



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE PUEBLA
FACULTAD DE MEDICINA**

**“MEDIADORES LIPÍDICOS RESOLUTIVOS ESPECIALIZADOS
SUBSECUENTES A UN INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO: UTILIDAD
PRONÓSTICA PARA EL DESARROLLO DE COMPLICACIONES A CORTO
PLAZO Y RECUPERACIÓN DE LA FUNCIÓN VENTRICULAR EN PACIENTES
ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO
CHÁVEZ DE LA CIUDAD DE MÉXICO EN EL PERIODO DE ENERO 2017 A
ABRIL 2018”**

TESIS PROFESIONAL

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MÉDICO CIRUJANO Y PARTERO**

**PRESENTA
SAHE YADARI MARIN TORREBLANCA**

**DIRECTORES
RAFAEL BOJALIL PARRA
SERGIO SORIANO ALONSO
REVISORA: MASS. IRMA ORTEGA SANCHEZ**

AGOSTO, 2018

ÍNDICE

	PÁGINA
1. RESUMEN	3-5
2. INTRODUCCIÓN	6-7
3. ANTECEDENTES	8-19
3.1. ANTECEDENTES GENERALES	8-11
3.2. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS	12-19
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
5. OBJETIVOS	21
5.1. OBJETIVO GENERAL	21
5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
6. MATERIAL Y MÉTODOS	22-24
7. RESULTADOS	25-31
8. DISCUSIÓN	32-35
9. CONCLUSIONES	36
10. BIBLIOGRAFÍA	37-42

1.- RESUMEN

Objetivo:

Correlacionar los niveles de Mediadores Lipídicos Resolutivos (MLR), citocinas y quimiocinas en el suero de pacientes con IAM con la recuperación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) a 6 meses posteriores al evento.

Material y métodos:

La investigación se realizó en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez de la Ciudad de México en el departamento de Inmunología y la Unidad de Cuidados Coronarios.

Se realizó un trabajo observacional, transversal en primera fase y longitudinal y prospectivo en segunda fase, para correlacionar la variación en el tiempo y los niveles de MLR en el suero de pacientes con IAM con la recuperación de la FEVI a 6 meses posteriores al evento.

Se formó la población en estudio en función de los criterios de selección y luego se captaron los datos de las variables de interés.

Se obtuvieron un total de 42 pacientes, de los cuales se excluyeron 17 al no aceptar participar, al fallecer y al diagnosticarse con sepsis, quedaron 25 pacientes y de ellos 13 no cumplían su cita a 6 meses o no acudieron, finalmente obteniendo 12 pacientes.

Se revisaron las historias clínicas durante el periodo de estudio para corroborar diagnóstico de IAM y buscar antecedentes de importancia de los pacientes.

Se utilizaron muestras de almacenadas a -70° C, siguiendo las especificaciones del proveedor para:

Determinación en suero de Lipoxina A4 (Cayman) por Elisa con rango de ensayo de 8.2-5,000 pg/ml y sensibilidad de 52.4 pg/ml.

Determinación en suero de Resolvina E1 (MyBiosource) por Elisa con rango de ensayo de 0.156 ng/ml-10 ng/ml y sensibilidad de 0.078 ng/ml.

Determinación en suero de Resolvina D1 por Elisa (Cayman) por Elisa con rango de ensayo de 3.3-2,000 pg/ml y sensibilidad 15 pg/ml.

Determinación en suero de citocinas y quimiocinas. Inmunoensayo múltiple por tecnología Luminex (Affymetrix).

Los criterios de inclusión fueron:

Pacientes con diagnóstico de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAM-CEST), con una evolución al ingreso de máximo 12h.

Candidatos a intervencionismo percutáneo coronario primario.

Mayores de 18 años hasta 75 años.

Sexo masculino.

Sin antecedentes de eventos coronarios agudos previos.

Los criterios de exclusión fueron:

Diagnóstico final sea síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SICA-SEST).

Disfunción renal avanzada (<30 ml/min de depuración de creatinina).

Inestabilidad hemodinámica (Killip-Kimbal III ó IV).

Historia de infarto del miocardio o revascularización previos.

Historia de evento vascular cerebral previo.

Enfermedad crítica de la arteria coronaria principal izquierda.

Enfermedad coronaria trivascular que pueda requerir revascularización quirúrgica.

Malignidad.

Enfermedades inflamatorias.

Que no acepten participar en el estudio.

Resultados:

En el presente estudio, nosotros encontramos que las concentraciones en suero de Resolvina D1 y sICAM-1 al ingreso, predicen el deterioro a los 6 meses en pacientes con IAMCEST.

CONCLUSIONES:

Las concentraciones de RvD1 e sICAM-1 al ingreso en la unidad de cuidados coronarios en hombres con primer Infarto Agudo de Miocardio con elevación del segmento ST menor a 12 horas, que se sometieron al tratamiento óptimo como la Intervención Coronaria Percutánea predice el comportamiento de la Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo a 6 meses.

2.- INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en todo el mundo. Las causas de muerte en gran proporción son provocadas por infartos agudos de miocardio (IAM). En 2015 México alcanzó la mayor mortalidad por infarto entre los países de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE) llegando al 27% (siendo 8% el promedio de mortalidad más alto), mientras que el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) informó que en México ocurre una muerte cada 4.3 minutos ocasionada por cardiopatía isquémica con prevalencia en adultos mayores a 45 años (1).

El infarto agudo de miocardio con o sin elevación del segmento ST (IAMCEST o IAMSEST) es una urgencia cardíaca, con gran potencial de morbilidad y mortalidad. Son múltiples las causas que pueden originar obstrucción del flujo arterial coronario, pero la más frecuente es la formación de un trombo por de una placa de ateroma. Por tanto, los factores de riesgo para presentar un IAM son aquellos que favorecen el desarrollo de la enfermedad ateromatosa y sus complicaciones.

En todo este proceso, la inflamación presenta gran importancia al ser la pieza clave para desencadenar un infarto, ya que es una respuesta de protección autolimitada contra la invasión de microbios o lesiones tisulares y debe encontrarse regulada de manera oportuna para restaurar la homeostasis. El resultado ideal de la inflamación es el proceso resolutivo, donde participan los mediadores lipídicos resolutivos (MLR), quienes juegan un rol en distintas fases de la inflamación (2).

El pronóstico para los pacientes que sobreviven a un ataque cardíaco depende en gran medida del tamaño de la lesión y la disminución asociada en la función del corazón. Hasta el día de hoy la disfunción del ventrículo izquierdo (VI), después de un IAM continúa siendo un predictor importante de morbi-mortalidad, ya que identificará a un paciente con mayor riesgo de paro cardíaco repentino y muerte.

Al menos 50% de los pacientes que sufren un IAM no demuestran mejoría en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) durante meses posteriores a un IAM a pesar de un tratamiento óptimo, por tanto es importante determinar qué pacientes presentan una FEVI disminuida ya que nos hablaría de un remodelado adverso y con el paso de tiempo una Insuficiencia Cardíaca (IC) (3)(4).

3.- ANTECEDENTES

3.1 ANTECEDENTES GENERALES

Las principales clasificaciones del IAM se determinan a partir de la clínica o la presentación en el electrocardiograma, originándose cinco clasificaciones clínicas: 1) IAM originado por aterotrombosis coronaria, 2) IAM secundario al desequilibrio entre la relación aporte/consumo de oxígeno al miocardio, 3) IAM que resulta en muerte súbita cuando no se dispone de las determinaciones de biomarcadores o confirmación por electrocardiograma, 4) IAM que a su vez se clasifica en 4a) Infarto relacionado con una intervención coronaria percutánea (ICP) y 4b) infarto relacionado con la trombosis de un stent coronario, 5) Infarto relacionado a una cirugía de revascularización.

La clasificación por electrocardiograma es útil para el manejo inicial del paciente y solo se divide respecto a la presencia o ausencia de elevación del ST (correspondiente a la repolarización ventricular) (5). Por tanto, el diagnóstico se basa principalmente en 3 aspectos: clínico, electrocardiográfico y por biomarcadores. El diagnóstico clínico es representado por la forma dolorosa típica en región torácica que puede irradiarse a cuello, mandíbula, hombros, brazos (con otras localizaciones como epigastrio o interescapular) asociado a disnea, sudoración, frialdad, pérdida del estado de alerta, náuseas y vómitos, con duración de 20 minutos o más y que se presenta tanto en ejercicio como en reposo y que no se modifica con movimientos musculares, respiratorios o posturales; de 30-60% de los casos presentan pródromos días o semanas antes.

El diagnóstico electrocardiográfico permite localizar la zona de infarto con ayuda de 12 derivaciones, identificando el IAM Con Elevación del segmento ST (IAMCEST) con supradesnivel del segmento ST mayor a 1 mm o más de 2 derivaciones contiguas, o en su defecto un infradesnivel del segmento ST observado en el registro electrocardiográfico.

El Infarto Agudo de Miocardio Sin Elevación del segmento ST (IAMSEST) se determina con presencia de una depresión del segmento ST mayor a 0.5 mm y/o inversión de la onda T en dos derivaciones contiguas con onda R prominente; debemos recordar que un electrocardiograma normal no excluye una posibilidad de un IAM ante un cuadro clínico característico. Por último, el diagnóstico por biomarcadores séricos permite inferir el daño al miocardio por el incremento en las concentraciones de creatinina cinasa isoforma MB (CPK-MB) y Troponinas T e I, la determinación cuantitativa (específicamente la Troponina T) es un indicador muy sensible y específico de necrosis celular. La CPK-MB es la siguiente más utilizada aunque no es sensible a infartos de miocardio pequeños (6)(7).

Los IAM ocurren cuando la circulación coronaria es obstruida repentinamente de forma total o parcial o por la oclusión de una arteria lo que ocasiona una falta en el suministro de sangre hacia los tejidos, provocando necrosis de los miocitos al momento de la contracción cardíaca, debido a la falta de flujo sanguíneo; si esto se mantiene, ocasionará muerte del tejido cardíaco. Casi todos los IAM son resultado de la disfunción de las células endoteliales por factores como hiperlipidemia, hipertensión arterial, tabaquismo, obesidad y diabetes mellitus que se relacionan con daño e inflamación de la íntima, facilitando la penetración de lipoproteínas de baja densidad (LDL) al espacio subendotelial, donde serán oxidadas e iniciarán una reacción inflamatoria en cadena, facilitando el reclutamiento de linfocitos y monocitos. La acumulación de LDL oxidadas estimularán a células endoteliales para producir factores pro-inflamatorios, lo que inducirá la activación del factor nuclear de transcripción κB (NF κB) generando la producción de moléculas de adhesión (selectinas, integrinas, Moléculas de adhesión intercelular (ICAM), entre otras), estas se unirán a los ligandos de superficie de los leucocitos y estimularán la marginación de los monocitos circulantes a la superficie endotelial donde se adhieren (homing), por otra parte las LDL oxidadas al activar al NF κB estimulan la proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1) y al factor estimulante de colonias de macrófagos (MCSF).

Los macrófagos y linfocitos activados liberan enzimas hidrolíticas, citocinas (Interleucinas (IL-1, IL-2 e IL-6)), quimiocinas y factores de crecimiento que favorecen el engrosamiento de la lesión vascular, dicho engrosamiento se verá acelerado por la síntesis de los componentes de la matriz extracelular y esta acumulación llegará a un nivel en donde su efecto citotóxico sobrepasará la capacidad de almacenamiento y provocará la muerte celular, zonas de necrosis celular y depósitos lipídicos. Cuando los macrófagos fagocitan las LDL oxidadas de la pared vascular, se transforman en células espumosas por el incremento de su contenido lipídico, las células espumosas activan a células musculares lisas de la capa media y estas a su vez migran hacia la íntima, donde serán las responsables del engrosamiento de la capa íntima reduciendo el lumen arterial (8).

En este complicado proceso, la inflamación es una pieza clave en la fisiopatología, ya que, al no resolverse la inflamación aguda (respuesta típica a un daño local en tejidos o en órganos), esta se volverá crónica y localizada. El objetivo del proceso inflamatorio es la localización, aislamiento y delimitación del foco para evitar la propagación de mediadores inflamatorios y la eliminación del agente que desencadena la inflamación y por último, la restauración del tejido dañado. El proceso inflamatorio deriva de un conjunto de interacciones entre diversas células y moléculas, funcionando a partir de la emisión y reconocimiento de señales.

Las proteínas de fase aguda de la inflamación, como la proteína C reactiva tienen efectos sobre el endotelio vascular, favoreciendo la producción de citocinas y factores pro-trombóticos permitiendo que la estabilidad y reproducibilidad en su concentración plasmática sirvan como un marcador específico de inflamación (9)(10).

Hace más de 70 años, los patólogos cardíacos observaron que el infarto del miocardio desencadena una intensa reacción inflamatoria, caracterizada por la infiltración de leucocitos. En las siguientes décadas, el reconocimiento de las características perjudiciales de los leucocitos y su asociación con los cardiomiocitos

en la zona del borde viable de un infarto sugirió que las subpoblaciones celulares pueden adherirse a cardiomiocitos viables y ejercer efectos citotóxicos extendiendo la lesión isquémica. En las décadas de 1980 y 1990, los estudios experimentales demostraron que la inflamación mediada por leucocitos en el infarto de miocardio reperfundido reducía notablemente el tamaño del infarto y, por tanto, evitaba la extensión de la lesión isquémica por cardiomiocitos. Los enfoques dirigidos a las moléculas implicadas en la activación, adhesión y extravasación de leucocitos (integrinas, selectinas y componentes de la cascada del complemento) tuvieron éxito en estudios con animales para atenuar la lesión isquémica, conduciendo a un considerable entusiasmo por el uso potencial en humanos. Desafortunadamente a pesar de los datos prometedores en animales, la proyección del tratamiento centrado en leucocitos en terapia para humanos con infarto de miocardio no tuvo éxito, y varios enfoques anti-inflamatorios no lograron reducir el tamaño del infarto en las investigaciones clínicas. (11)

3.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

El origen del estudio de la resolución de la inflamación se remonta al siglo XI en el Canon de Medicina, ya que la resolución promueve la desaparición de la inflamación. La ruptura de barreras, el trauma y la invasión microbiana crean la necesidad del huésped de neutralizar invasores, despejar el sitio, remodelar y regenerar el tejido; durante la respuesta inflamatoria los mediadores lipídicos como los eicosanoides (prostaglandinas (PG) y los leucotrienos (LT)) y los nuevos mediadores, derivados del ácido araquidónico, eicosapentaico y docosahexanoico (los cuales se biosintetizan por vías enzimáticas) desempeñan papeles fundamentales a favor de la resolución de la misma (11).

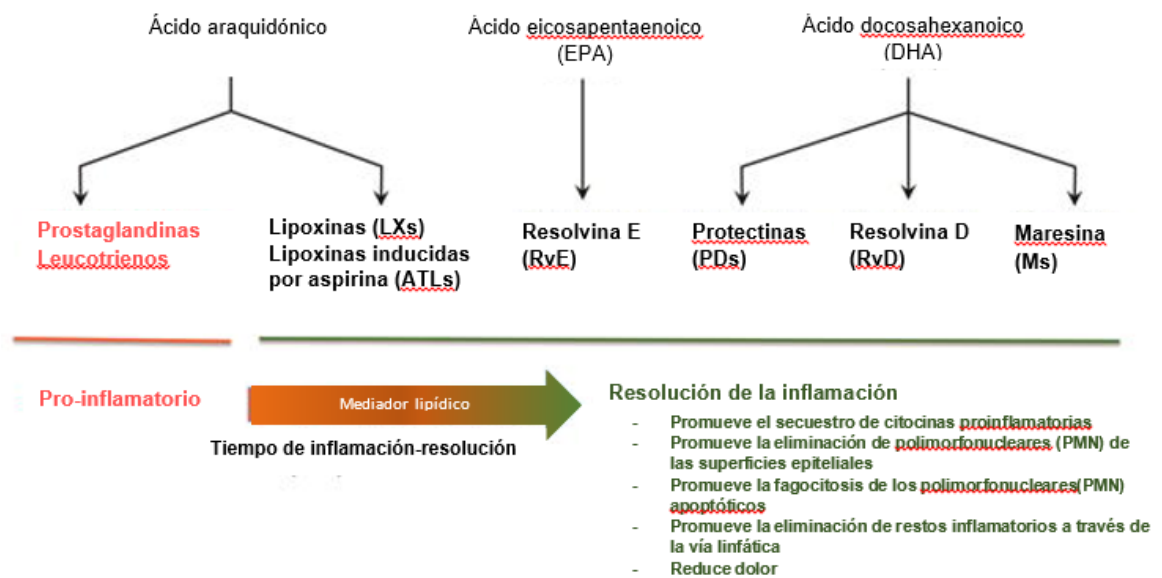


Figura 1. Familia de mediadores lipídicos resolutivos (MLR) biosintetizados a partir de ácidos grasos poliinsaturados.

(Figura tomada y modificada de Serhan, Dalli, Colas, Winkler & Chiang, 2015)

(12)

Cada MLR posee potentes acciones pro-resolutivas que incluyen la limitación o el cese de la infiltración de neutrófilos, contra regulación de quimiocinas y citocinas, reducción del dolor y la estimulación de acciones mediadas por

macrófagos como, la fagocitosis de los polimorfo nucleares (PMN) apoptóticos y el aclaramiento de bacterias y residuos (13).

Los omega 3 han sido populares desde hace tiempo por ser importantes para mantener la función y estabilidad de los órganos y ayudar a reducir la incidencia de infecciones e inflamación. El ensayo clínico GISSI-Prevenzione que evalúa los beneficios de la aspirina con y sin la administración de suplementos de omega 3 en pacientes en recuperación de un infarto de miocardio, reveló una disminución significativa de la mortalidad en el grupo que toma este suplemento; otras evaluaciones han confirmado la importancia de los omega 3 en la reducción de la enfermedad cardiovascular y la inflamación que se le asocia. Al estudiar respuestas inflamatorias agudas auto limitadas con exudados inflamatorios de ratones in vivo, en este estudio se pudo observar que durante las respuestas auto limitadas en modelos sistémicos, el procedimiento dió lugar a una resolución activa donde las resolvinas y otros MLR participaron para lograr un estado de resolución y función tisular (14)(15).

Se han demostrado los efectos benéficos de las lipoxinas y de la 15-epi-LX en diversos modelos experimentales de inflamación y en enfermedades como glomerulonefritis, lesión isquémica, fibrosis quística, periodontitis, pleuritis aguda, asma, colitis, hiperalgesia, en modelos de inflamación cutánea e infección microbiana en roedores. De hecho la capacidad de las lipoxinas para disminuir la conglomeración de neutrófilos también se corroboró en un estudio al administrar un análogo de 15-epi-LX por vía intravenosa a ratones knockout BLT1 que presentan neutrófilos elevados a nivel pulmonar posterior a una perfusión de miembros superiores (14).

Recientemente se identificó un desequilibrio entre MLR y leucotrienos como una característica clave de la aterosclerosis avanzada en placas humanas y murinas, al demostrar que en regiones de placas ateroscleróticas humanas caracterizadas por grandes núcleos necróticos y finas cápsulas fibrosas tenían niveles bajos de

RvD1, por el contrario las regiones de la placa que contienen menos necrosis y tapones fibrosos más gruesos demostraron niveles altos de RvD1.(16)

Dependiendo del sitio, extensión del infarto y la gravedad de las alteraciones, en modelos experimentales de infarto de miocardio se ha observado: hipertrofia de cardiomiocitos y alteraciones fibróticas e inflamatorias en segmentos no infartados. La remodelación adversa después del infarto se ha asociado a la pérdida de miocardio funcional, ya que después de un IAM se produce una sobrecarga del miocardio no infartado que conduce a hipertrofia y fibrosis, y también a la contención defectuosa y regulación negativa alterada de las cascadas inflamatorias y fibrogénicas. Este concepto está respaldado por una amplia evidencia experimental que demuestra la expansión de los procesos inflamatorios y frágiles tras la interrupción de las vías inhibitorias clave. (12)

La reparación cardíaca posterior a un infarto de miocardio es el resultado de una compleja serie de eventos orquestados y complejos, iniciados por una intensa inflamación e infiltración de células inmunitarias (fase inflamatoria) que sirven para eliminar células dañadas y tejido de matriz extracelular, a esto, le sigue una fase de reparación con resolución de la inflamación, la proliferación de (mio) fibroblastos, la formación de cicatriz y la neovascularización en días subsecuentes . La activación inflamatoria temprana es un evento necesario para la transición a programas posteriores de reparación y proliferación. La contención y la resolución apropiada y oportuna de la inflamación son otros factores determinantes de la calidad de la cicatrización de heridas; es necesario lograr un equilibrio fisiológico adecuado entre estas 2 fases para una reparación óptima. Una fase inflamatoria que es desproporcionadamente prolongada, de magnitud excesiva o suprimida ineficientemente puede provocar daño tisular y cicatrización inadecuada, pérdida de células y disfunción contráctil, promoviendo así la expansión del infarto, la remodelación adversa y la dilatación de la cámara (17).

Los MLR tal vez no puedan salvar una cantidad significativa de cardiomiocitos en los infartos reperfundidos, pero pueden proteger del ensanchamiento de la cámara y la remodelación adversa. En modelos animales, la pérdida de señalización de IL-1 o MCP-1 atenúa significativamente la dilatación de la cámara sin reducir el tamaño del infarto. La remodelación adversa inducida por la inflamación del corazón infartado puede deberse a la activación de las metaloproteinasas de la matriz y su subsecuente pérdida, lo que reduce la resistencia a la tracción del infarto, el deslizamiento de los cardiomiocitos y la pérdida de señales homeostáticas esenciales derivadas de la matriz que pueden apoyar la función y supervivencia de los cardiomiocitos. Después de un infarto agudo, los pacientes tienen respuestas muy diferentes que pueden ser, hasta cierto punto, independientes del tamaño del infarto. Algunos pacientes presentan marcada dilatación de la cámara y progresión rápida a la disfunción sistólica y la insuficiencia cardíaca, mientras que otros desarrollan una fibrosis predominante asociada con la disfunción diastólica. La subpoblación de pacientes con remodelación más extensa puede tener respuestas inflamatorias miocárdicas prolongadas o exageradas, posiblemente debido a defectos en la regulación negativa de la reacción inflamatoria. Estos individuos pueden ser excelentes candidatos para la implementación tardía de estrategias anti_inflamatorias dirigidas para proteger del desarrollo de una remodelación adversa (18).

Se ha demostrado que una miosina autoinmune cardíaca y las troponinas, están asociadas a un resultado adverso a un IAM. Los ratones pre-inmunizados con troponina I murina cardíaca, mostraron mayor tamaño en la zona del infarto, fibrosis y mayor inflamación, por tanto mayor disfunción cardíaca después de un IAM (19).

En el estudio de Dona et al se demostró que la RvE1 bloqueó la activación de plaquetas, y sugiere que la acción de la RvE1 hacia las plaquetas es específica, apuntado a un rol de RvE1/plaquetas para promover la resolución de la inflamación y cicatrización (20). Esto es relevante debido a la capacidad de la RvE1 de bloquear específicamente la agregación plaquetaria porque junto con el ácido

eicosahepentaenoico (EPA) ayudarán a reducir la incidencia de eventos cardiovasculares en el humano.

Existen diversas complicaciones posteriores a un IAM, clasificadas en mecánicas, trastornos de conducción y cardiovasculares. Las complicaciones mecánicas son las menos frecuentes pero las más letales, entre ellas se encuentran, la Insuficiencia Mitral Aguda con una mortalidad de 70-90% con tratamiento médico y del 50% con tratamiento quirúrgico), se presenta en las 2 primeras semanas de evolución a un IAM, se manifiesta como edema agudo del pulmón por disfunción del músculo papilar y progresa a shock cardiogénico; la siguiente complicación mecánica es la comunicación interventricular, con una mortalidad >50% con tratamiento médico y disminuye a <10% en tratamiento quirúrgico, se presenta en la primera semana de evolución al IAM, resulta de una rotura del tabique interventricular y se manifiesta por una insuficiencia cardiaca biventricular rápidamente progresiva; la última de las complicaciones mecánicas es la rotura de la pared libre del ventrículo izquierdo con una mortalidad de casi 100%, se produce en las primeras horas al infarto y llega hasta 4 semanas posterior a este, manifestándose como un pseudoaneurisma en el ecocardiograma (forma inaparente), con dolor precordial de brusca aparición que desemboca a una muerte súbita (forma aguda) o con dolor precordial recurrente, elevación de la presión yugular sin signos de insuficiencia o tamponade cardiaco.

Las complicaciones eléctricas o trastornos de la conducción del IAM son la fibrilación auricular (frecuentemente transitoria, por desorganización de los impulsos ventriculares con ausencia de latido efectivo), taquicardia ventricular (consecuencia de la reperfusión), taquicardia ventricular polimórfica (sucesión de impulsos ventriculares con frecuencia mayor a 100 latidos por minuto), fibrilación ventricular (actividad eléctrica auricular aórtica y múltiples focos de activación), bradiarritmias (fallos en formación del impulso eléctrico o conducción del mismo) y bloqueo aurículo-ventricular (falla en conducción de estímulo eléctrico de aurículas a ventrículos) (6).

El diagnóstico de reinfarto se basa en la elevación de los biomarcadores >20% arriba de sus límites normales y sintomatología ya conocida. La Insuficiencia cardíaca (IC) es la complicación más frecuente compuesta por signos y síntomas de congestión pulmonar y sistémica más una clínica de bajo gasto, todo esto secundario a necrosis y posteriormente isquemia de la zona del miocardio afectada, produciendo disfunción miocárdica, que a su vez esta disfunción a nivel ventricular izquierdo será el predictor más importante de mortalidad después de un IAM (21).

Es por ello que se han establecido diversas clasificaciones, pero las más importantes en la IC son la clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA) y la clasificación Killip-Kimball (KK). La NYHA fue propuesta desde 1928 y designa 4 clases basándose en las limitaciones en la actividad física del paciente ocasionadas por los síntomas cardíacos (22).

Tabla 1. Clasificación funcional de la NYHA para Insuficiencia Cardíaca

CLASE	CARACTERÍSTICAS
NYHA I	No hay limitación en la actividad física ni sintomatología
NYHA II	Ligera limitación de la actividad física y existe disnea, palpitaciones y fatiga en las actividades cotidianas
NYHA III	Marcada limitación de la actividad física, aparece disnea, palpitaciones y fatiga en actividades cotidianas de menor intensidad
NYHA IV	Incapacidad de realizar cualquier actividad física, acompañado de disnea, fatiga y palpitaciones en reposo. Con cualquier actividad se incrementan

La clasificación Killip-Kimball fue diseñada para proporcionar una estimación clínica de la gravedad del trastorno miocárdico en el IAM dependiendo de la clase en la que se encuentren, los pacientes con una clase más alta de KK demuestra tener

una enfermedad arterial coronaria severa, mayor incidencia de disfunción ventricular e infartos de miocardio más grandes (23).

Tabla 2. Clasificación Killip- Kimball

Clase funcional	Características	Riesgo de mortalidad
KK I	No hay signos de descompensación cardíaca y no existe insuficiencia cardíaca	6%
KK II	Presencia de estertores crepitantes en la mitad inferior de los campos pulmonares, galope por tercer ruido e hipertensión venosa pulmonar ligera a moderada	17%
KK III	Presencia de edema pulmonar	38%
KK IV	Choque cardiogénico, que incluye hipotensión y evidencia de vasoconstricción periférica	81%

El objetivo terapéutico consiste en la rápida reperfusión, completa y persistente mediante angioplastia primaria/intervención coronaria percutánea (ICP) o tratamiento fibrinolítico, además de la terapia convencional con anti-agregantes plaquetarios, anticoagulantes, vasodilatadores, opiáceos y oxígeno. El resultado será favorable al realizarse lo más rápido posible. El tiempo total de isquemia debe mantenerse <120 minutos (idealmente <60 minutos), para lograr este objetivo se recomienda un primer contacto médico con el momento de (ICP) <90 minutos, porque al realizarse de esta forma se correlaciona con una mejoría en la morbi-mortalidad (24). Las ventajas de la ICP primaria sobre la fibrinólisis incluyen: menos tasas de mortalidad temprana, reinfarto y hemorragia intracraneal. Sin embargo, cuando se retrasa más de 120 minutos, se debe administrar la terapia fibrinolítica si no existe contraindicación, seguida de la consideración rutinaria de la transferencia para una estrategia fármaco-invasiva en las siguientes 3 a 24 horas a un hospital con capacidad de sala hemodinámica (25).

Aunque no hay modelos animales que sean estrictamente comparables con el cuadro clínico de la insuficiencia cardíaca, el modelo experimental de ligadura de la arteria coronaria puede compartir algunos mecanismos patogénicos y correlacionarse con la remodelación después del infarto de miocardio. De hecho, se ha demostrado muy bien que la activación del sistema inmune innato contribuye al desarrollo de la insuficiencia cardíaca. Por tanto, la inmunomodulación se puede utilizar como una opción para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (26).

Se ha estudiado la suplementación dietética con aceite de pescado rico en omega-3 en ratones propensos a aterosclerosis, y las investigaciones conducen a una mayor incorporación de DHA y EPA en la aorta y el corazón, resultando en una reducción del tamaño de la lesión aterosclerótica y la estabilización de las lesiones. Los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA's) se asocian con una menor incidencia de enfermedad coronaria fulminante y se ha establecido que una dosis de suplementos de omega-3 de hasta 10 gr de EPA y DHA ayuda a prevenir el riesgo de enfermedad coronaria fulminante (27).

En algunos pacientes, incluso el tratamiento médico óptimo no puede prevenir la remodelación ventricular y el desarrollo de insuficiencia cardíaca. Esto ha provocado un interés creciente en nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a la fase temprana después del infarto agudo de miocardio (28).

4.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El proceso adaptativo posterior a un IAM busca contrarrestar los daños en el miocardio a través de la remodelación, una remodelación tórpida trae consigo un cambio en tamaño ventricular y con ello una Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo inadecuada

Es por esto que la medición de la función ventricular (a través de la FEVI) es un buen marcador de supervivencia en pacientes post- infartados y se encuentra directamente relacionada con la remodelación cardiaca. Se ha observado que en el proceso de remodelación cardiaca intervienen mediadores resolutivos pero se desconoce si estos tengan relación o repercutan directa o indirectamente con el desarrollo de disminución de la FEVI y con ello una insuficiencia cardiaca.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Qué relación tienen las concentraciones séricas de los mediadores lipídicos resolutivos, citocinas, quimiocinas y moléculas de adhesión con la predicción del deterioro o mejoría de la fracción de eyección ventricular izquierdo a 6 meses en hombres con diagnóstico de Infarto Agudo de Miocardio menor a 12 horas al momento del ingreso a la unidad coronaria?

HIPÓTESIS

Hipótesis nula

Entre las concentraciones de mediadores resolutivos especializados y FEVI no existe relación a 6 meses

Hipótesis alterna

Si la concentración de mediadores resolutivos especializados se encuentra elevada entonces la FEVI a 6 meses se encontrará aumentada.

5.- OBJETIVOS

5.1.- OBJETIVO GENERAL:

Correlacionar los niveles de Mediadores Lipídicos Resolutivos (MLR), citocinas y quimiocinas en el suero de pacientes con IAM con la recuperación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) a 6 meses posteriores al evento.

5.2.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Evaluar los MLR al ingreso en pacientes con Infarto Agudo al Miocardio con Elevación del segmento ST (IAMCEST).

Asociar la cinética de producción y los niveles de MLR con la recuperación de la (FEVI) a 6 meses.

Clasificar en grupos de edad a los pacientes en estudio.

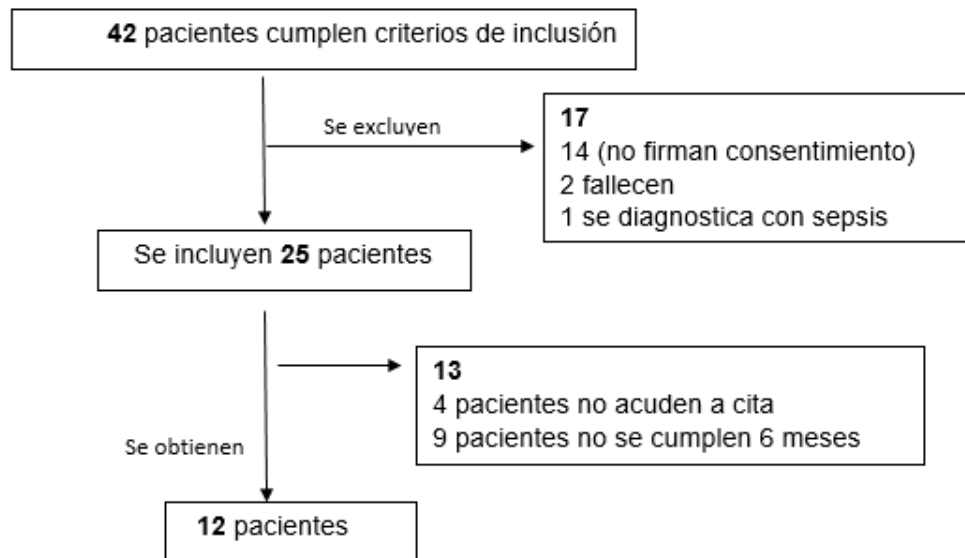
Evaluar la función ventricular del paciente al egreso y a los 6 meses ocurrido el infarto.

6.- MATERIAL Y MÉTODOS

La investigación se realizó en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez de la Ciudad de México en el departamento de Inmunología y la Unidad de Cuidados Coronarios.

Se realizó un trabajo observacional, transversal en primera fase y longitudinal y prospectivo en segunda fase, para correlacionar la variación en el tiempo y los niveles de MLR en el suero de pacientes con IAM con la recuperación de la FEVI a 6 meses posteriores al evento.

Se formó la población en estudio en función de los criterios de selección y luego se captaron los datos de las variables de interés.



Se revisaron las historias clínicas durante el periodo de estudio para corroborar diagnóstico de IAM y buscar antecedentes de importancia de los pacientes.

Se utilizaron muestras de almacenadas a -70°C , siguiendo las especificaciones del proveedor.

Tabla 3. Valores de rango de ensayo y sensibilidad para la determinación de MLR por la técnica de ELISA.

MLR	MARCA	RANGO DE ENSAYO	SENSIBILIDAD
LIPOXINA A4	Cayman	8.2-5000 pg/ml	52.4 pg/ml
RESOLVINA E1	MyBioSource	0.156-10 ng/ml	0.078 ng/ml
RESOLVINA D1	Cayman	3.3-2000 pg/ml	15 pg/ml

Tabla 4. Rango de detección de citocinas por Inmunoensayo múltiple (tecnología Luminex)

Citocinas	Rango de detección (pg/ml)
IL-1B	2.09-8550
IL-4	11-45200
IP-10	1.25-5100
IL-6	11-10850
IL-8	2.47-10100
IL-10	2.49-10200
IL-12p70	6.67-6825
IL-13	2.59-10600
IL-17	2.27-9300

Tabla 5. Rango de detección de quimiocinas por Inmunoensayo múltiple (tecnología Luminex).

QUIMIOCINAS	RANGO DE DETECCIÓN (pg/ml)
IFNg	11-11075
TNFa	6.98-28600
MIP 1b	4.22-17300
IFNa	0.49-2000
MCP1	1.15-4700

P selectina	1233-5051600
IL-1	0.55-2250
SICAM-1	212-870200
E- selectina	250-255500

Los criterios de inclusión fueron:

Pacientes con diagnóstico de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAM-CEST), con una evolución al ingreso de máximo 12h

Candidatos a intervencionismo percutáneo coronario primario

Mayores de 18 años hasta 75 años

Sexo masculino

Sin antecedentes de eventos coronarios agudos previos.

Los criterios de exclusión fueron:

Diagnóstico final sea síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SICA-SEST)

Disfunción renal avanzada (<30 ml/min de depuración de creatinina)

Inestabilidad hemodinámica (Killip-Kimbal III ó IV)

Historia de infarto del miocardio o revascularización previos

Historia de evento vascular cerebral previo

Enfermedad crítica de la arteria coronaria principal izquierda

Enfermedad coronaria trivascular que pueda requerir revascularización quirúrgica

Malignidad

Enfermedades inflamatorias

Que no acepten participar en el estudio.

7.- RESULTADOS

De los 12 pacientes obtenidos se realizó la elaboración de tablas con las características basales, el tratamiento intrahospitalario, las concentraciones de los mediadores lipídicos resolutivos, citocinas, quimiocinas y moléculas de adhesión medidas por ELISA y tecnología LUMINEX.

Se encontró que las concentraciones en suero de Resolvina D1 y sICAM-1 al ingreso, predicen el deterioro a los 6 meses en pacientes con IAMCEST.

Tabla 6. Características clínicas y bioquímicas basales de pacientes con IAMCEST de acuerdo a la FEVI

	Todos (n=12)	Aumenta FEVI (n=6)	Disminuye FEVI (n=6)	Valor de P
Edad en años, mediana (IQR)	56 (45.2- 65.5)	53 (43-57)	64 (53-67)	0.12
IMC (IRQ) (KG/M₂)	25.83 (24.08- 27.70)	27.46 (25.43- 28.15)	24.22 (23.07- 27.88)	0.24
Hipertensión Arterial	4 (33%)	2 (33%)	2 (33%)	1
Diabetes Mellitus	6 (50%)	2 (33%)	4 (67%)	1
Tabaquismo	6 (50%)	3 (50%)	3 (50%)	1
Alcoholismo	6 (50%)	2 (33%)	4 (67%)	0.56
Dislipidemia	5 (42%)	3 (50%)	2 (33%)	1
IAM previo	1 (8%)	1 (17%)	0	1
Estatina previa	2 (16%)	1 (17%)	1 (17%)	1
Aspirina previa	1 (8%)	1 (17%)	0	1
FC, mediana	78 (73-88)	76 (72-82)	87 (70-113)	0.33

FR, mediana (IRQ)	15 (14-18)	16 (14.2-17.2)	15 (14-18.2)	1
TAS	134 (123-158)	133 (120-144)	144 (123-172)	0.29
TAD	79 (71-99)	80 (70-96)	76 (72-100)	0.93
HTO	48 (44.2-51.6)	49 (48- 51)	46 (41-53)	0.46
Leucocitos	13.5 (10.40-16.5)	13.4 (9.8-16.8)	13.5 (10.8-16.8)	0.77
Plaquetas	219.5 (191-248.5)	218.5 (194-227.5)	232.5 (168.5-305.3)	0.48
NYHA				
NV	2 (16%)	1 (17%)	1 (17%)	1
1	8 (66%)	4 (67%)	4 (67%)	1
2	2 (16%)	1 (17%)	1 (17%)	1
3	0	0	0	
4	0	0	0	
KK				
I	10 (80%)	5 (83%)	5 (83%)	1
II	2 (16%)	1 (17%)	1 (17%)	1
Glucosa	169 (119.70-265.90)	139.2 (117.8-272.3)	202.3 (117.4-266.8)	0.81

Fuente: Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez de la Ciudad de México, 2018.

Tabla 7. Tratamiento intrahospitalario.

	Todos (n=12)	Aumenta FEVI (n=6)	Disminuye FEVI (n=6)	Valor de P
AINE	3 (25%)	2 (33%)	1 (17%)	1
ASA	11 (92%)	5 (83%)	6 (100%)	1
BB	9 (75%)	4 (67%)	5 (83%)	1
IECA	10 (83%)	4 (67%)	6 (100%)	0.55
BCC	1 (8%)	0	1 (17%)	1
Heparina	12 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	
Antitrombótico	5 (42%)	2 (33%)	3 (50%)	0.46
Anticoagulante	3 (25%)	2 (33%)	1 (17%)	1
Antiagregante	11 (92%)	5 (%)	6 (100%)	1
Antiarrítmico	2 (17%)	1 (17%)	1 (17%)	1
Estatina	11 (92%)	5 (83%)	6 (100%)	1
Nitrato	10 (83%)	5 (83%)	5 (83%)	1
Diurético	5 (42%)	2 (33%)	3 (50%)	1
Insulina	6 (50%)	2 (33%)	4 (67%)	0.56
Opiode	7 (58%)	4 (67%)	3 (50%)	1
ICP	12 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	

Fuente: Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez de la Ciudad de México, 2018.

Tabla 8. Concentración en suero de mediadores inflamatorios y mediadores lipídicos resolutivos.

	TODOS (N=12)	AUMENTA FEVI (N=6)	DISMINUYE FEVI (N=6)	VALOR DE P
PCR NG/ML (IRQ)	4.1 (2.6-5.7)	4.1 (3.2-5.8)	2.27 (0.66-5.12)	0.9
TROPONINA I NG/ML (IRQ)	1.70 (0.90- 18.34)	1.13 (0.74- 5.54)	13.1 (0.74-41.7)	0.30
LXA4 PG/ML (IRQ)	77.8 (34.3- 158.4)	75.86 (13.64- 202.1)	113 (50.73- 213.2)	0.71
RVD1 PG/ML (IRQ)	51.18 (45.35- 94.56)	49.07 (42.20- 75.49)	94.56 (46.34- 225.7)	0.17
RVE1 PG/ML (IRQ)	152.4 (82.83- 215.4)	112.7 (71.23- 184.7)	215.4 (117.6- 896.2)	0.12

Fuente: Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez de la Ciudad de México, 2018.

Tabla 9. Niveles circulantes de citocinas y quimiocinas

	Todos (n=12)	Aumenta FEVI (n=6)	Disminuye FEVI (n=6)	Valor de P
IL-1b	2.1 (1.6-3.4)	2 (1.4-3)	2 (1.5-8.6)	0.74
IL-4	75.4 (36.7-141)	99.7 (31.2-158.7)	59.1 (35.1-115.1)	0.69
IP-10	15.7 (7.8-30.8)	15.7 (10.9-25.8)	17.5 (6.4-42.2)	0.93
IL-6	12.9 (7.2-19.6)	11 (6.1-21.5)	14.7 (10.5-35.8)	0.33
IL-8	5.9 (3.9-10.6)	5.8 (3.5-7.1)	8.3 (3.4-54.2)	0.52
IL-10	1.7 (1.5-2.1)	1.6 (1.5-1.8)	2 (1.6-5.6)	0.12
IL-12P70	32.2 (28.1-43.5)	34.8 (30.9-39.9)	29.1 (16.3-60.5)	0.48
IL-13	4.5 (2.6-7.7)	5.3 (2.6-6.9)	4 (2.4-8.9)	0.87
IL-17	11.1 (6.3-13.9)	11.1 (6.3-13)	11.6 (5.7-26)	0.87
IFNg	42 (19.5-87.9)	45.9 (20.6-67)	34.2 (16.5-100.4)	0.93
TNFa	78.9 (42.7-144.2)	94.4 (42.6-122.2)	56.9 (42.3-204.8)	0.93
MIP 1b	147.9 (65.8-236)	147.9 (76.5-173.3)	165 (25.4-277.9)	0.93
IFNa	9.4 (6.8-15.2)	9.5 (5.8-12.8)	9.1 (6.1-18.3)	0.93
MCP1	51.9 (6.8-99.1)	51.9 (13-75.3)	53.8 (0.5-149.1)	0.93
P selectina	66122 (22026-133938)	53350 (16700-79110)	109500 (27040-411900)	0.24
IL-1	25.8 (5.6-45)	29.7 (9.4-42.7)	16.4 (0.5-56.8)	0.69

sICAM-1	38858 (19000- 57528)	38860 (22060- 48360)	43960 (16090- 76780)	0.02
E-selectina	9020 (5417- 23169)	6479 (4192- 11490)	21050 (7473- 26820)	0.06

Fuente: Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez de la Ciudad de México, 2018.

Resolvina D1

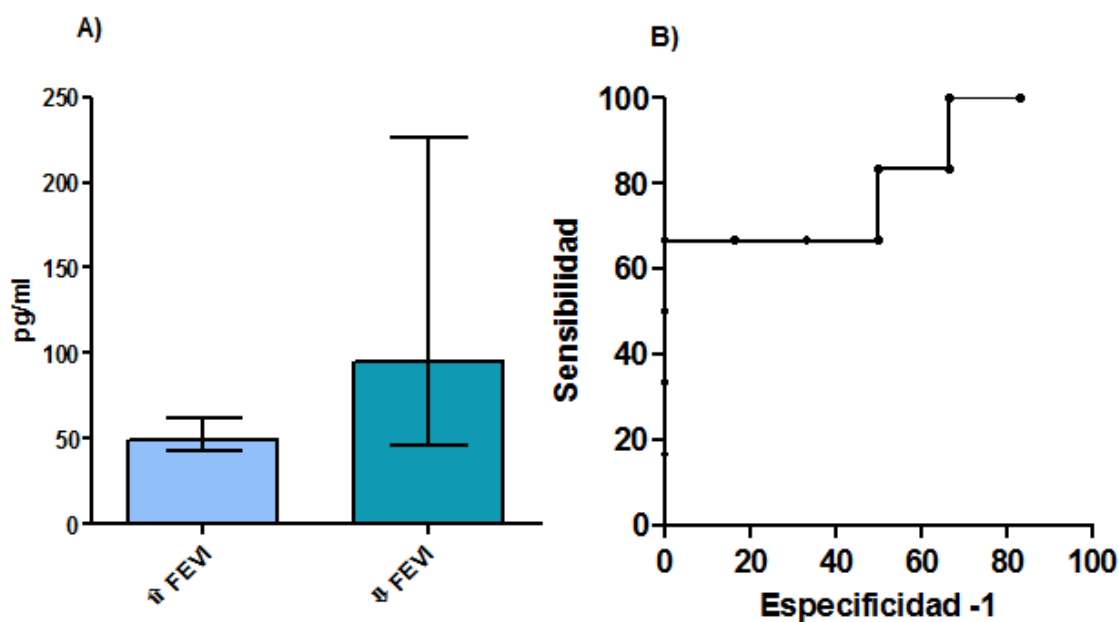


Figura 2. Concentración sérica de Resolvina D1 en pacientes con IAM con base a su FEV1

n: 12, 6 FEV1 aumentada y 6 FEV1 disminuida

A) Resolvina D1 en pacientes en quienes aumenta o disminuye la FEV1, P: 0.17

B) Curva ROC de Resolvina D1 con ABC de 0.80 y P: 0.07

Las medianas se compararon con la prueba de U de Mann-Whitney y el área bajo la curva se comparó mediante análisis ROC.

Fuente: Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez de la Ciudad de México, 2018.

sICAM -1

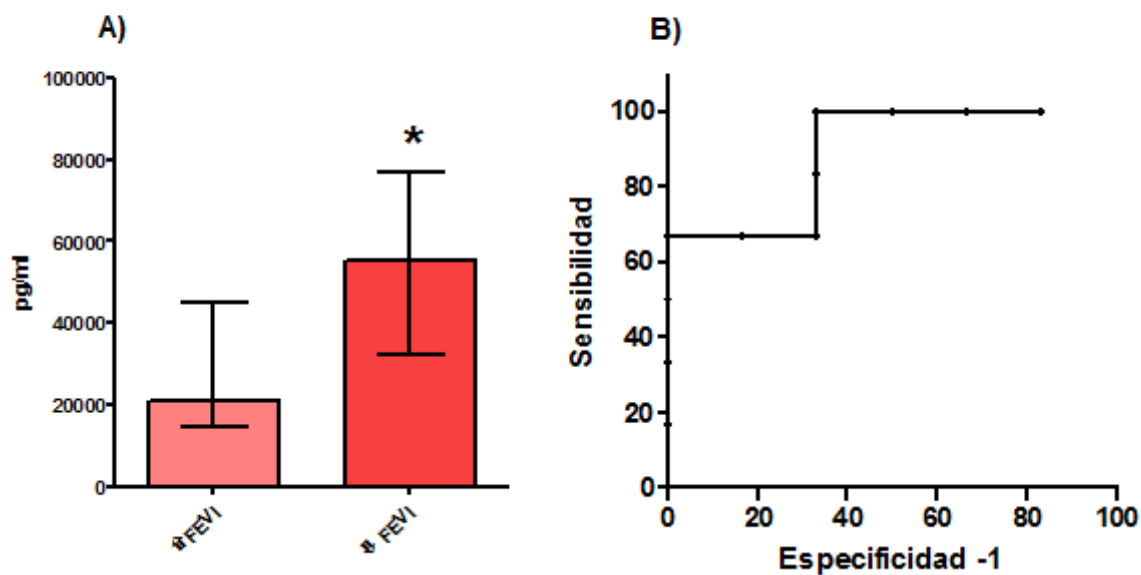


Figura 3. Concentración sérica de sICAM-1 en pacientes con IAM con base a su FEV1

n:12, 6 FEV1 aumentada y 6 FEV1 disminuida

A) sICAM 1 en pacientes en quienes aumenta y disminuye FEV1 P: 0.02

B) Curva ROC de sICAM 1 con un ABC de 0.88 y una P: 0.02

Las medianas se compararon con la prueba de U de Mann-Whitney y el área bajo la curva se comparó mediante análisis ROC. Las pruebas se realizaron con el programa GraphPad5

Fuente: Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez de la Ciudad de México, 2018.

8.- DISCUSIÓN

Se realizó un trabajo observacional, transversal en primera fase y longitudinal y prospectivo en segunda fase, para la medición de los mediadores lipídicos resolutivos, citocinas y quimiocinas, de las cuales Resolvina D1 y ICAM-1 en su porción soluble arrojaron resultados.

Este estudio es importante ya que puede ser un antecedente base para replicarse en población mexicana con mayor número de pacientes y así alcanzar el objetivo de ser un predictor de disfunción ventricular.

La inflamación no controlada es el componente fundamental en la remodelación cardíaca y la patología de la insuficiencia cardíaca posterior a un IAM. La resolución oportuna de la inflamación post-IAM reduce los efectos nocivos en los cardiomiocitos que sobrevivieron al infarto, además la resolución oportuna ayuda a atenuar la remodelación ventricular, siendo muy importante en las secuelas de la insuficiencia cardíaca (29).

En el presente estudio, nosotros encontramos que las concentraciones en suero de Resolvina D1 y sICAM-1 al ingreso, predicen el deterioro a los 6 meses en pacientes con IAMCEST.

Las resolvinas son las encargadas de reducir la migración de neutrófilos a tejidos inflamados, promover la fagocitosis de células apoptóticas y disminuir la expresión de citocinas, debido a sus propiedades antiinflamatorias (30).

Liao et al observaron que una acción específica de la RvD1 es inhibir el NF- κ B el cual confiere cardioprotección (31), sin embargo Gilbert et al determinaron que la inhibición NF- κ B y reducción de la acumulación de leucocitos en las regiones isquémicas no son suficiente para inducir cardioprotección (32). En nuestro estudio nosotros encontramos un área bajo la curva de 0.80 de RvD1, una mediana de 49 con rango intercuartil de 42.2-75.4 en los pacientes con aumento de FEVI, mientras que en pacientes con disminución de FEVI una mediana de 94.5 con rango intercuartil de 46.3-225.7.

El estándar de oro para la medición de MLR es la cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas, que es una técnica analítica importante para el aislamiento, la identificación y cuantificación de componentes estables y razonablemente volátiles (33), sin embargo en México no se cuenta con ella ya que es una tecnología poco accesible que requiere mayor infraestructura y presenta mayor complejidad técnica, resultando en una técnica costosa, por lo que se decidió utilizar la técnica ELISA que permite determinar las moléculas de MLR de manera sensible y reproducible.

Como ya hemos visto el IAM conduce a una respuesta inflamatoria intensa con activación de células endoteliales. En este estudio se observó el aumento de ICAM-1 en los pacientes con disminución de FEVI a 6 meses, esta glucoproteína transmembranal (ICAM-1) desempeña un papel importante en la adhesión celular y transducción de señales, es responsable de la formación, crecimiento y ruptura del ateroma; existe una forma circulante (soluble) de ICAM-1 que se conoce como sICAM-1, los niveles elevados de sICAM-1 se vinculan con factores de riesgo cardiovascular como hipertensión, tabaquismo y el consumo frecuente de alcohol, según el estudio INTERHEART (34), destacando en América del Norte la obesidad abdominal y el tabaquismo de los cuales la mitad de nuestros pacientes totales cumplen esta asociación, de los 6 pacientes que tienen diabetes mellitus encontramos 2 pacientes en el grupo que aumenta FEVI y 4 en el grupo que disminuye, los 6 pacientes que tienen tabaquismo se encuentran equitativamente en ambos grupos (3 en aumento y 3 en disminución de FEVI) y a excepción de hipertensión donde solo 4 pacientes (2 en el grupo de aumento y 2 en el grupo de disminución de FEVI) cumplen ese requisito.

Por otra parte Yang et al, describieron que las concentraciones elevadas de sICAM-1 se encontraron en pacientes con dislipidemia y cardiopatía isquémica (35), nosotros encontramos las concentraciones séricas de sICAM-1 elevadas en los pacientes a quienes les aumenta la FEVI donde se encuentran la mayor parte de pacientes dislipidémicos (3) con una mediana de 38860 y rango intercuartil de 22060-48360 a comparación de los pacientes con disminución de FEVI (2) de mediana 43960 e intervalo intercuartil de 16090-76780. Witoswska et al relacionó

la sICAM-1 con el aumento en la presión arterial sistólica (36), en los resultados que nosotros obtuvimos se observó una mediana de 144 en pacientes con disminución de FEVI en comparación de una mediana de 133 de pacientes con aumento de FEVI. De los 12 pacientes que obtuvimos, 6 son consumidores de alcohol, y Rohde et al encontraron que la concentración de sICAM-1 era mayor en los consumidores frecuentes de alcohol (37), por lo que se relacionó la elevación de sICAM-1 con lesión hepática causada por intoxicación con etanol, la cual provoca un estado de inflamación y mayor producción de moléculas de adhesión.

En el estudio de LUO et al se demostró que el incremento de ICAM-1 en hombres (en comparación a mujeres) los exponía a un gran riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y a un peor pronóstico (38).

Las citocinas séricas y las moléculas de adhesión cambian significativamente de un paciente a otro con enfermedad coronaria y estos se correlacionan directamente con la gravedad del evento coronario y se pueden utilizar como medios confiables para evaluar la condición de pronóstico de los pacientes (39). Por lo que es una excelente razón para estudiar las citocinas y MLR.

La producción de citocinas y quimiocinas es una respuesta al estrés en un intento de restaurar la función celular, sin embargo la expresión sostenida y su exposición puede provocar disfunción del ventrículo derecho, remodelación del miocardio y progresión de la insuficiencia cardíaca, las citocinas IL-1, TNF, IL-6 y la IL-18 y las quimiocinas son las que mayor secreción presentan posterior al IM y son reguladores clave y propagadores de la respuesta inflamatoria. Una variedad de citocinas y quimiocinas proinflamatorias se regulan positivamente después del IM como resultado de la activación de la inmunidad innata. Ammiratti et al identificaron un patrón característico de citocinas inflamatorias circulantes en pacientes con IAMCEST, ya que al elevarse simultáneamente los niveles plasmáticos de IL-6 e IL-10 predicen peores resultados clínicos (40). Nosotros en este estudio, en comparación de (40) no encontramos diferencias entre las citocinas y quimiocinas medidas, posiblemente se deba a que la dieta de nuestros pacientes ni fue controlada se desconoce si los pacientes tienen una alimentación rica en ácidos grasos poliinsaturados; posiblemente el proceso inflamatorio crónico *per sé* que

presentan los pacientes con diabetes mellitus, provocaron que los mediadores lipídicos se encuentren elevados, o posiblemente el tiempo postinfarto (12 horas) fue muy precoz; por otra parte (41), encontraron que los betabloqueadores, antagonistas del eje renina-angiotensina-aldosterona y estatinas, disminuyen los niveles de citocinas por lo cual se podría pensar que el consumo de estos medicamentos en nuestros pacientes estaría relacionado con una modificación en los niveles de citocinas no determinante para el análisis (42)

Los resultados de este estudio deben ser contrastados con las limitaciones, a pesar de que nosotros comenzamos con un buen número de pacientes (42) se esperaba mayor interés en la participación y regreso a valoración de 6 meses de los pacientes diagnosticados con IAMCEST, por lo que el número de pacientes final (12) no fue el ideal; sin embargo, este estudio cuenta con fortalezas ya que todos los pacientes incluidos fueron hombres que tuvieron un infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST (el cual fue su primer evento coronario), menor a 12 horas y todos ellos tuvieron criterio para un tratamiento óptimo como lo es la intervención coronaria percutánea.

9.- CONCLUSIONES

Las concentraciones de RvD1 e sICAM-1 al ingreso en la unidad de cuidados coronarios en hombres con primer Infarto Agudo de Miocardio con elevación del segmento ST menor a 12 horas, que se sometieron a Intervención Coronaria Percutánea predicen el comportamiento de la Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo a 6 meses.

19.- BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Enfermedades cardiovasculares [Internet]. 2017. Disponible en: [http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
2. Oh SF, Pillai PS, Recchiuti A, Yang R, Serhan CN. Pro-resolving actions and stereoselective biosynthesis of 18S E-series resolvins in human leukocytes and murine inflammation. *J Clin Invest* [Internet]. el 1 de febrero de 2011;121(2):569–81. Disponible en: <http://www.jci.org/articles/view/42545>
3. Chew DS, Wilton SB, Kavanagh K, Southern DA, Tan-Mesiatowsky LE, Exner D V. Left ventricular ejection fraction reassessment post–myocardial infarction: Current clinical practice and determinants of adverse remodeling. *Am Heart J* [Internet]. abril de 2018;198:91–6. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002870317303812>
4. Britannica TE of E. Heart attack [Internet]. Encyclopædia Britannica. 2018. Disponible en: <https://www.britannica.com/science/heart-attack>
5. Manzur-Sandoval, D.;Valdez-Hernández, P.;Oseguera-Moguel J. Infarto de miocardio tipo 2 con elevación del segmento ST. *Rev Med Interna México* [Internet]. 2017;33(4):526–32. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/mim/v33n4/0186-4866-mim-33-04-00526.pdf>
6. Coll-Muñoz Y, Valladares-Carvajal F G-RC. Infarto agudo de miocardio. Actualización de la Guía de Práctica Clínica. 2016;6(2):170–90. Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/403/1486>
7. Reed GW, Rossi JE, Cannon CP. Acute myocardial infarction. *Lancet* [Internet]. enero de 2017;389(10065):197–210. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673616306778>
8. Capote Guitian, C.; Moya, Bisset, Y.;Infante Arceo, L.Y.;González Reyes EL. Citoquinas y moléculas de adhesión en el proceso aterotrombótico. *Rev Cuba Tecnol la Salud* [Internet]. 2016;7(4):43–50. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revcubtecsal/cts-2016/cts164g.pdf>
9. Kain V, Prabhu SD, Halade G V. Inflammation revisited: inflammation versus

- resolution of inflammation following myocardial infarction. *Basic Res Cardiol*. 2014;109(6).
10. Bojalil-Parra, R.; Massó-Rojas, F.; Amezcua-Guerra L. Capítulo 6. Inflamación. En: *Inmunología molecular, celular y translacional*. 2016. p. 106–31.
 11. Wollenweber T, Roentgen P, Sch??fer A, Schatka I, Zwadlo C, Brunkhorst T, et al. Characterizing the inflammatory tissue response to acute myocardial infarction by clinical multimodality noninvasive imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(5):811–8.
 12. Serhan CN, Dalli J, Colas RA, Winkler JW, Chiang N. Protectins and maresins: New pro-resolving families of mediators in acute inflammation and resolution bioactive metabolome. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids* [Internet]. 2015;1851(4):397–413. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbalip.2014.08.006>
 13. Chiurchi?? V, Leuti A, Dalli J, Jacobsson A, Battistini L, MaCcarrone M, et al. Proresolving lipid mediators resolvins D1, resolvins D2, and maresin 1 are critical in modulating T cell responses. *Sci Transl Med*. 2016;8(353).
 14. Serhan CN, Clish CB, Brannon J, Colgan SP, Chiang N, Gronert K. Novel Functional Sets of Lipid-Derived Mediators with Antiinflammatory Actions Generated from Omega-3 Fatty Acids via Cyclooxygenase 2–Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Transcellular Processing. *J Exp Med* [Internet]. el 16 de octubre de 2000;192(8):1197–204. Disponible en: <http://www.jem.org/lookup/doi/10.1084/jem.192.8.1197>
 15. Bäck M. Omega-3 fatty acids in atherosclerosis and coronary artery disease. *Futur Sci OA* [Internet]. noviembre de 2017;3(4):FSO236. Disponible en: <http://www.future-science.com/doi/10.4155/fsoa-2017-0067>
 16. Fredman G, Hellmann J, Proto JD, Kuriakose G, Colas RA, Dorweiler B, et al. An imbalance between specialized pro-resolving lipid mediators and pro-inflammatory leukotrienes promotes instability of atherosclerotic plaques. *Nat Commun* [Internet]. el 23 de septiembre de 2016;7:12859. Disponible en: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/ncomms12859>

17. Basil MC, Levy BD. Specialized pro-resolving mediators: Endogenous regulators of infection and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(1):51–67.
18. Ortega-Gómez A, Perretti M, Soehnlein O. Resolution of inflammation: An integrated view. *EMBO Mol Med*. 2013;5(5):661–74.
19. Liu J, Wang H, Li J. Inflammation and Inflammatory Cells in Myocardial Infarction and Reperfusion Injury: A Double-Edged Sword. *Clin Med Insights Cardiol* [Internet]. enero de 2016;10:CMC.S33164. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.4137/CMC.S33164>
20. Dona M, Fredman G, Schwab JM, Chiang N, Arita M, Goodarzi A, et al. Resolvin E1, an EPA-derived mediator in whole blood, selectively counterregulates leukocytes and platelets. *Blood* [Internet]. el 1 de agosto de 2008;112(3):848–55. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/cgi/doi/10.1182/blood-2007-11-122598>
21. Gutiérrez-Leonar, H.; Vargas-Aquino, H.; Rincón-Hernández, LE.; Galván-Vargas, CG.; Iñarra-Talboy F. Complicaciones cardiovasculares en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST no reperfundido. *Rev Sanid Milit* [Internet]. 2017;71(4):349–65. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/sanmil/sm-2017/sm174f.pdf>
22. American Heart Association. Heart Failure [Internet]. 2017. Disponible en: http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/AboutHeartFailure/Classes-of-Heart-Failure_UCM_306328_Article.jsp#.W1krHNX0nIV
23. El-Menyar A, Zubaid M, AlMahmeed W, Sulaiman K, AlNabti A, Singh R, et al. Killip classification in patients with acute coronary syndrome: insight from a multicenter registry. *Am J Emerg Med* [Internet]. enero de 2012;30(1):97–103. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735675710004894>
24. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.

- Circulation [Internet]. el 29 de enero de 2013;127(4):e362–425. Disponible en: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIR.0b013e3182742cf6>
25. Borrayo-Sánchez, G., Rosas-Peralta, M., Pérez-Rodríguez, G., Ramírez-Árias, E., Almeida-Gutiérrez, E., & Arriaga-Dávila J. Infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST: Código I. Rev Med Inst Mex Seguro Soc [Internet]. 2018;56(1):26–37. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2018/im181e.pdf>
 26. Buckley CD, Gilroy DW, Serhan CN. Proresolving lipid mediators and mechanisms in the resolution of acute inflammation. Immunity [Internet]. 2014;40(3):315–27. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2014.02.009>
 27. Serhan CN, Levy BD. Resolvins in inflammation: emergence of the pro-resolving superfamily of mediators. J Clin Invest [Internet]. el 2 de julio de 2018;128(7):2657–69. Disponible en: <https://www.jci.org/articles/view/97943>
 28. Kain V, Ingle KA, Colas RA, Dalli J, Prabhu SD, Serhan CN, et al. Resolvin D1 activates the inflammation resolving response at splenic and ventricular site following myocardial infarction leading to improved ventricular function. J Mol Cell Cardiol [Internet]. 2015;84:24–35. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.04.003>
 29. Halade G V. Targeting Resolution of Inflammation Following Myocardial Infarction. J Cardiol Clin Res [Internet]. 2013;1(2):1–3. Disponible en: <https://www.jscimedcentral.com/Cardiology/Articles/cardiology-1-1008.pdf>
 30. Gilbert K, Bernier J, Godbout R, Rousseau G. Resolvin D1, a Metabolite of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid, Decreases Post-Myocardial Infarct Depression. Mar Drugs [Internet]. el 13 de noviembre de 2014;12(11):5396–407. Disponible en: <http://www.mdpi.com/1660-3397/12/11/5396>
 31. Liao Z, Dong J, Wu W, Yang T, Wang T, Guo L, et al. Resolvin D1 attenuates inflammation in lipopolysaccharide-induced acute lung injury through a process involving the PPAR γ /NF- κ B pathway. Respir Res [Internet]. 2012;13(1):110. Disponible en: <http://respiratory-research.com/content/13/1/110>

32. Gilbert K, Bernier J, Bourque-Riel V, Malick M, Rousseau G. Resolvin D1 Reduces Infarct Size Through a Phosphoinositide 3-Kinase/Protein Kinase B Mechanism. *J Cardiovasc Pharmacol* [Internet]. julio de 2015;66(1):72–9. Disponible en:
<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00005344-201507000-00010>
33. Pravallika S. Gas Chromatography a Mini Review. *Res Rev J Pharm Anal* [Internet]. 2016;5(2):55–62. Disponible en: <http://www.rroij.com/open-access/gas-chromatography-a-mini-review-.pdf>
34. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* [Internet]. septiembre de 2004;364(9438):937–52. Disponible en:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673604170189>
35. Yang B, Yu N, Deng Y, Hoi PM, Yang B, Liu G, et al. L-tetrahydropalaminine inhibits tumor necrosis factor- α -induced monocyte-endothelial cell adhesion through downregulation of intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 involving suppression of nuclear factor- κ B signaling path. *Chin J Integr Med* [Internet]. el 17 de mayo de 2015;21(5):361–8. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s11655-015-2165-7>
36. Witkowska AM, Borawska MH. Soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1): an overview. *Eur Cytokine Netw* [Internet]. 2004;15(2):91–8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15319166>
37. Rohde LE, Hennekens CH, Ridker PM. Cross-sectional study of soluble intercellular adhesion molecule-1 and cardiovascular risk factors in apparently healthy men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. julio de 1999;19(7):1595–9. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10397675>
38. LUO J-Y, MA Y-T, XIE X, YANG Y-N, LI X-M, MA X, et al. Association of intercellular adhesion molecule-1 gene polymorphism with coronary heart

disease. Mol Med Rep [Internet]. septiembre de 2014;10(3):1343–8.

Disponible en: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/mmr.2014.2360>

39. Wei Hu, Li-juan Fu, Jiang-Qiao Hu, Peng Liang, Lin Pi G-HL. Serum inflammatory cytokine and adhesion molecule content in patients with coronary heart disease and their value for disease severity diagnosis. J Hainan Med Univ. 2016;22(24):13–6.
40. Ammirati E, Cannistraci C V., Cristell NA, Vecchio V, Palini AG, Tornvall P, et al. Identification and Predictive Value of Interleukin-6+ Interleukin-10+ and Interleukin-6- Interleukin-10+ Cytokine Patterns in ST-Elevation Acute Myocardial Infarction. Circ Res [Internet]. el 26 de octubre de 2012;111(10):1336–48. Disponible en: <http://circres.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIRCRESAHA.111.262477>
41. Hobbs FDR, Roalfe AK, Davis RC, Davies MK, Hare R. Prognosis of all-cause heart failure and borderline left ventricular systolic dysfunction: 5 year mortality follow-up of the Echocardiographic Heart of England Screening Study (ECHOES). Eur Heart J [Internet]. el 1 de mayo de 2007;28(9):1128–34. Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehm102>
42. Briasoulis A, Androulakis E, Christophides T, Tousoulis D. The role of inflammation and cell death in the pathogenesis, progression and treatment of heart failure. Heart Fail Rev [Internet]. el 12 de marzo de 2016;21(2):169–76. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s10741-016-9533-z>