRA TRATAMIENTO CONVENCIONAL SOLO ANTES DE ANGIOPLASTIA PRIMARIA SOBRE PRESENTACIÓN DE " NO REFLOW" EN PACIENTES CON INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL ST"

El suscrito _____(paciente o usuario, o en su caso familiar, tutor o representante legal)_____, en pleno uso de mis facultades y en el ejercicio de mi capacidad legal, DECLARO lo siguiente:

- Expreso mi LIBRE voluntad para ingresar al Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, a efecto de recibir la atención médica requerida sometiéndome con este objeto al cumplimiento de la normativa establecida en la Ley del Seguro Social y sus Reglamentos.
- Que me ha sido proporcionada la información completa sobre mi enfermedad y estado actual con Diagnóstico de Infarto agudo del miocardio, la cual fue realizada en forma amplia, precisa y suficiente en lenguaje CLARO y SENCILLO haciéndome saber que recibiré tratamiento con terapia de reperfusión consistente en angioplastia primaria con el fin de disminuir el tamaño del infarto y permeabilizar la arteria responsable del infarto y que puedo requerir del uso de catéteres arteriales para el monitoreo de la presión arterial o balón de contrapulsación intraaórtica, colocación de catéteres venosos periféricos y centrales, uso de marcapaso temporal y/o definitivo y acepto las probables complicaciones inherentes a estos procedimientos con pronóstico reservado de acuerdo a evolución del padecimiento y a la respuesta a la terapia establecida, con riesgos de sangrado, eventos vasculares cerebrales, infecciones, perforaciones, infarto o reinfarto e incluso fallecimiento.
- ACEPTO además que aunada a la realización de los procedimientos previamente mencionados, estoy dispuesto a participar en el protocolo de investigación "ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO ALEATORIZADO DE LA ADMINISTRACIÓN DE UNA DOSIS DE CARGA DE ATORVASTATINA CONTRA TRATAMIENTO CONVENCIONAL SOLO ANTES DE ANGIOPLASTIA PRIMARIA SOBRE PRESENTACIÓN DE " NO REFLOW" EN PACIENTES CON INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL ST"
- Me ha sido explicado que la atorvastatina es un medicamento seguro, útil y eficaz para reducir los niveles de grasas en la sangre y que disminuye el riesgo de complicaciones de acuerdo a lo demostrado por varios estudios y que su utilización antes de cateterismo ha disminuido el riesgo de infarto durante el procedimiento, De tal manera que la intención de este estudio será probar 2 tipos de tratamiento distintos que serán elegido al azar y que podría serme aplicado de decidir participar. El primero de ellos consiste en recibir 80 mg de atorvastatina y el tratamiento habitual del infarto . El segundo de ellos consiste en solo recibir el tratamiento habitual del infarto sin la dosis de 80mg de atorvastatina extra. La intención final será demostrar si existe diferencia entre ambos tratamientos y menor riesgo de complicaciones posteriores a la apertura de la arteria responsable del infarto como arritmias, angina de pecho, reinfarto, falla cardiaca o muerte.

De comprobarse lo anterior podría traer beneficio claro a muchos pacientes y constituir una nueva estrategia de tratamiento.

- En caso de decidir participar de manera libre y sin presiones, debo saber que durante el cateterismo se me tomaran muestras de sangre para análisis de laboratorio y que se me realizarán estudios de electrocardiograma, laboratorio, ecocardiograma y de medicina nuclear adicionales para definir el resultado del tratamiento que he recibido.
- Se me informa que habré de continuar desde el día posterior al primer día del infarto y después de la angioplastia primaria con una dosis de 40 mg de atorvastatina diaria hasta por 30 días durante el cual se evaluará el riesgo de complicaciones posteriores al infarto.

- También he sido INFORMADO que la Atorvastatina (medicamento que se utilizará en el estudio) además de otros que estaré tomando como parte de mi tratamiento, puede producir EFECTOS SECUNDARIOS Y REACCIONES ADVERSAS que no necesariamente se presentan en todos los pacientes y que pueden incluir desde síntomas leves como dolor de cabeza , náusea ,diarrea, urticaria, dolores musculares y de articulaciones así como afectación muscular grave en casos muy raros y alteración de pruebas de función del hígado y riñon en menos del 1 % de los casos.
- He sido advertido de que el uso de medicamentos como ciclosporina, claritromicina, eritromicina, itraconazol bezafibrato y medicamentos para el tratamiento del VIH pueden aumentar el efecto adverso de la atorvastatina.
- Si decido participar ACEPTO llenar también un formato donde indicaré la posible aparición de efectos secundarios e informaré de los mismos durante las visitas médicas que me sean programadas o durante las llamadas telefónicas que me sean realizadas para evaluar mi apego al tratamiento.
- RECONOZCO que de decidir participar evaluaré de manera objetiva el RIESGO- CONTRA BENEFICIO y que puedo retirarme del estudio en cualquier momento que lo desee sin recibir ninguna sanción o que esto afecte mi tratamiento.
- Se me ha garantizado que identidad y resultados serán guardados en forma confidencial y que no será divulgada o publicada información alguna derivada del estudio o de mi padecimiento salvo con mi consentimiento expreso por escrito.
- ACEPTO que no recibiré ningún pago o beneficio extra que el de la propia atención médica de mi enfermedad.
- INFORMO que he podido externar todas mis dudas de la participación en este estudio y que estoy enteramente satisfecho y entiendo todos los riesgos y alternativas de la posible solución a mi enfermedad actual reconociendo el riesgo elevado de complicaciones por el solo hecho de padecerla.
- Otorgo mi CONSENTIMIENTO, LIBRE, ESPONTÁNEO Y SIN PRESIÓN para que se realicen los procedimientos necesarios para el restablecimiento de mi salud en este hospital. ACEPTO Y AUTORIZO que se me atiendan los problemas y condiciones de emergencia que pudieran presentarse teniendo en cualquier momento la LIBERTAD de rechazar la participación en el proyecto y de rehusar el tratamiento por así convenir a mis intereses liberando al tomar esta determinación de cualquier tipo de responsabilidad médico- legal a las autoridades y personal respectivo de este hospital e investigadores responsables de este estudio.
- Se me ha indicado que de aceptar participar podré estar en contacto con los investigadores principales del estudio para externar cualquier duda o inquietud sobre la participación en el proyecto.

México Distrito Federal a ____ de ____ 20 ____.

Nombre y firma del paciente _____ Nombre y firma testigo _____

Nombre y firma del testigo _____ Nombre y firma médico tratante _____

INVESTIGADORES PRINCIPALES

Dra. Gabriela Borrayo Sánchez

Jefe de División de Cardiología. Hospital de Cardiología CMN SXXI IMSS.

Tel Oficina 56276900. Email: gborrayos@yahoo.com.mx Dra. Rosalba Carolina García Méndez.

Médico Adscrito Hospital de Cardiología CMN SXXI IMSS

Tel Oficina 56276900 Extensión 22018. Email: carolgmex@yahoo.com.mx Cel. 0445554070292

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES



6. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

	E 2009	FEB 2009	M 2009	A 2009	M 2009	J 2009	J 2009	AG 2009	S 2009	OC 2009	N 2009	D 2009	E 2010	FEB 2010	M 2010	A 2010	M 2010	J 2010	J 2010	AG 2010	S 2010	OC 2010	N 2010	DIC 2010	
<i>Corrección Protocolo</i>	■	■	■	■	■	■	■																		
<i>Búsqueda de financiamiento</i>	■	■	■	■	■	■	■	■																	
<i>Estandarización procedimientos</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■																
<i>Recrutamiento de participantes</i>													■	■	■	■	■	■	■	■	■				
<i>Análisis de resultados</i>													■	■	■	■	■	■	■	■	■	■			
<i>Presentación de resultados/ Publicación</i>																								■	

Glosario

- **CK:** creatinfosfoquinasa total
- **CKMB:** creatinfosfoquinasa fracción MB
- **Myo:** Mioglobina
- **PCR-us; hsCRP:** proteína C reactiva ultrasensible
- **IL-6:** interleucina 6
- **MACE:** punto combinado de eventos cardiovasculares mayores a 30 días
- **SPECT:** Single Photon Emission Computed Tomography
- **Tc-99m :** tecnecio 99 metestable.
- **TIMI score:**
 - **TIMI 0** Ausencia de flujo anterógrado posterior al sitio de oclusión.
 - **TIMI 1** El contraste atraviesa el área de oclusión sin llegar a opacificar completamente el lecho coronario distal a la obstrucción en 3 ciclos cardiacos.
 - **TIMI 2** El contraste atraviesa la obstrucción y opacifica el sitio distal a esta, con velocidad de entrada del contraste más lenta, después de más de 3 ciclos cardiacos y comparativo con vasos ipsilaterales.
 - **TIMI 3** El flujo anterógrado distal a la obstrucción presenta la misma velocidad que el flujo anterógrado proximal con lavado del medio de contraste tan rápido como del lecho no afectado del mismo vaso o de una arteria opuesta.
- **Blush 0:** Ausencia de opacificación miocárdica o «tinción persistente», indicativa de salida del contraste al espacio extravascular.
- **Blush 1:** Opacificación miocárdica mínima.
- **Blush 2:** Opacificación miocárdica moderada, de menor intensidad que en área de referencia suplida por arteria no causante (ipsilateral o contralateral).
- **Blush 3:** Opacificación miocárdica «normal», similar a la de área de referencia.
- **AMP:** monofosfato de adenosina
- **NFKB:** factor nuclear kappa beta
- **PTEN:** tensinfosfatasa
- **P1,3 K:** fosfatidil inositol 3 kinasa
- **eNOS:** sintasa endotelial de óxido nítrico

- Tx convencional :
- Terapia antiplaquetaria coadyuvante:
 - ❖ Aspirina: Dosis de carga de 300 mg via oral seguido de dosis de mantenimiento de 150 mg al día
 - ❖ Clopidogrel: Al menos 300 mg dosis de carga preferentemente 600 mg via oral, seguida de dosis de mantenimiento 75 mg/ día.
 - ❖ Abciximab : Bolo i.v. de 0,25 mg/kg seguido de infusión de 0,125 µg/kg/min (máximo, 10 µg/min durante 12 h)
- Terapia antitrombínica adyuvante:
 - ❖ Heparina no fraccionada: 700-100 U/kg sin administración esperada de Inhibidores de glucoproteínas IIb/ IIIa, ó 50-60 U/kg con administración concomitante de Inhibidores de glucoproteínas IIb/ IIIa
 - ❖ Enoxaparina Bolo IV 0.5 mg/kg
- Terapia con estatinas Coadyuvante
 - ❖ No se considera la administración de dosis de carga de estatinas previo a angioplastia.
 - ❖ Se continuó dosis de mantenimiento de 40 mg al día a todos los pacientes independientemente del grupo de aleatorización y/ o valores de colesterol hasta el día 30 de seguimiento.

Hoja de recolección de datos

C

NOMBRE: _____ AFILIACIÓN _____ NÚMERO _____ FECHA ING: _____

1. SEXO : FEMENINO() MASCULINO: () 2. EDAD: _____ TELÉFONO: _____

B. FACTORES DE RIESGO:

C. HISTORIA CARDIOVASCULAR :

	SI	NO	SI	NO	ANT	INF	LAT
a) DM ()	()	()	a)IM PREVIO ()	()	()	()	()
b) HAS ()	()	()	b) ANGOR ()	()	ESTABLE ()	INESTABLE()	()
c) DLP ()	()	()	c)RVM ()	()	()	()	()
d) TABAQ ()	()	()	D)ACTP PREV ()	()	()	()	()

C. SÍNTOMAS SI NO ≤ 20 min ≥20 min ≤48 hrs ≥48hrs C/ neuroveg

ANGINA () () () () () () ()

DISNEA () () () CFI () CFII () CFIII () CFIV ()

D. SIGNOS: TA: ___/___ FC: _____ FR _____ KILLIP Y KIMBAL AL INGRESO _____

E. LOCALIZACIÓN DE INFARTO: ANT () INFERIOR () LAT () VD ()

F. DESNIVEL DEL ST EN MM:

Ingreso:(mm) II/ II/ AVF: ___/___ I/ AVL: ___/___ VI/ V2/ V3: ___/___ V4/V5/V6: ___/___/___

V7/V8: ___/___ V3R/ V4R: ___/___

Postreperf (mm)II/ II/ AVF: ___/___ I/ AVL: ___/___ VI/ V2/ V3: ___/___ V4/V5/V6: ___/___/___

V7/V8: ___/___ V3R/ V4R: ___/___

G .TIEMPO DE EVOL de IAM _____TIEMPO HACIA ACTP PRIMARIA_____

TRATAMIENTO A ()

TRATAMIENTO B ()

H. ECOCARDIOGRAMA AL INGRESO: FECHA :_____

VI: DDVI:____DSVI:____ SIV:____ PP:____ FEVI %:TEICH____SIMPSON:_____

FAC:___ VSF:_____

MOVILIDAD DEL VI:

0: normal o hiperquinesia 1: hipoquinesia 2: hipoquinesia severa

3: aquinesia 4: disquinesia

SEGMENTOS:

SEPTUM BASAL ANTERIOR () MEDIO SEPTAL () BASAL SEPTUM ()

SEPTUM MEDIO ANTERIOR () APICAL SEPTAL ()

BASAL POSTERIOR () APICAL ANTERIOR ()

MEDIO POSTERIOR () MEDIO ANTERIOR ()

APICAL LATERAL () BASAL ANTERIOR ()

MEDIO LATERAL () BASAL INFERIOR ()

BASAL LATERAL () MEDIO INFERIOR ()

APICAL INFERIOR ()

I. RADIOGRAFÍA DE TÓRAX:

SI NO

a) CMG () ()

b) HVCP () () GRADO____

c) EDEMA PULM () ()

J. LABORATORIO:

INGRESO:

Gluc___ Urea____Creat____CPK____CKMB____TNI____MIOG_____.

Leucos_____ Plaquetas_____ TP_____TTP_____

AST_____ ALT_____

8HRS:

Gluc___ Urea___ Creat___ CPK___ CKMB___ TNI___ MIOG_____.

Leucos_____ Plaquetas_____ TP_____ TTP_____

AST_____ ALT_____

72hrs

Gluc___ Urea___ Creat___ CPK___ CKMB___ TNI___ MIOG_____.

Leucos_____ Plaquetas_____ TP_____ TTP_____

AST_____ ALT_____

K. CORONARIOGRAFÍA:

ARTERIA RESPONSABLE DEL INFARTO/% LESIÓN

DA() CX() CD()

NUMERO DE VASOS ENFERMOS:_____

LESIONES CORONARIAS EN PORCENTAJE%

DA() 1DX() 2DX() CX() 1ªMO() PL() CD() DP()

FLUJO EPICARDICO POR TIMI

ANTES ANGIOPLASTÍA_____ POST ANGIOPLASTÍA_____

PRESENCIA DE TROMBO GRANDE ANTES ANGIOPLASTIA SI () NO ()

LONGITUD DE LA LESIÓN DEL VASO CULPABLE () < 13.5 MM () >

BLUSH MIOCÁRDICO_____ NO REFLUJO SI() NO ()

STENT SI () NO () MEDICADO () NO MEDICADO ()

L. Tc 99m MIBI Gated- SPECT(Postreperusión):

M. ECOCARDIOGRAMA A LOS 30 DÍAS:

VI: DDVI: ___ DSVI: ___ SIV: ___ PP: ___ FEVI %: TEICH ___ SIMPSON: ___

FAC: ___ VSF: ___

MOVILIDAD DEL VI:

0: normal o hiperquinesia 1: hipoquinesia 2: hipoquinesia severa

3: aquinesia 4: disquinesia

SEGMENTOS:

SEPTUM BASAL ANTERIOR () MEDIO SEPTAL () BASAL SEPTUM ()

SEPTUM MEDIO ANTERIOR () APICAL SEPTAL ()

BASAL POSTERIOR () APICAL ANTERIOR ()

MEDIO POSTERIOR () MEDIO ANTERIOR ()

APICAL LATERAL () BASAL ANTERIOR ()

MEDIO LATERAL () BASAL INFERIOR ()

BASAL LATERAL () MEDIO INFERIOR ()

APICAL INFERIOR ()

N. Tc 99m MIBI Gated- SPECT(30 DÍAS):
