

Pontificia Universidad Católica del Ecuador

Facultad de Medicina

**“DIABETES MELLITUS TIPO 2 E INSUFICIENCIA  
RENAL CRÓNICA COMO FACTORES PRONÓSTICOS  
EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO EN  
PACIENTES EGRESADOS DE LA UNIDAD DE  
CARDIOLOGIA DEL HOSPITAL CARLOS ANDRADE  
MARIN EN EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE  
ENERO 2014 Y DICIEMBRE 2015”**

Tesis de disertación previa a la obtención de título en  
medicina general y cirugía

Autor: Alberto Nelson Romero García

Director: Dr. José Luis Laso Bayas

Quito – Ecuador

2017

## **Agradecimientos**

Agradezco a Dios por haberme guiado durante el transcurso de esta carrera y dirigido hacia la culminación de este gran objetivo, por ser la fuente de sabiduría y alegría en mi vida.

A mis padres por ser el motor principal de mi vida, por su apoyo incondicional en todos los aspectos, por la motivación que cada día me brindaron y por ser el ejemplo de personas y profesionales que enmarcan mis deseos de superación.

A mis amigos y compañeros que me brindaron su apoyo y consejo durante la elaboración de este proyecto, especialmente a Elizabeth Salcedo por toda su colaboración durante todas las etapas del desarrollo de este trabajo.

A mis tutores y profesores quienes fueron de fundamental importancia en mi formación especialmente a mi tutor Dr. José Luis Laso por su ayuda en la realización del presente trabajo, además del Dr. Gonzalo Montero por su colaboración generosa en la metodología del presente estudio. Otro agradecimiento especial al Dr. Espinoza y Dr. Mena por sus valiosas contribuciones en el perfeccionamiento de este trabajo.

## Contenidos

Agradecimientos .....	II
Resumen .....	VII
Abstrac .....	VIII
Capítulo 1: Marco referencial .....	1
1. Introducción .....	1
2. Marco teórico .....	8
2.1 Aterosclerosis, inflamación y fisiopatología del infarto agudo de miocardio .....	8
2.2 Reparación cardíaca tras el infarto agudo de miocardio .....	16
2.3 Fisiopatología de las complicaciones del infarto agudo de miocardio .....	22
2.4 Factores de riesgo para eventos adversos tras el infarto agudo de miocardio .....	26
2.5 Mecanismos fisiopatológicos de influencia de la diabetes en el pronóstico del infarto de miocardio.....	30
2.6 Mecanismos fisiopatológicos de influencia de la insuficiencia renal crónica en el pronóstico del infarto de miocardio.....	36
Capítulo 2: Metodología .....	40
Objetivos .....	40
Hipótesis .....	40
Justificación .....	41
Diseño y tipo de estudio .....	41
Operacionalización de variables.....	42
Muestra .....	44
Criterios de inclusión y exclusión .....	45
Recolección de datos.....	46
Análisis de datos .....	46
Aspectos bioéticos.....	46
Capítulo 3: Resultados .....	47
1. Análisis descriptivo .....	47
2. Análisis bivariado .....	55
Capítulo 4: Discusión.....	65
Limitaciones.....	70
Conclusiones .....	71
Recomendaciones.....	71
Bibliografía.....	72

## Índice de tablas

Tabla 1. Operacionalización de variables de estudio.....	42
Tabla 2. Características generales de cada grupo. ....	48
Tabla 3. Incidencias de eventos cardiovasculares adversos en cada grupo.....	51
Tabla 4. Incidencias de eventos cardiovasculares adversos en el total de tiempo de seguimiento según grupo de estudio.....	52
Tabla 5. Incidencia de mortalidad en el total del tiempo de seguimiento según el grupo de estudio.....	53
Tabla 6. Incidencias de insuficiencia cardiaca postinfarto según el grupo de estudio. ....	54
Tabla 7. Frecuencia de eventos adversos antes de los 12 meses tras el episodio isquémico. .	55
Tabla 8. Frecuencia de eventos adversos después de los 12 meses tras el episodio isquémico. ....	55
Tabla 9. Frecuencia de insuficiencia cardiaca postinfarto en los grupos de exposición.....	56
Tabla 10. Diabetes mellitus y frecuencia de eventos adversos antes de los 12 meses tras el episodio.....	57
Tabla 11. Diabetes mellitus y frecuencia de insuficiencia cardiaca postinfarto.....	58
Tabla 12. Frecuencia de insuficiencia cardiaca postinfarto en pacientes con insuficiencia renal crónica únicamente.....	60
Tabla 13. Insuficiencia renal crónica y frecuencia de mortalidad después de los 12 meses. .	60
Tabla 14. Insuficiencia renal crónica y frecuencia de eventos cardiovasculares adversos antes del año del episodio isquémico. ....	61
Tabla 15. Insuficiencia renal crónica y frecuencia de eventos adversos después de los 12 meses tras el episodio isquémico.....	62
Tabla 16. Frecuencias de mortalidad después de los 12 meses tras el episodio en pacientes con diabetes e insuficiencia renal crónica. ....	63
Tabla 17. Frecuencia de eventos adversos después de los 12 meses tras el episodio en pacientes con diabetes e insuficiencia renal crónica.....	63
Tabla 18. Comparación de riesgos relativos entre los subgrupos de pacientes expuestos ....	64

## Índice de figuras

Figura 1. Modelo conceptual de la Enfermedad renal crónica.....	7
Figura 2. Rol de la inflamación en el mecanismo de progresión y crecimiento de la placa aterosclerótica.....	10
Figura 3. Cambios en el miocito durante el tiempo de isquemia.....	14
Figura 4. Rol del sistema Renina Angiotensina Aldosterona en la fase proliferativa. ....	20
Figura 5. Shock cardiogénico en el infarto agudo de miocardio.....	25
Figura 6. Modelo general de los mecanismos fisiopatológicos de la diabetes en el pronóstico del infarto agudo de miocardio.....	31
Figura 7. Modelo del síndrome cardiorenal tipo 4 .....	39
Figura 8. Porcentaje de eventos cardiovasculares adversos en el total del tiempo de seguimiento según cada grupo de estudio.. ....	52
Figura 9. Porcentaje mortalidad en el total del tiempo de seguimiento estudio. ....	53
Figura 10. Porcentaje de casos de insuficiencia cardíaca postinfarto .....	54
Figura 11. Relación entre diabetes y eventos cardiovasculares adversos antes de los 12 meses de seguimiento.. ....	57
Figura 12. Relación entre diabetes y la insuficiencia cardíaca postinfarto. ....	58
Figura 13. Relación de la insuficiencia renal crónica con cualquier evento cardiovascular adverso antes del año de seguimiento. ....	61
Figura 14. Relación de la insuficiencia renal crónica con cualquier evento cardiovascular adverso después del año de seguimiento. ....	62

## Abreviaciones utilizadas

MACE: Eventos cardiovasculares adversos mayores  
TFG: TASA DE FILTRACION GLOMERULAR  
IAM: INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO  
IAMCST: Infarto agudo de miocardio CON elevación del segmento ST  
IAMSST: Infarto agudo de miocardio SIN elevación del segmento ST  
DM2: DIABETES MELLITUS TIPO DOS  
ERC: ENFERMEDAD RENAL CRONICA  
TFG: Tasa de filtración glomerular  
MMP: Metaloproteasas de la matriz  
LsT: Linfocito T  
TLR: receptor tipo toll  
ON: Óxido nítrico  
TNF: Factor de necrosis tumoral.  
ATP: Adenosin trifosfato  
ROS: Radicales libres de oxígeno  
MEC: Matriz extracelular  
FCF: Factor de crecimiento fibroblástico  
(SMA):  $\alpha$ -actina del músculo liso  
RAA: sistema renina angiotensina aldosterona  
IMC: Índice de masa corporal  
FA: Fibrilación auricular  
AGEs: Productos avanzados finales de la glucosilación  
PKC: Protein kinasa C  
PAI-1: Inhibidor del activador del plasminógeno 1  
tPA: Activador tisular del plasminógeno.  
RFC: Reserva de flujo coronario

## Resumen

**Introducción:** La diabetes y la insuficiencia renal crónica son dos enfermedades comúnmente asociadas que han demostrado ser factores de riesgo cardiovascular importantes. Existe abundante evidencia que correlaciona a la diabetes con peores resultados clínicos, así como también a la insuficiencia renal crónica. Sin embargo, existe menos claridad acerca del impacto que tienen cuando se encuentran asociadas.

**Objetivo:** Demostrar el efecto que tiene la diabetes mellitus tipo 2, la insuficiencia renal crónica o su asociación en los resultados clínicos tras un episodio de infarto agudo de miocardio.

**Metodología:** El presente estudio es una cohorte retrospectiva que incluyó a 242 pacientes egresados de la unidad de cardiología del Hospital Carlos Andrade Marín entre el periodo de enero 2014 a diciembre 2015, divididos en dos grupos: pacientes con infarto agudo de miocardio sin otros antecedentes (n=121) y pacientes con infarto agudo de miocardio más antecedentes de diabetes y/o insuficiencia renal crónica (n=121). En cada grupo se evaluó la incidencia de eventos cardiovasculares adversos antes y después de los 12 meses tras el episodio, siendo estos últimos: mortalidad intra y extra hospitalaria, reinfarto, angina inestable, necesidad de nueva coronariografía, cirugía de revascularización miocárdica, otras enfermedades cardiovasculares, insuficiencia cardíaca postinfarto. Para la caracterización del efecto independiente de cada enfermedad se realizaron análisis individuales entre pacientes con diabetes sin insuficiencia renal (86), enfermos con insuficiencia renal sin diabetes (10) y pacientes con ambas enfermedades (25).

**Resultados:** En el grupo no expuesto la incidencia de eventos adversos fue del 41,3% (50 pacientes), en el grupo de exposición fue de 72,7% (88 pacientes) con el mayor porcentaje de eventos en pacientes con diabetes e insuficiencia renal crónica. La diabetes demostró un riesgo relativo de eventos cardiovasculares adversos después de los 12 meses de 1,77 (IC95%: 1,4-2,2, p=0,001), la insuficiencia renal RR=2,1 (IC95%: 1,2-3,4, p=0,001), y ambas enfermedades en conjunto un RR=2,4 (IC95%: 1,4-4, P=0,001). El evento adverso más frecuente fue la insuficiencia cardíaca postinfarto con una incidencia de 39,7% (48 pacientes) en el grupo de exposición vs 7,4% (9 pacientes) en el grupo no expuesto.

**Conclusiones:** La presencia concomitante de diabetes y/o insuficiencia renal crónica implica mayor riesgo de eventos cardiovasculares adversos tras un episodio de infarto agudo de miocardio, y en especial aquellos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en asociación con insuficiencia renal crónica tienen mayor riesgo en comparación con antecedentes de solo una de las enfermedades, dato que ayudaría la clasificación de los pacientes infartados para la predicción de mayor incidencia de mortalidad y otros eventos cardiovasculares desfavorables.

## **Abstrac**

**Introduction:** Diabetes and chronic renal failure are two commonly associated diseases that have been shown to be important cardiovascular risk factors. There is important evidence that correlates diabetes with worse clinical outcomes, as well as chronic kidney disease. However, there is less evidence about the impact they have when they are associated.

**Objective:** To demonstrate the effect of type 2 diabetes mellitus, chronic renal failure or its association in clinical outcomes after an episode of acute myocardial infarction

**Methodology:** The present study is a retrospective cohort that included 242 patients graduated from the cardiology unit of the Carlos Andrade Marín Hospital between the period of January 2014 to December 2015, divided into two groups: patients with acute myocardial infarction without other antecedents (n=121) and patients with acute myocardial infarction plus history of diabetes and/or renal failure (n=121). In each group the incidence of adverse cardiovascular events before and after 12 months after the episode were evaluated. Intra and extra hospital mortality, reinfarction, unstable angina, new coronary angiography, myocardial revascularization surgery, other cardiovascular diseases, post-infarction heart failure were considered as adverse cardiovascular events. For the characterization of the independent effect of each disease, individual analyzes were performed among patients with diabetes without renal failure (86), renal insufficiency without diabetes (10) and patients with both diseases (25).

**Results:** In the non-exposed group the incidence of adverse events was 41.3% (50 patients), in the exposure group it was 72.7% (88 patients) with the highest percentage of events in patients with diabetes and failure chronic kidney Diabetes showed a relative risk of adverse cardiovascular events after 12 months of 1.77 (95% CI: 1.4-2.2, p = 0.001), kidney failure RR = 2.1 (95% CI: 1, 2-3.4, p = 0.001), and both diseases together a RR = 2.4 (95% CI: 1.4-4, P = 0.001). The most frequent adverse event was post-infarction heart failure with an incidence of 39.7% (48 patients) in the exposure group vs. 7.4% (9 patients) in the non-exposed group.

**Conclusions:** Exposure to diabetes and/or chronic renal failure implies an increased risk of adverse cardiovascular events after an episode of acute myocardial infarction, and especially those patients with type 2 diabetes mellitus in association with chronic renal failure are those who have the highest risk compared with a history of only one of the diseases. This could help the classification of infarcted patients for the prediction of a higher incidence of mortality and other adverse cardiovascular events.

## Capítulo 1: Marco referencial

### 1. Introducción

El infarto agudo de miocardio es uno de los variados espectros clínicos de la cardiopatía isquémica y forma parte del grupo de enfermedades cardiovasculares (WHO, 2015). Durante los últimos años las enfermedades cardiovasculares se han convertido en una de las principales causas de muerte en todo el mundo, llegando a representar hasta el 31,5% de todas las muertes en el 2013 (Benjamin et al., 2017). Específicamente la cardiopatía isquémica también se ha convertido en la enfermedad que más contribuye en indicadores como los años de vida ajustados por discapacidad (C. J. L. L. Murray et al., 2015) (“WHO | Metrics: Disability-Adjusted Life Year (DALY),” 2014), lo que demuestra la gran carga que representa esta enfermedad para el paciente y la gran importancia que cobra para la salud pública.

A todo esto, se suma el hecho de que hasta el 80% de las muertes por enfermedades cardiovasculares e infarto agudo de miocardio ocurren en los países de bajos y medianos ingresos (C. J. L. L. Murray et al., 2015). En nuestro país, según estadísticas del instituto nacional de estadística y censos (INEC) en el año 2015 se registraron 5.064 muertes a causa de Enfermedades isquémicas del corazón, convirtiéndose en la principal causa de mortalidad general con un porcentaje de 7,82% (Instituto Nacional de Estadística y censos, 2015). Dentro de los últimos 30 años se ha logrado una disminución calculada de la mortalidad por infarto agudo de miocardio de hasta el 60%, debido a mejoras en el manejo, implementación de terapias de reperfusión temprana y nuevas aproximaciones farmacológicas. Sin embargo, al mejorar la supervivencia de estos pacientes también se ha visto un aumento de la incidencia de complicaciones como la insuficiencia cardíaca postinfarto (Frangogiannis, 2015).

En cuanto a la diabetes mellitus tipo 2 se ha estimado que en el mundo existen 23,4 millones de adultos diagnosticados de diabetes, 7.6 millones aun no diagnosticados y hasta 81,6 millones con prediabetes. En el 2014 hubo 76 mil muertes relacionadas con la diabetes mellitus en el mundo (Benjamin et al., 2017). En nuestro país la diabetes ocupó el segundo lugar de las 10 primeras causas de mortalidad, con 4566 muertes registradas en el año 2015 según datos de INEC, con un porcentaje de 7,05% siguiendo cercanamente a las enfermedades isquémicas del corazón, y además permaneciendo entre las 3 primeras causas de mortalidad por varios años (Instituto Nacional de Estadística y Censos, 2015).

Respecto a la enfermedad renal crónica (ERC), se ha registrado un aumento de su prevalencia globalmente. Según el estudio de la carga mundial de las enfermedades, la enfermedad renal crónica representa en la actualidad la décimo novena causa de mortalidad en el mundo, evidenciándose una importante escalda desde 1990 en donde ocupaba el puesto 36. Y aunque su incidencia ha disminuido parcialmente, el número de casos de ERC en etapa terminal han aumentado, y se prevé que para el año 2020 su prevalencia aumentará a 14,4% y 16,7% para el 2030 (Benjamin et al., 2017)(C. J. L. Murray et al., 2012).

Según datos de la sociedad latinoamericana de nefrología e hipertensión en américa latina la prevalencia de enfermedad renal es de 650 pacientes por cada millón de habitantes, con un incremento estimado del 10% anual (González-bedat, Rosa-diez, & Sesso, 2014). En el Ecuador en el año 2016 se registraron 9923 egresos hospitalarios por insuficiencia renal (Instituto Nacional de Estadística y Censos, 2016), y aunque no se tiene datos oficiales acerca de su prevalencia e incidencia, se estima que aproximadamente 11400 personas viven con ERC en nuestro país, y que existe un gran porcentaje de pacientes que no está diagnosticado (Ministerio de Salud Pública/MSP, 2015).

La relación que tienen estas 3 enfermedades es compleja; mantienen interacciones multidireccionales convirtiéndose cada una en factores de riesgo individuales para la aparición o la complicación de las demás. Se conoce que hasta el 65% de la hipertensión arterial y la diabetes mellitus degeneran en insuficiencia renal (Ministerio de Salud Pública/MSP, 2015).

Se ha demostrado desde hace tiempo que la enfermedad coronaria es una de las causas principales de morbilidad y mortalidad en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (Grundy et al., 1999) y de la misma manera, la evidencia sugiere que los pacientes con DM2 presentan además varios riesgos específicos relacionados, tales como: aumento de la prevalencia de enfermedad coronaria hasta el doble a comparación de los individuos sin DM2, (Sarwar et al., 2010); incremento de la extensión del territorio de isquemia, incremento de las probabilidades de sufrir una isquemia miocárdica silente o de presentar un episodio coronario agudo (H. L. Kim et al., 2013).

Los pacientes que padecen DM2 sin antecedentes de infarto previo, tienen el mismo riesgo de infarto y mortalidad coronaria (20 y 16% respectivamente) que aquellos sin DM2, pero con un infarto previo (Yusuf et al., 2004) (National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, 2002). Estas observaciones han llevado a considerar a la DM2 como un equivalente en riesgo de la enfermedad coronaria (Perk et al., 2012). Se han descrito también

asociaciones entre la magnitud de la enfermedad coronaria y el grado de control glicémico en pacientes con DM2 (Ravipati et al., 2006).

Respecto de la influencia que tiene la DM2 sobre el pronóstico del infarto de miocardio, se ha demostrado que incrementa el riesgo de complicaciones; por ejemplo en una corte retrospectiva que incluyó a 3367 pacientes se encontró mayor prevalencia de angina post infarto en los pacientes con DM2, efecto que se vio amplificado a través del tiempo e independientemente de factores terapéuticos, revascularización coronaria o la presencia de enfermedad multi-vaso, lo que se atribuye según el estudio, a una naturaleza más difusa de la enfermedad coronaria, progresión más rápida del daño vascular, y mayor demanda miocárdica en los pacientes con DM2 (Arnold et al., 2015).

Se ha encontrado además que la DM2 es un predictor independiente de insuficiencia cardiaca post infarto (OR 1.3; 95% CI, 1.16–1.50) (Weir, McMurray, & Velazquez, 2006). En un estudio prospectivo que incluyó a 5410 pacientes se demostró que el diagnóstico previo de DM2 en pacientes que sufren un infarto de miocardio con elevación del ST, es un predictor independiente para eventos cardiovasculares mayores a corto plazo (hazard ratio 1.211; 95% IC, 1.009–1.45) tales como mortalidad, shock cardiogénico, isquémica miocárdica recurrente, reinfarto (L. Tian et al., 2013). El impacto negativo que tiene el mal control de la DM2 también se ha probado; en un estudio de cohorte prospectiva realizado por David et al., (2014) que incluyo a 740 pacientes, se demostró que un valor elevado de glucosa al ingreso durante un episodio de infarto agudo de miocardio es un predictor robusto e independiente de muerte a los 30 días, con un RR de 1,05 IC: 1.02–1.09;  $p \leq 0.01$ .

En fin, existe gran cantidad de evidencia en este campo, que ha probado resultados similares respecto a la influencia negativa en independencia de otros factores, que tiene la DM2 en el pronóstico del infarto agudo de miocardio. También es necesario tomar en cuenta la importancia que toma el perfil del paciente diabético, que en gran parte de los casos tiene otros factores de riesgo aterogénico y que generalmente incluye hipertensión arterial, obesidad, dislipidemia, valores elevados de fibrinógeno plasmático (Szuskiewicz-Garcia & Davidson, 2014)(Fox et al., 2015) y sobre todo insuficiencia renal (Harjutsalo & Groop, 2014).

La importancia que cobra la insuficiencia renal en estos pacientes es marcada. Se conoce que hasta el 40% de pacientes con enfermedad renal terminal son diabéticos, además el riesgo de desarrollar insuficiencia renal aumenta con el tiempo de diagnóstico de la diabetes con un pico entre los 15 y los 20 años (Harjutsalo & Groop, 2014).

El riesgo cardiovascular que de por sí existe con la diabetes, se ve empeorado con el apareamiento de una enfermedad renal. Cuando se habla únicamente de insuficiencia renal crónica, se ha demostrado que es un factor de riesgo para enfermedad coronaria (Henriquez, Dikow, & Ritz, 2004)(Rodriguez-Iturbe & Correa-Rotter, 2010) y aunque existe controversia acerca de si es un factor de riesgo independiente, las personas que padecen insuficiencia renal tienen hasta 6 veces más riesgo de morir por causas cardiovasculares que por transición a enfermedad renal terminal (Benjamin et al., 2017)

En cuanto al pronóstico de pacientes con enfermedad isquémica presente, la evidencia sugiere que existe un aumento de la mortalidad después de un episodio de infarto agudo de miocardio, de intervención coronaria percutánea y de cirugía de revascularización coronaria en los pacientes con insuficiencia renal crónica (Henriquez et al., 2004)(Wright et al., 2002a)(Zakeri et al., 2005). E incluso se ha demostrado que leves grados de insuficiencia renal se convierten en factor de riesgo mayor para complicaciones cardiovasculares tras el infarto agudo de miocardio (Florez et al., 2006).

Se debe tomar en cuenta que los pacientes con enfermedad renal crónica muy frecuentemente padecen simultáneamente otros riesgos cardiovasculares tradicionales como hipertensión arterial, tabaquismo, dislipidemia, diabetes (o cualquier grado de resistencia a la insulina), sexo masculino y edad avanzada (Foley, Wang, & Collins, 2005; Muntner, 2005; Sarnak et al., 2003a), los cuales influyen principalmente en el incremento de riesgo cardiovascular en las primeras etapas de la insuficiencia renal crónica. Pero también se encuentran presentes factores de riesgo cardiovascular no tradicionales que incluyen retención de toxinas urémicas, anemia, niveles elevados de ciertas citoquinas, aumento de la ingesta de calcio, anomalías en el metabolismo mineral óseo y / o un estado combinado de inflamación-desnutrición.(Muntner, 2005).

Estas características son las que podrían explicar el peor pronóstico tras un infarto agudo de miocardio, que tienen los pacientes con insuficiencia renal crónica.

Existe abundante evidencia que correlaciona a la diabetes con peores resultados clínicos, así como también a la insuficiencia renal crónica. Sin embargo, existe menos claridad acerca del impacto que tienen sobre el pronóstico del infarto agudo de miocardio cuando se encuentran asociadas. Esto tomando en cuenta la gran relación que tienen ambas y el gran impacto que pueden tener sobre las condiciones terapéuticas y en su prevención secundaria.

El objetivo del presente estudio es determinar el efecto que tiene la diabetes mellitus tipo 2, la insuficiencia renal crónica o su asociación; en los resultados clínicos tras un episodio de infarto agudo de miocardio; tomando como indicadores, la mortalidad, el reinfarto, la angina, la insuficiencia cardiaca y la necesidad de re intervención coronaria percutánea; antes y después de los 12 meses posteriores al episodio. Para una óptima contextualización se presentan a continuación las definiciones conceptuales de las variables implicadas durante el presente trabajo.

### 1.1 Infarto agudo de miocardio.

Definido como un evento de necrosis de las células miocárdicas debido a episodios isquémicos prolongados que puede ocurrir por distintas causas, y que puede ser evidenciada por características clínicas, electrocardiográficas, elevación de marcadores bioquímicos, exámenes de imagen y en última instancia por patología (Kristian et al. 2013).

El infarto agudo de miocardio se puede clasificar según la presencia o no de una elevación del segmento ST en el electrocardiograma y además también se clasifica según el motivo que produce la isquémica celular en 6 tipos: tipo 1 cuando el infarto se produce por trombosis atero-coronaria, tipo 2 cuando es debido a una discordancia entre la oferta-demanda de oxígeno, tipo 3 aquel infarto que produce muerte súbita sin que haya oportunidad de corroborar con marcadores bioquímicos o electrocardiograma, tipo 4a es un infarto relacionado con una intervención coronaria percutánea (ICP) o trombosis de un stent coronario (4b), y finalmente el tipo 5 cuando acontece en relación con la cirugía de revascularización miocárdica (Anderson & Morrow, 2017).(Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert, Allan S. Jaffe, Maarten L. Simoons, 2013).

### 1.2 Diabetes mellitus tipo 2.

Es un complejo desorden metabólico crónico caracterizado por hiperglicemia como resultado de la pérdida progresiva de la capacidad secretora de las células beta pancreáticas y sobre un contexto de resistencia a la insulina. Los defectos en la secreción de la insulina están en relación con cierto grado de inflamación, estrés metabólico y otros contribuyentes incluyendo antecedentes genéticos (American Diabetes Association (ADA), 2017). Estado hiperglucémico que se ve relacionado a largo plazo con complicaciones macro y microvasculares significativas que conllevan a un daño de múltiples órganos (retina, riñones, nervios, sistema cardiovascular) y sus consecuentes implicaciones clínicas (Goldenberg & Punthakee, 2013).

### 1.3 Enfermedad renal crónica.

Está definida como un grupo heterogéneo de alteraciones que producen un daño en la función renal, el cual puede ser estructural o funcional. La afectación estructural puede ser evidenciada objetivamente según criterios patológicos o de imagen; o subjetivamente con marcadores bioquímicos como el sedimento urinario, niveles urinarios de creatinina y principalmente nivel de albuminuria medida con frecuencia como la relación albumina-creatinina, tomando como valor de referencia  $> 30 \text{ mg/g}$ .

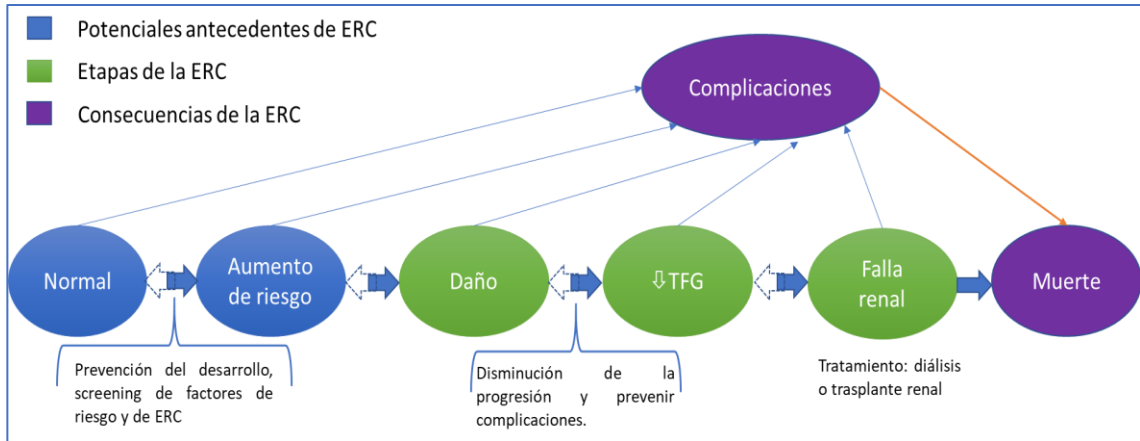
El daño funcional debe ser evaluado mediante la medición o la estimación de la tasa de filtración glomerular (TFG), con los niveles de creatinina sérica y una de las variadas ecuaciones de estimación. Se utiliza como límite un valor  $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ . La duración del daño estructural y la alteración funcional debe ser de al menos 3 meses para poder diferenciarlo de un evento agudo; esta duración puede ser objetivable e inferida según las condiciones en las que se presente la enfermedad (A S Levey et al., 2005)(Andrew S. Levey, Stevens, & Coresh, 2009)(KDIGO working group, 2017).

Debido al papel central de la TFG en la fisiopatología de las complicaciones, la enfermedad renal se clasifica en cinco etapas en base a la TFG de la siguiente manera: más de  $90 \text{ mL / min por } 1 \cdot 73 \text{ m}^2$  (etapa 1),  $60\text{-}89 \text{ mL / min por } 1 \cdot 73 \text{ m}^2$  (etapa 2),  $30\text{-}59 \text{ mL / min por } 1.73 \text{ m}^2$  (etapa 3),  $15\text{-}29 \text{ mL / min por } 1 \cdot 73 \text{ m}^2$  (etapa 4), y menos de  $15 \text{ mL / min por } 1 \cdot 73 \text{ m}^2$  (etapa 5). (Andrew S. Levey & Coresh, 2012).

En el modelo conceptual elaborado por el grupo KDOQI, la falla renal es precedida por un descenso en la TFG, a la cual a su vez le antecede una injuria renal (Andrew S. Levey et al., 2009). En el modelo se incluye una fase de potenciales antecedentes y exposición a factores de riesgo que pueden ser clasificados como susceptibilidad a ERC por condiciones sociodemográficos o genéticos o como factores de exposición que conducen a la enfermedad (Andrew S. Levey & Coresh, 2012).

Típicamente la ERC evoluciona a través del tiempo, empezando con un prolongado periodo de latencia en donde la enfermedad puede pasar desapercibida, seguida de una presentación tardía de los síntomas causados por las complicaciones de una función renal disminuida. Aunque la tasa de progresión es variable, no todos los pacientes evolucionan a la falla renal; por lo tanto, el diagnóstico de ERC no necesariamente equivale a un eventual desarrollo de falla renal. Incluso las etapas tempranas pueden ser reversibles mediante la toma de medidas preventivas o

terapéuticas. Este modelo conceptual también resalta la posibilidad de complicaciones desde etapas tempranas de la ERC, que generalmente conllevan a la muerte sin que haya existido progresión a falla renal (Andrew S. Levey et al., 2009).



*Figura 1. Modelo conceptual de la Enfermedad renal crónica.* Tomado de: Levey, A. S., & Coresh, J. (2012). Chronic kidney disease. *The Lancet*, 379(9811), 165–180. DOI:

## **2. Marco teórico**

Para la comprensión de los mecanismos que llevan al empeoramiento del pronóstico del infarto agudo de miocardio, se deben revisar los puntos comunes dentro de la fisiopatología y el desarrollo de cada enfermedad. Además de las posibles explicaciones existentes para esta asociación.

### **2.1 Aterosclerosis, inflamación y fisiopatología del infarto agudo de miocardio**

Los síndromes coronarios agudos representan uno de los espectros clínicos de la enfermedad arterial coronaria. La mayoría de estos síndromes resulta de la formación de una placa ateromatosa inestable y la pérdida de integridad del endotelio que la cubre. Las lesiones artero-escleróticas se forman típicamente durante un periodo muy prolongado de años o décadas. A pesar de la cronicidad en su formación, las complicaciones trombóticas que tienen estas lesiones pueden ocurrir de manera súbita (Libby, 2013). La disrupción de la cobertura endotelial de la placa permite el contacto del compartimiento sanguíneo con los contenidos altamente trombo génicos del centro de la placa, lo que en última instancia promueve la formación de un trombo intraluminal y la obstrucción del vaso (Anderson & Morrow, 2017).

#### ***2.1.1 Etapas en la formación de la placa ateromatosa***

Se han descrito varias etapas en el proceso de formación de la placa. Las lesiones precursoras de la placa son un engrosamiento de la capa intima de la pared endotelial y el xantoma intimal. Estas lesiones aparecen generalmente durante las primeras etapas de la vida y en sitios de bifurcación en donde el flujo sanguíneo tiende a ser más turbulento. Histológicamente el engrosamiento intimal consiste en superposición de capas de musculo liso con leves infiltrados de células inflamatorias. El xantoma intimal, comúnmente denominado “estría grasa”, corresponde a la acumulación de macrófagos en la capa intima del endotelio vascular (McGill et al., 2000). En la segunda fase estas lesiones sufren un engrosamiento patológico de la capa intima. Este engrosamiento de la capa intimal se produce por acumulaciones lipídicas extracelulares ricas en proteoglicanos y hialuronanos, además ausencia de células inflamatorias y/o necrosis. La tercera etapa consiste en la formación de una capsula fibrosa alrededor de un núcleo necrótico rico en lípidos. En el desarrollo de esta etapa se observa un aumento progresivo del nivel de colesterol libre, lisis de los componentes de la matriz extracelular (MEC) como proteoglicanos e infiltración por macrófagos (Virmani, Kolodgie, Burke, Farb, & Schwartz, 2000). El crecimiento del fibroateroma puede llegar desarrollar una estenosis luminal significativa. Sin embargo, se ha demostrado con angiogramografía la capacidad que demuestran las arterias coronarias de presentar

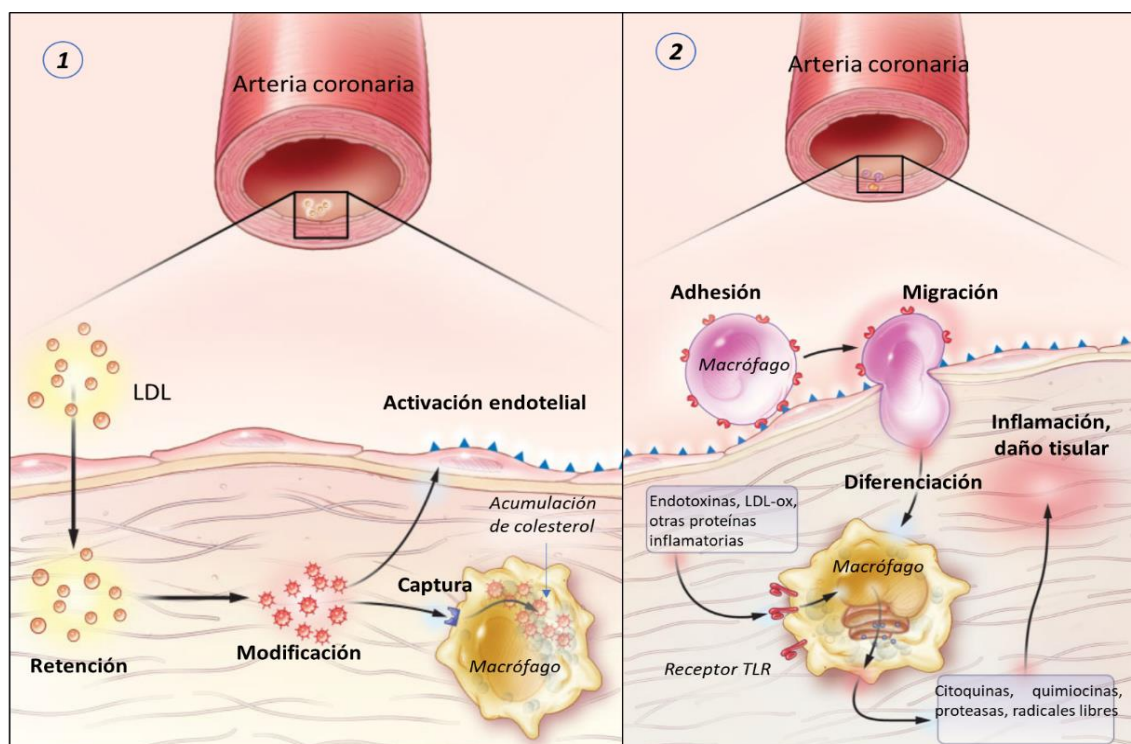
un crecimiento excéntrico que puede atenuar considerablemente la oclusión producida por la placa ateromatosa. La estenosis luminal llega a ocurrir en fases muy tardías en donde el crecimiento de la placa rebasa la capacidad de la arteria coronaria de compensar la oclusión mediante agrandamiento excéntrico, proceso denominado crecimiento arterial coronario positivo (Libby, 2013).

Dependiendo de las condiciones que se presenten, el fibroateroma puede evolucionar a la siguiente etapa, convirtiéndose en una placa vulnerable. Esto ocurre cuando el centro lipídico ocupa más del 25% del área de la placa y además la capsula fibrosa se adelgaza hasta menos de 65 micrómetros. Típicamente la capsula demuestra una ausencia de células musculares lisas. Esta lesión es considerada el preludio de la placa erosionada (Pant et al., 2014)

### ***2.1.2 Mecanismos de progresión y crecimiento de la placa ateromatosa***

El proceso de aterosclerosis ocurre en presencia de hiperlipidemia y es considerada una enfermedad inflamatoria. Estudios en animales han demostrado que la hipercolesterolemia causa una activación local del endotelio. La infiltración y retención de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en la capa íntima de las arterias inicia una respuesta inflamatoria (Hansson, 2005). Las LDL, atraviesan el endotelio por un proceso no mediado por receptores. Una vez que se encuentran en la capa íntima, los proteoglicanos y los glucosaminoglicanos presentes en esta capa, interaccionan con las LDL, lo que favorece su retención y agregación, así como los procesos de modificación proteolíticos y oxidativos (Genover, 2012). Se cree que la oxidación de las LDL realizada por células endoteliales, células musculares lisas y los macrófagos, es además un requisito necesario para el inicio del proceso inflamatorio (Pant et al., 2014). Esta activación endotelial se produce ya que la expresión de moléculas de adhesión endotelial como las VCAM-1 está típicamente regulada al alta por la hipercolesterolemia. Células con receptores de VCAM-1 como los monocitos y linfocitos, se adhieren al endotelio y migran hacia la capa íntima y el espacio subendotelial bajo la estimulación de quimiocinas y citoquinas producidas en el tejido inflamado (Hansson, 2005). Estas citoquinas y otros factores de crecimiento como el factor estimulante de colonias de macrófagos inducen una diferenciación de los monocitos en macrófagos, confiriéndoles dos tipos de receptores en particular: receptores tipo toll (TLR) y receptores scavenger. Los receptores scavenger cumplen la función de internalizar compuestos con patrones moleculares patógenos, capturando y destruyendo las lipoproteínas de baja densidad oxidadas. Si la cantidad de colesterol acumulado sobrepasa la capacidad del receptor scavenger para capturarlo, este se acumula en forma de ésteres de colesterol y colesterol libre en el citosol.

Este proceso lleva a la formación de las denominadas “células espumosas”. Los TLR en cambio al unirse a las LDL oxidadas, activan una cascada inflamatoria que lleva a la producción de más citoquinas, radicales libres de oxígeno y nitrógeno, proteasas, entre otras moléculas. Los antígenos presentados por los macrófagos, producen la activación de linfocitos tipo T (LsT), la mayoría de estas células activadas producen un espectro de citocinas tipo T1, como el interferón-gama, factor de necrosis tumoral (TNF) e interleucina-1, los cuales a su vez multiplican el proceso inflamatorio (Hansson, 2005). En la figura 2 se puede observar gráficamente el proceso.



**Figura 2. Rol de la inflamación en el mecanismo de progresión y crecimiento de la placa ateromatosa.**

1. Efecto activador de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) en el endotelio.

2. Rol de los macrófagos en la inflamación arterial.

Tomado y modificado de: Hansson, G. K. (2005). Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*, 352(16), 1685–1695. <https://doi.org/10.1056/NEJMra043430>

Las citoquinas producidas por los LsT producen una activación de la cascada inflamatoria que produce como resultado niveles elevados de interleucina-6 y proteína C reactiva que pueden ser detectados en circulación periférica. De esta manera la activación de un limitado número de células inmunes puede iniciar una potente cascada inflamatoria local y sistémicamente (Hansson, 2005). Otros marcadores inflamatorios como el fibrinógeno, interleucina-7, Interleucina-8, ligandina CD40, pentaxina3 también presentan elevación.

El crecimiento de la placa a través del tiempo se produce por la acumulación y muerte por mecanismos de apoptosis de las células espumosas. La acumulación de estos componentes, además de colesterol libre es lo que forma el núcleo necrótico de la placa. La hemorragia intraplaquetaria es otro de los factores que promueve el crecimiento de la placa. La acumulación de membranas eritrocitarias contribuye al depósito de colesterol libre, infiltración de macrófagos y agrandamiento del núcleo necrótico, por lo que representa un estímulo aterogénico potente. El riesgo de desestabilización de la placa se ve aumentado por estos factores (Kolodgie et al., 2003). El compromiso de la integridad de la microvasculatura endotelial podría explicar la fuga microvascular responsable de la hemorragia intraplaquetaria (Sluimer et al., 2009). Es importante mencionar que el crecimiento de la placa puede llevar a la oclusión de la luz del vaso coronario. Una obstrucción de hasta el 75% no causa una reducción del flujo coronario en reposo, sin embargo, cuando la demanda miocárdica se incrementa por ejercicio o taquiarritmias, esta restricción del flujo puede llevar al desarrollo de isquemia clínicamente evidenciable con síntomas anginosos (Frangiannis, 2015).

### ***2.1.3 Rotura de la placa***

La mayoría de los eventos coronarios fatales se produce por la rotura de la cápsula fibrosa de una placa. Las características de los fibroateromas accidentados son generalmente una cápsula fibrosa con un grosor menor de 50 a 65 micrómetros y un gran centro necrótico inflamatorio. Mas del 30% de las placas con estas características se asocian a una estenosis luminal de menos del 75% de la luz del vaso (Libby, 2013). La cápsula fibrosa de la placa debe su fuerza tensil a la matriz intersticial de colágeno sintetizado por las células musculares lisas del vaso sanguíneo. El papel de la inflamación nuevamente entra en juego en esta etapa ya que se ha demostrado la influencia que tiene en el metabolismo del colágeno, y la depleción de otras proteínas de la matriz extracelular y por lo tanto en la integridad de la capsula fibrosa. Cuando las células musculares lisas se ven expuestas a factores como el interferón- $\gamma$ , producido por LsT activados, su producción de nuevas moléculas de colágeno requeridas para la reparación e integridad de la capsula, se ve altamente comprometida (Libby, 2013). Las metaloproteasas (MMP) producidas por los macrófagos, MMP-1, MMP-8, MMP-13; tienen la capacidad de degradar activamente al colágeno fibrilar. Además, la producción de estas metaloproteasas en los macrófagos se ve ampliamente estimulada por citoquinas producidas por LsT como la ligandina CD154 (Libby, 2013). Es decir, la interacción entre estas dos células de la inmunidad innata y adquirida produce menor producción y mayor degradación del colágeno y otras proteínas de la matriz extracelular, ocasionando como resultado una capsula débil y friable más propensa a la ruptura y trombosis (Lafont, 2003) (Libby,

2013). Otros posibles contribuyentes son el vasoespasmo coronario y microcalcificaciones de la capa íntima (Maldonado et al., 2012).

#### ***2.1.4 Erosión de la placa***

La erosión superficial del ateroma coronario es un proceso menos comprendido, pero ocasiona hasta el 25% de los casos de eventos coronarios fatales (Arbab-Zadeh, Nakano, Virmani, & Fuster, 2012). Este tipo de lesión se ha visto asociada con otros factores de riesgo como el ser mujer, tabaquismo e hipertrigliceridemia. Se ha evidenciado que la mayoría de las placas erosionadas carece del característico infiltrado inflamatorio de las placas que sufrieron una ruptura. Se cree que la apoptosis inducida de células endoteliales promovida por el estrés oxidativo, mieloperoxidasas (una enzima producida por leucocitos activados), es la causa de la erosión endotelial. Similar al mecanismo de la ruptura, las metaloproteasas producidas por los macrófagos degradarían colágeno tipo 4 de la membrana basal, lo que favorecería la erosión (Libby, 2013).

#### ***2.1.5 Trombosis coronaria y su presentación clínica***

La trombosis coronaria intraluminal aguda es el paso culminante de la progresión aterosclerótica. Tiene como sustrato anatómico a las lesiones antes descritas tales como la ruptura o erosión de la placa (Abbate, Cioni, Ricci, Miranda, & Gori, 2012). El momento en que la capsula sufre una ruptura, se expone en la circulación sistémica el factor tisular junto con otros potentes factores procoagulantes en el núcleo de la placa, cuya producción también es influenciada por los macrófagos. El factor tisular activa la generación de trombina, esta a su vez transforma el fibrinógeno en fibrina, el factor tisular también induce la activación y agregación plaquetaria, proceso que finalmente lleva a la formación del trombo. La misma señal pro inflamatoria estimula mayor producción de CD159, una citoquina que induce la expresión de factor tisular en fagocitos mononucleares, multiplicando la agregación plaquetaria y el potencial trombo génico de la lesión (Libby, 2013). Algunos factores como la disfunción endotelial favorecen este proceso. Un endotelio dañado tiene un fenotipo caracterizado principalmente por ser más propenso a la vasoconstricción, ser procoagulante, activador plaquetario y anti fibrinolítico. Como causas principales de esta disfunción, se ha determinado al estrés oxidativo que inhibe la producción y biodisponibilidad del óxido nítrico (ON) y prostaciclina. Se conoce que el óxido nítrico tiene la capacidad de inhibir la respuesta inflamatoria y trombótica al evitar la proliferación de células como los monocitos, reducir su adhesión y además evitar la agregación plaquetaria (Genover, 2012), por lo tanto, su menor biodisponibilidad crea un estado inflamatorio de propensión a la trombosis con mayor riesgo cardiovascular (Abbate et al., 2012). A través de un mecanismo

similar de reducción de la biodisponibilidad del ON, otros múltiples factores pueden provocar disfunción endotelial, tales como el factor de necrosis tumoral (TNF), la interleucina-1 pero principalmente la diabetes, la hipertensión arterial, dislipidemia o insuficiencia renal; factores de los cuales se hablará en detalle más adelante (Genover, 2012).

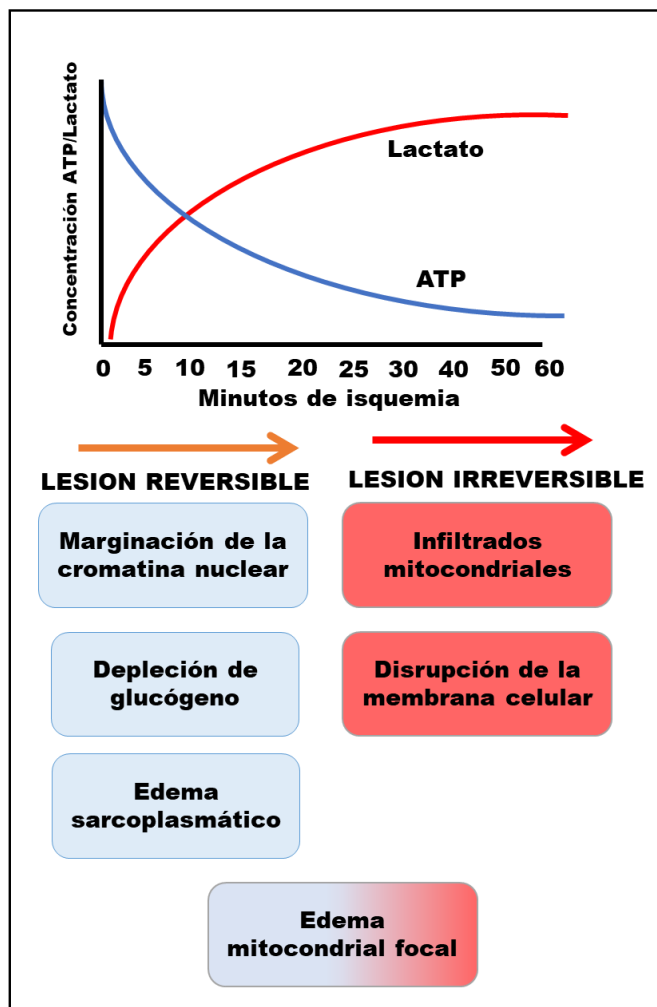
El papel de las plaquetas en la formación del trombo es protagónico. La ruptura de la placa con la subsecuente exposición del factor tisular y la matriz endotelial estimula la adhesión plaquetaria. La activación plaquetaria en cambio se produce por la acción de factores como las metaloproteasas, trombina, colágeno, tromboxano A<sub>2</sub>, factor activador plaquetario, adenosín difosfato (ADP), vasopresina, epinefrina, serotonina; todas presentes en el núcleo de la placa ateromatosa (Abbate et al., 2012). La activación plaquetaria también puede darse por las fuerzas de cizallamiento inducidas por el microambiente de la placa ateromatosa. La unión de la plaqueta al endotelio amplifica la respuesta inflamatoria mediante el reclutamiento de más células como los monocitos, la secreción de más moléculas de adhesión como P-selectinas, ICAM-1, la producción de quimiocinas (MCP-1, SDF-1, IL-8, RANTES, etc.) y la producción de moléculas procoagulantes como el tromboxano cuya secreción depende del cambio conformacional de la plaqueta activada. La hiperactivación plaquetaria amplificaría todas estas respuestas favoreciendo la formación del trombo (Abbate et al., 2012). Cuando se produce la activación de la plaqueta, es capaz de unirse con monocitos y neutrófilos, formando agregados que activan la liberación de enzimas como metaloproteasas que al degradar la matriz extracelular promueven aún más la ruptura de la placa y mayor trombogenicidad (Abbate et al., 2012).

La presentación clínica de la trombosis coronaria varía según el grado de oclusión que produzca. Un trombo oclusivo total produce una zona de isquemia importante y se manifiesta como un infarto con elevación del segmento ST. La oclusión parcial del vaso sanguíneo resulta en un infarto sin la elevación del segmento ST.

### ***2.1.6 Isquemia miocárdica***

La isquemia miocárdica es una consecuencia de un desbalance entre el aporte y la demanda de oxígeno (Frangogiannis, 2015). Mas del 80% de los infartos de miocardio ocurre en el contexto de un trombo intraluminal por aterosclerosis. El otro 20% se debe a otras causas como vasoespasmo coronario, embolismo coronario, o trombosis en un vaso normal no aterosclerótico (Burke & Virmani, 2007).

El miocardio es un órgano que depende del metabolismo aeróbico para la síntesis de moléculas de adenosín trifosfato (ATP) a partir de ácidos grasos. Menos del 10% de sus fuentes de ATP provienen de la oxidación del piruvato por glicolisis u oxidación de lactato (Burke & Virmani, 2007). Los cardiomiocitos contienen ciertas reservas de fosfatos de alta energía que pueden ser suficientes para mantener la contractilidad miocárdica durante un periodo de isquemia de hasta 60



**Figura 3. Cambios en el miocito durante el tiempo de isquemia.** La lesión irreversible se produce a partir de los 20 a 30 minutos y se caracteriza por infiltrados mitocondriales y disrupción de la membrana celular. Esto mientras se produce un aumento en la concentración de lactato y depleción de adenosín trifosfato (ATP).

Tomado de: Frangogiannis, N. G. (2015). Pathophysiology of myocardial infarction. *Comprehensive Physiology*, 5(4), 1841–1875. <https://doi.org/10.1002/cphy.c150006>.

segundos (Frangogiannis, 2015). Cuando se produce un estado de isquemia, el metabolismo cambia a glicolisis anaeróbica casi inmediatamente por la falta de oxígeno y glucosa, la formación de ATP disminuye dado que la vía anaeróbica no es capaz de producir la misma cantidad de ATP que la fosforilación oxidativa de la vía aeróbica (Frangogiannis, 2015). Por lo tanto, el ATP empieza a consumirse a una velocidad mucho más rápida de lo que es producido. Esta disminución de ATP a su vez condiciona el funcionamiento de las bombas de sodio y potasio, acumulándose sodio intracelular y potasio extracelular, provocando edema celular y reducción del potencial de acción de membrana en su amplitud y duración (Frangogiannis, 2015). El transporte de calcio intracelular en el sarcolema también se altera, y hay un aumento de la concentración citosólica de  $Ca^{+}$  que induce una activación de proteasas y

alteración en las proteínas contráctiles (Burke & Virmani, 2007). El grado de acidosis intracelular aumenta por la degradación de piruvato en ácido láctico durante el metabolismo anaeróbico. Uno

de los efectos de la acidosis es alterar la unión del calcio con las proteínas contráctiles ocasionando una disminución de la contractilidad de la zona en sufrimiento isquémico de manera casi instantánea. La rápida cesación de la función sistólica sirve como un mecanismo de protección al limitar el metabolismo celular y enlentecer el uso de las reservas de fosfatos de alta energía que le permiten al cardiomiocito sobrevivir durante más tiempo a pesar de la ausencia de perfusión (Frangogiannis, 2015). Esta disfunción sistólica es totalmente reversible si el periodo isquémico dura menos de 4- 5 minutos. Si la isquemia se prolonga más allá de 10 a 20 minutos, la disfunción sistólica se mantiene, a pesar de que no llegue a producirse muerte celular. A este fenómeno se lo denomina “corazón aturdido o hibernado”. Se debe al estrés oxidativo y una sobrecarga de calcio que inducen modificaciones en las proteínas contráctiles. La función sistólica se puede recuperar en un periodo aproximado de 24 horas si se eliminan las condiciones isquémicas por completo (Frangogiannis, 2015). Se provoca además también una disfunción diastólica por aumento de la compliance ventricular, alteración en la relajación y llenado ventriculares. Un estado hiperosmolar que provoca edema celular sumando a la disfunción en las proteínas contráctiles, ocasionarían esta disfunción diastólica (Frangogiannis, 2015). El daño celular se vuelve irreversible cuando se produce ruptura de la membrana celular y daño mitocondrial producido por infiltrados lipídicos y desnaturalización de proteínas (Burke & Virmani, 2007). Se cree que el tiempo necesario para inducir daño irreversible en los cardiomiocitos humanos es de 20 a 30 minutos.

### ***2.1.7 Mecanismos de necrosis miocárdica***

Las primeras evidencias de necrosis miocárdica son la cariólisis (disolución completa de la cromatina nuclear), degeneración vacuolar e hipereosinofilia. Estos cambios microscópicos se detectan aproximadamente dentro de las 3 primeras horas de haber iniciado la oclusión coronaria (Frangogiannis, 2015). La muerte de los cardiomiocitos se produce desde el endocardio hacia el epicardio a medida que avanza el tiempo de necrosis, aunque no se ha aclarado completamente la explicación de este suceso, se cree que se debe a la mayor resistencia de los vasos endocárdicos, a un flujo sistólico retrogrado hacia los vasos epicárdicos y a una reducida compliance vascular de las arterias sub endocárdicas inducida por las diferencias transmurales en la presión extravascular y el grosor de la pared. La circulación colateral característica de cada paciente podría ejercer también una gran influencia en el patrón de avance de la necrosis miocárdica (Algranati, Kassab, & Lanir, 2011) (Frangogiannis, 2015). En el lugar de infarto se reconocen además dos zonas: una zona central de necrosis miocárdica con flujo coronario nulo o muy disminuido, y una zona marginal con cardiomiocitos insultados isquémicamente, pero con conservación de cierto flujo por vasos colaterales. La supervivencia de esta zona marginal dependerá del tiempo total de

isquemia (Burke & Virmani, 2007). La ausencia de isquemia miocárdica observada electrocardiográficamente durante la oclusión transitoria con balones de reperfusión está asociada con la presencia de vasos coronarios bien desarrollados (Werner, 2014)(Burke & Virmani, 2007). Es por esta razón que la integridad de la circulación colateral es muy importante en el pronóstico del infarto agudo de miocardio. El desarrollo de la circulación colateral se ve comprometido en patologías como la diabetes y la insuficiencia renal. Y podría ser uno de los factores que empeoren el pronóstico tras un infarto agudo de miocardio en estos pacientes. Los mecanismos de muerte de los cardiomiocitos son principalmente dos: necrosis y apoptosis. La necrosis es un mecanismo pasivo que depende de agresores externos y se caracteriza por la pérdida de integridad de membrana celular y el desencadenamiento de una intensa respuesta inflamatoria. La apoptosis o muerte celular programada es un mecanismo que requiere energía y es desencadenado por la propia célula por lo que no produce respuesta inflamatoria. La apoptosis ocurre durante los primeros minutos de isquemia y en la zona marginal, también ha sido asociada con la lesión por reperfusión, mientras que la necrosis está implicada en la isquemia prolongada y se observa frecuentemente en la zona central del infarto (Burke & Virmani, 2007)(Frangogiannis, 2015).

## **2.2 Reparación cardiaca tras el infarto agudo de miocardio**

Un episodio isquémico produce la muerte de millones de células miocárdicas que no tienen capacidad de regeneración. por lo que es necesario un mecanismo de reparación que consiste en el remplazo de estas células muertas por una cicatriz colágeno sin capacidad contráctil, que previene lesiones catastróficas (como una ruptura miocárdica) al mantener la integridad estructural del ventrículo (Frangogiannis, 2015). Este proceso de reparación involucra complejos mecanismos moleculares que provocan el reclutamiento de células mesenquimales y la eliminación de células muertas; puede dividirse en 3 fases superpuestas: 1) la fase inflamatoria en donde al activarse una intensa respuesta inflamatoria se reclutan leucocitos que eliminan a las células muertas. 2) fase proliferativa que inicia tras el cese de señales pro inflamatorias y continúa con la migración de células mesenquimales que sintetizan proteínas de la matriz extracelular. 3) fase de maduración que consiste en la consolidación de la matriz extracelular y la remoción de las células reparativas. Mientras se realiza la reparación miocárdica se produce una dilatación ventricular para mantener el volumen de eyección, lo que a su vez provoca una sobrecarga de presión y volumen en zonas no afectadas por la isquemia e induce señales de remodelación celular de estas zonas (Frangogiannis, 2006)(Frangogiannis, 2014)(Frangogiannis, 2015).

### ***2.2.1 La fase inflamatoria y el papel de las alarminas***

La muerte de los cardiomiocitos resulta en la producción una respuesta inflamatoria que induce una infiltración leucocitaria en la zona de infarto y en su periferia (Burke & Virmani, 2007). Esta respuesta inflamatoria se produce gracias a la liberación de una gran variedad de moléculas intracelulares por parte de las células necróticas y moribundas que sirven como “señales de peligro” para activar respuestas inmunitarias innatas, de ahí que se las denominen “alarminas” (Chan et al., 2012). Estas “alarminas” provocan la activación de células con receptores apropiados como los TLR o los receptores de productos avanzados de la glicosilación. Dentro de las “alarminas” más importantes reconocidas, se encuentra la interleucina 1-alfa, ATP, RNA extracelular, proteínas de shock térmico, fragmentos de proteínas de la matriz como hialuronano y fibronectina y la HMGB1 (proteína del grupo 1 de alta morbilidad por sus siglas en ingles) (Dobaczewski, Gonzalez-Quesada, & Frangogiannis, 2010)(Timmers et al., 2012). El sistema de complemento también jugaría un rol importante al activarse y contribuir a la señalización inflamatoria y acentuar la necrosis miocárdica (Frangogiannis, 2015). Los radicales libres de oxígeno (ROS especies reactivas de oxígeno por su siglas en inglés) presentes durante el proceso isquémico y necesarios como parte del proceso de reparación después del infarto, cuando son producidos en exceso y saturan la capacidad de sistemas antioxidantes compensatorios como el glutatión peroxidasa o superóxido dismutasa, promueven la apoptosis celular, suprimen la función miocárdica, inducen degradación de la matriz extracelular y causan lesión inflamatoria, esto mediante la activación del complemento, activación del sistema NF-KB que estimula la síntesis de citocinas (Frangogiannis, 2015). Mediante estos mecanismos descritos de señalización molecular se activan y estimulan múltiples células del tejido cardiaco para cumplir funciones específicas en la reparación del tejido infartado.

Dentro de las más influyentes están los monocitos/macrófagos por el número de funciones que cumplen. Estas células tienen heterogeneidad fenotípica, y son capaces de diferenciarse en subpoblaciones con propiedades angiogénicas, fibrogénicas, antiinflamatorias, o regenerativas. Sus funciones incluyen: fagocitosis de células muertas y restos proteicos de la matriz extracelular, reguladores de la función inflamatoria mediante la producción de citoquinas, producción de factores de crecimiento, activación fibroblástica y remodelación de la matriz extracelular, neoformación vascular, y una posible función observada en modelos murinos es la regeneración mediante la formación de nuevas células miocárdicas (Nahrendorf & Swirski, 2013)(Frangogiannis, 2015)(Aurora et al., 2014).

Los fibroblastos se encuentran en espacios peri vasculares e intersticiales. Demuestran distintos fenotipos de diferenciación en cada fase de reaparición. En las primeras horas tras el infarto, la degradación de la MEC por las metaloproteasas genera restos proteicos que activa a los fibroblastos y estimula su actividad pro inflamatoria. Su fenotipo cambia y empiezan a sintetizar una matriz provisional rica en fibrina/fibronectina que sirve como “camino” para la migración de otras células hacia la zona de infarto. La fibronectina ED-A, la tensión mecánica y el factor de crecimiento transformante (TGF)  $\beta$  son esenciales para la transformación de los fibroblastos en miofibroblastos, las principales células secretoras de colágeno en la herida (Dobaczewski et al., 2010). La síntesis de colágeno y otras proteínas matricelulares como la trombospondina-1 y -2, osteopontina, tenascina-C, periostina y proteína ácida rica en cisteína (SPARC); inducen la organización y reticulación de la MEC. A medida que se supera la fase inflamatoria, el cese de la producción de factor de crecimiento fibroblástico (FCF) y el aislamiento de las fuerzas mecánicas cardiacas generada por la densa cicatriz de colágeno, producen quiescencia celular y su posterior desactivación y apoptosis (Dobaczewski et al., 2010) (Dobaczewski, De Haan, & Frangogiannis, 2012).

La función plaquetaria es moderatoria de la inflamación, secretan citoquinas y quimiocinas (Von Hundelshausen & Weber, 2007) que estimulan a los fibroblastos para la formación de la matriz provisional de fibrina. Las células endoteliales activadas por las alarminas y ROS cumplen la función de expresar moléculas de adhesión que facilitan la migración leucocitaria a la zona del infarto. Los neutrófilos reclutados se encargan de la limpieza de células muertas y de proteínas de la MEC, además generan radicales libres de oxígeno y otras enzimas proteolíticas que ayudan a la degradación del tejido muerto. Los cardiomiocitos sanos tienen la capacidad de secretar citocinas inflamatorias como la interleucina 6, interleucina 1b, cuando son estimulados por las “alarminas” como la proteína de shock térmico (J. Tian et al., 2013). El papel que juegan en la reparación miocárdica otras células como los mastocitos o linfocitos, esta menos entendido, ambas se encuentran en el tejido infartado en cantidades considerables y su función podría consistir en la modulación inflamatoria, activación y diferenciación como monocitos/macrófagos (Zouggari et al., 2013).

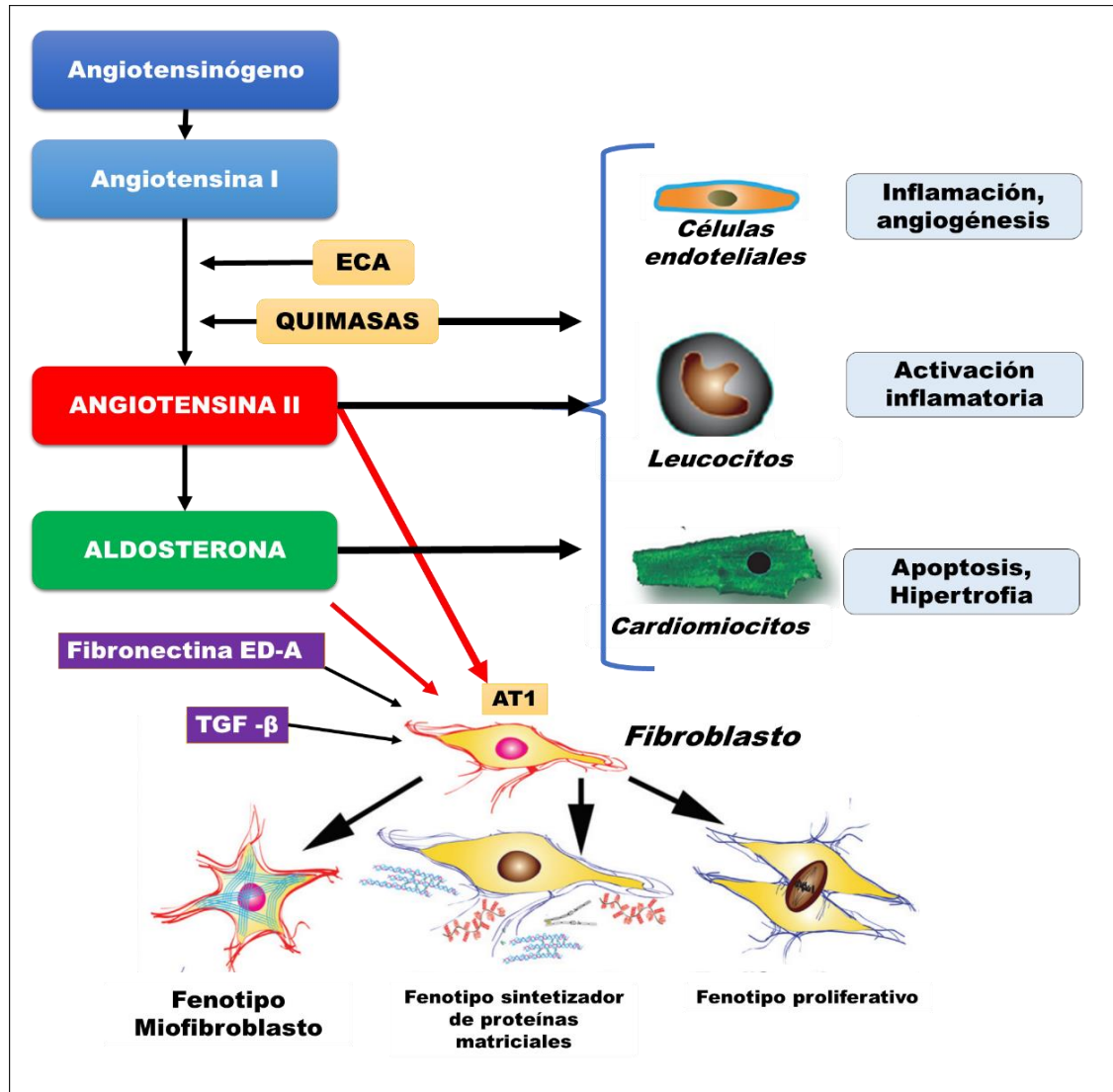
### ***2.2.2 Fase proliferativa***

El inicio de esta fase está marcada con la limpieza de células muertas, cuerpos apoptóticos, residuos de la matriz y la producción de señales antiinflamatorias que llevan a la supresión y resolución de las vías inflamatorias que fueron activadas en la fase anterior (Frangogiannis, 2015).

Esta fase también está caracterizada por cambios dinámicos en la composición de la matriz extracelular, mientras se produce la incorporación de proteínas matricelulares a la nueva matriz extracelular, proteínas que modulan la producción y actividad de factores de crecimiento y proteasas; además producen la activación de señales celulares clave en fibroblastos, macrófagos y células vasculares (Frangogiannis, 2012). Defectos en la supresión o resolución de la fase inflamatoria están asociados con una reparación defectuosa del tejido infartado. Una fase inflamatoria temporalmente expandida, intensa e hiperactiva tiene efectos particularmente negativos como la muerte de cardiomiocitos sanos, excesiva degradación de la MEC, expansión de la respuesta de fibrosis, alteración de la geometría y función ventricular (Frangogiannis, 2015).

Los mecanismos celulares principales que llevan a la supresión inflamatoria son variados y complejos. Dado que el principal estímulo inflamatorio son células muertas y restos proteicos de la matriz, una vez que estos se eliminan, se produce el cese de las señales pro inflamatorias y la estimulación de señales antiinflamatorias. Los macrófagos que fagocitan cuerpos apoptóticos liberan gran cantidad de citoquinas con acción antiinflamatoria como la interleucina 10 y TGF-B (Huynh, Fadok, & Henson, 2002)(Nathan & Ding, 2010). Los neutrófilos que infiltran el tejido miocárdico infartado liberan moléculas como la anexina A1 y lactoferrina tras sufrir apoptosis, moléculas cuya función es inhibir el reclutamiento y activación leucocitarias (Bournazou et al., 2009). Los cuerpos apoptóticos de los neutrófilos son captados por fagocitos que liberan moléculas antiinflamatorias como la IL-10 y TGF-B, lipoxinas y resolvinas (como mediadores lipídicos de resolución inflamatoria) (Soehnlein & Lindbom, 2010). La fagocitosis de cardiomiocitos muertos también suprime la función inflamatoria y evita la remodelación adversa del tejido miocárdico sano (Wan et al., 2013). Los macrófagos/monocitos también tienen la capacidad de liberar mediadores antiinflamatorios tras la fagocitosis de células muertas. Además en esta fase los macrófagos se diferencian y adquieren un fenotipo denominado M2 con capacidad de síntesis de moléculas con perfil antiinflamatorio, fibrogénico y angiogénico (Frangogiannis, 2015). Los linfocitos también se diferencian en subpoblaciones que adquieren capacidades resolutivas inflamatorias, como los linfocitos T reguladores (Tregs) y NKT, al secretar citoquinas inhibitorias que suprimen la inflamación en el tejido muerto (Frangogiannis, 2015). Otro mecanismo importante es la eliminación de residuos proteicos de la matriz como fragmentos de hialuronano, mediante la interacción con la molécula de adhesión CD44, expresada en distintas células, es un receptor que regula interacciones célula- célula y célula-matriz. La pérdida de este receptor celular está asociada con la prolongación e hiperactivación monocítica y neutrofílica con sobreproducción de citoquinas inflamatorias tras el infarto agudo de miocardio (Huebener et al., 2008).

Durante esta fase la función fibroblástica es todavía muy importante. Continuando con lo ya explicado anteriormente, el cambio de fenotipo fibroblástico hacia miofibroblastos se acentúa aún más en esta fase y adquiere distintas características como incremento de la síntesis de proteínas



**Figura 4. Rol del sistema Renina Angiotensina Aldosterona en la fase proliferativa.**

Los fibroblastos atraviesan una diferenciación fenotípica principalmente por estímulo del RAA. El sistema RAA influye radicalmente en la reparación y remodelación del tejido infartado al modular el fenotipo de cardiomiocitos, leucocitos y células endoteliales. Tomado y modificado de: Frangogiannis, N. G. (2015). Pathophysiology of myocardial infarction. *Comprehensive Physiology*, 5(4), 1841–1875. <https://doi.org/10.1002/cphy.c150006>

estructurales, expresión de proteínas contráctiles como la  $\alpha$ -actina del músculo liso (SMA) (Frangogiannis, 2015). El número de fibroblastos en la zona infartada aumenta gracias a la migración de progenitores fibroblásticos desde circulación sanguínea, transformación

mesenquimal de células endoteliales, epicardios y células musculo liso vasculares (Gabbiani, 2003) (Moore-Morris, Tallquist, & Evans, 2014) (Frangogiannis, 2015). Además de los ya señalados, otro de los factores que contribuye a la diferenciación de los fibroblastos en esta fase son la angiotensina II, factores de crecimiento como el TGF-B y proteínas matricelulares. Dentro de estos factores, se ha demostrado que el sistema Renina Angiotensina aldosterona (RAA) ejerce un rol crucial en la activación de la capacidades de síntesis de proteínas matriciales de los fibroblastos mediante la estimulación de receptores AT1 (Sun & Weber, 2000), sumado a esto la expresión local de receptores de los componentes del RAA esta aumentada en el tejido infartado (Frangogiannis, 2015). La aldosterona también ejerce acciones pro fibróticas mediante la estimulación directa de fibroblastos cardiacos, o la activación de programas fibróticos en células como los macrófagos y cardiomiocitos. Esta acción del sistema RAA en el tejido cardiaco puede ser mediada por factores de crecimiento como el TFG, factor de crecimiento fibroblásticos y el factor de crecimiento plaquetario. Los mastocitos expresan quimasas que podrían servir como un mecanismo alternativo para la producción de angiotensina II (Frangogiannis, 2015).

Un proceso importante durante la reparación miocárdica es la angiogénesis. Desde las primeras horas tras el infarto se generan estímulos angiogénicos, tales como factor de crecimiento endotelial vascular (Frangogiannis, 2015). La neovasculatura en el tejido infartado es hiper permeable y pro inflamatoria debido a la carencia de una capa de pericitos (Ren, Michael, Entman, & Frangogiannis, 2002), y su función primara consiste en proveer los nutrientes y el oxígeno necesario a las células mesenquimales activas de la zona infartada. A medida que la cicatriz colágena se va formando, la vasculatura atraviesa un proceso de maduración con la adquisición de la capa pericitaria que disminuye la permeabilidad vascular, promueve la resolución inflamatoria y confiere estabilidad al tejido en reparación (Frangogiannis, 2015).

### ***2.2.3 Fase de maduración***

Durante esta fase la cicatriz en formación sufre una serie de cambios en su composición y su inicio está marcado con la reticulación de las proteínas estructurales que forman la nueva MEC. Los cambios principales consisten en: la reticulación del colágeno mediante la regulación positiva de enzimas como la lisina-oxidasa (Xie et al., 2012); el número de miofibroblastos disminuye drásticamente por los mecanismos de quiescencia celular antes explicados y con ello disminuye la síntesis de proteínas matricelulares y otras proteínas contráctiles; la angiogénesis es inhibida y se produce regresión de los vasos que no consiguieron desarrollar capa pericitaria (Ren et al., 2002). Los procesos que inducen estos cambios son menos entendidos, pero se cree que el cese en

la producción de factores de crecimiento fibrogénicos, la limpieza de proteínas matricelulares y la activación de señales celulares “de parada” suprimen la función fibro y angiogénica del tejido infartado (Frangogiannis, 2015). Uno de los mecanismos de parada descritos es la regulación negativa de receptores TLR activadores de la vía inflamatoria NF-KB, mediante otros receptores conocidos como receptor de interleucina 1 asociado a cinasas (IRAK sus siglas en inglés) cuya función es desactivar la transcripción de los TLR. Los receptores IRAK se encuentran expresados mayoritariamente en esta fase de maduración y en estudios en donde se evaluó el efecto de su eliminación genética, se demostró un aumento de la respuesta inflamatoria y una remodelación cardiaca deletérea (Xie et al., 2012). El defecto en la producción de esta y otras señales de parada puede llevar a una remodelación cardiaca patológica (Frangogiannis, 2015).

## **2.3 Fisiopatología de las complicaciones del infarto agudo de miocardio**

Después de un episodio isquémico extenso el miocardio sufre cambios sustanciales en la forma y estructura ventricular, los segmentos infartados se vuelven fibrosos, sin motilidad, adelgazados; mientras que los segmentos de miocardio viable sufren un proceso de hipertrofia. A estos cambios se los denomina remodelamiento ventricular (Frangogiannis, 2015). La mayoría de las complicaciones del infarto agudo de miocardio están relacionadas con este proceso de remodelación cardiaca. Sus consecuencias iniciales conllevan a la dilatación de las cámaras cardiacas y la consecuente progresión de una disfunción ventricular, insuficiencia cardiaca, mayor incidencia de procesos arrítmicos (St John Sutton, 2003) y por lo tanto mayor mortalidad (Frangogiannis, 2015). En la remodelación cardiaca no solo influyen los mecanismo celulares y moleculares ya explicados, sino que además entran en juego alteraciones en el tejido no infartado que se ve expuesto a una mayor sobrecarga de volumen, tensión, respuestas inflamatorias/fibróticas y mecanismos neuro humorales de compensación que lo lleva a su hipertrofia y la fibrosis (Frangogiannis, 2015).

### ***2.3.1 Insuficiencia cardiaca postinfarto.***

La insuficiencia cardiaca se produce como una incapacidad del tejido miocárdico de mantener un adecuado volumen de eyección que cumpla los requerimientos metabólicos de los tejidos mientras mantiene presiones normales de llenado ventricular (Tanai & Frantz, 2016). Es la más frecuente de las complicaciones postinfarto y su causa principal es la reducción de la masa contráctil ventricular. Está asociada a un mal pronóstico tras el infarto y el grado de falla ventricular durante la fase aguda se correlaciona directamente con la mortalidad (Genover, 2012). Los mecanismos

tras el infarto que pueden contribuir al desarrollo de insuficiencia cardiaca son una reducción del número capas del ventrículo por la reorganización de las fibras cardiacas acompañados de elongación de los cardiomiocitos. La degradación de la matriz intersticial por metaloproteasas destruye el mecanismo de sostén del miocardio y promueve la dilatación ventricular. Alteraciones en la organización, la distribución espacial y la contracción de los miofibroblastos en el tejido cardiaco también pueden resultar en una maduración de la cicatriz alterada con afectación de tejido sano (Frangogiannis, 2015). La gravedad de estas alteraciones depende en gran forma del tamaño del infarto, así también como el nivel de respuesta inflamatoria/fibrótica (Frangogiannis, 2015), es por esto que cuando la necrosis afecta a más del 25% aparecen signos clínicos de insuficiencia cardiaca y cuando supera más del 40% el shock cardiogénico es inminente (Genover, 2012).

### ***2.3.2 Aneurisma ventricular.***

Este término se refiere a un área dilatada y sin motilidad del tejido cardiaco. Es una forma extrema de remodelación cardiaca. La mayoría de los aneurismas ventriculares afectan al ápex dado que es la zona más delgada de la pared ventricular. Se produce cuando sobre una cicatriz no contráctil adelgazada las fuerzas mecánicas de la contracción ventricular inducen un abombamiento de esta región estructuralmente más débil y vulnerable. Los pacientes con aneurismas ventriculares tienen mucho mayor riesgo de mortalidad que los pacientes con una fracción de eyección comparable, pero sin aneurisma. La muerte en estos pacientes generalmente es causada por una falla cardiaca progresiva, eventos embolicas o taquiarritmias ventriculares (Frangogiannis, 2015).

### ***2.3.3 Ruptura cardiaca.***

La ruptura cardiaca, aunque menos frecuente tiene consecuencias catastróficas. Entre los factores que pueden interactuar para producirla se encuentran en primer lugar un infarto transmural de gran tamaño que sumado a una reacción inflamatoria intensa y acentuada con mecanismos de reparación alterados resulta en la ruptura del tejido miocárdico. Estos factores producen un tejido ventricular muy débil y friable que termina cediendo ante las fuerzas de contracción. La ruptura puede involucrar a los músculos papilares, a la pared ventricular libre o al septo (Frangogiannis, 2015). La reperfusión temprana reduce en gran manera la incidencia de ruptura cardiaca, probablemente debido a que una reperfusión temprana implica menor compromiso transmural, menor reacción inflamatoria y mejor respuesta reparativa (Frangogiannis, 2015).

### ***2.3.4 Shock cardiogénico.***

El shock cardiogénico es un estado de hipoperfusión corporal que se produce como resultado de un bajo gasto cardiaco y produce alteración de homeostasis corporal (Shah & Cowger, 2014).

Ocurre entre el 5 al 8% de pacientes que hospitalizados con IAMCST y el 2 al 3% de pacientes con IAMSST (Reynolds & Hochman, 2008). Es la principal causa de mortalidad en pacientes hospitalizados con infarto agudo de miocardio (Shah & Cowger, 2014). La serie de acontecimientos que producen shock cardiogénico inicia con el evento isquémico que produce disminución del volumen de eyección por una reducción de la masa cardiaca contráctil, hecho que empeora la perfusión coronaria y exagera la isquemia convirtiéndose en un círculo vicioso que acelera el apareamiento y agrava el cuadro del shock cardiogénico. Como una respuesta a este decaimiento de la función circulatoria central se produce la activación del sistema adrenérgico. El aumento de la producción de catecolaminas y angiotensina II inducen vasoconstricción periférica y por ende un aumento de la poscarga que, sumada a la respuesta cronotrópica provocada por las catecolaminas, incrementan el trabajo cardiaco y el consumo de oxígeno, lo que empeora progresivamente el proceso isquémico de por sí ya instaurado en el miocardio (Cooper & Panza, 2013). La producción de angiotensina II desencadena la liberación de aldosterona y esta la retención de líquido con un consecuente agravamiento del edema pulmonar y la hipoxia (Frangogiannis, 2015). El papel de la inflamación de vuelve relevante nuevamente ya que se ha demostrado que en los pacientes con shock cardiogénico existe una elevación de los niveles de interleucina 6, factor de necrosis tumoral, interleucina 8, entre otras (Geppert et al., 2006) (Debrunner et al., 2008). Dado que las citoquinas proinflamatorias son potentes depresoras miocárdicas en aquellos pacientes con un estado inflamatorio aumentando, como los diabéticos e insuficientes renales, pueden ser más susceptibles de sufrir un episodio de shock cardiogénico tras el infarto agudo de miocardio (Frangogiannis, 2015). Estos mediadores inflamatorios también conllevan la producción de altos niveles de óxido nítrico induciendo vasodilatación y empeoramiento de la hipotensión (Cooper & Panza, 2013). El papel de las citoquinas puede ser la explicación al hecho de que no siempre la magnitud de un infarto debe ser severa para causar shock cardiogénico, e incluso se ha observado que en pacientes con una depresión de la función sistólica moderada sufren shock mientras que otros con una depresión severa de la función miocárdica no lo presentan (Frangogiannis, 2015).

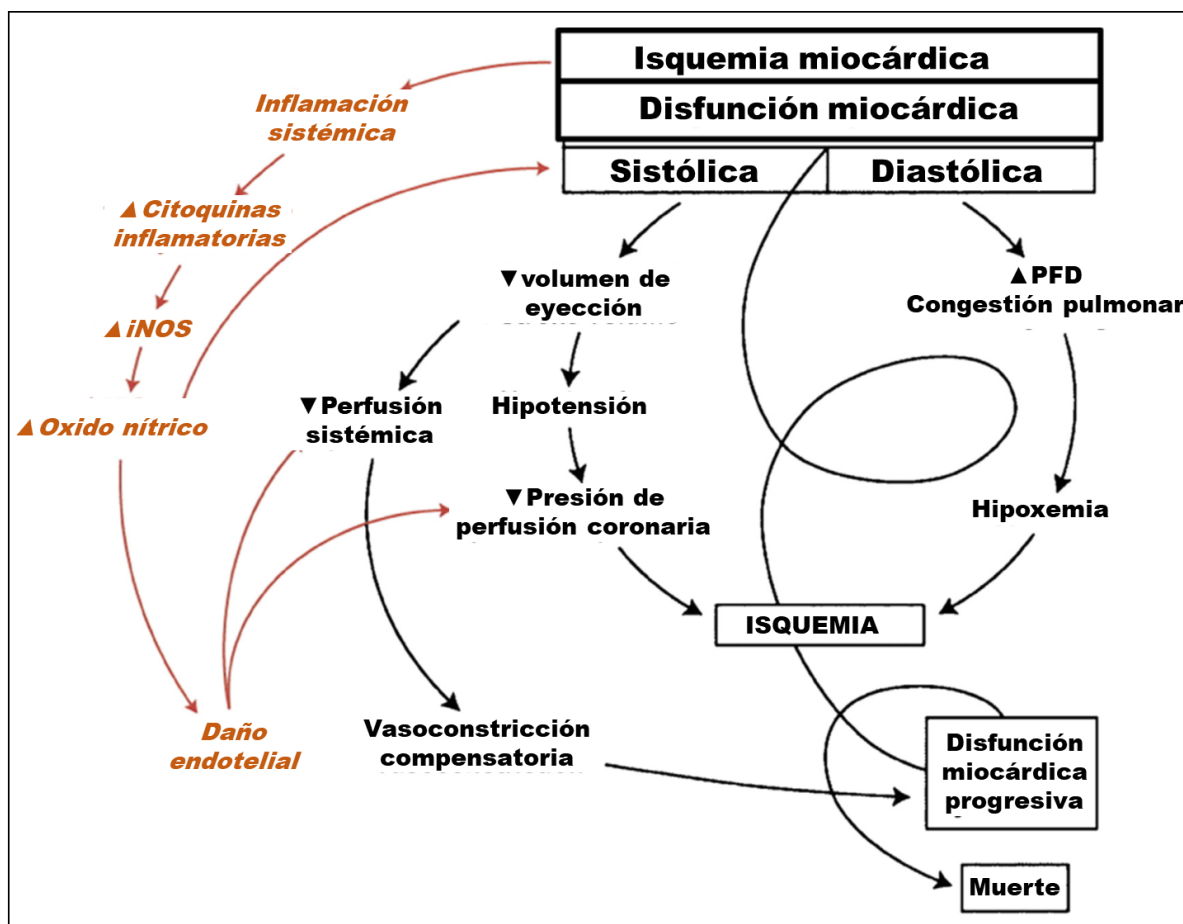


Figura 5. Shock cardiogénico en el infarto agudo de miocardio.

La isquemia miocárdica induce pérdida de masa contráctil con disfunción sistólica y diastólica, disminuyendo la perfusión coronaria y agravando la isquemia. La inflamación sistémica agrava el proceso de isquemia.

Tomado y modificado de: Cooper, H. A., & Panza, J. A. (2013). Cardiogenic Shock. *Cardiology Clinics*, 31(4), 567–580. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2013.07.009>

### 2.3.5 Defectos en la conducción y arritmogénesis.

Gran parte de los pacientes con infarto agudo de miocardio presentan eventos arrítmicos en fases tempranas o tardías post infarto siendo una causa importante de mortalidad. Las extrasístoles ventriculares son muy frecuentes en las primeras 72 horas tras el episodio isquémico, la fibrilación ventricular se presenta generalmente en las 6 primeras horas en hasta el 10% de los pacientes, un 20% de pacientes presenta bradicardia sinusal por aumento del tono vagal especialmente en infartos inferiores, un 30% presentan taquicardia sinusal por el efecto adrenérgico mayoritariamente en infarto anteriores. Los bloqueos auriculoventriculares están presentes hasta en el 10% de los casos (Genover, 2012). En las primeras horas tras el infarto las alteraciones iónicas causadas por la isquémica favorecen alteraciones disrítmicas, colaborado además por la estimulación simpática que mejora la automaticidad de las fibras de Purkinje. En las fases tardías la fibrosis contribuye a la creación de una barrera de tejido no excitable que bloquea la conducción

del potencial eléctrico y favorece circuitos de reentrada. El sistema renina angiotensina aporta a la arritmogénesis mediante las alteraciones que provoca en los canales iónicos de los cardiomiocitos y por la activación de señales pro fibróticas/inflamatorias (Frangogiannis, 2015). Por último, también se ha descrito al estrés oxidativo como posible mecanismo, mediante las acciones ejercidas sobre la biodisponibilidad de canales de sodio en el cardiomiocito (Fukuda et al., 2005).

### ***2.3.6 Enfermedad pericárdica.***

La afectación pericárdica es frecuente tras el infarto agudo de miocardio. se ha reportado una incidencia de efusión pleural hasta el 43% de los casos con poca relevancia clínica y con resolución espontánea en un curso de 3 semanas. La pericarditis post infarto tiene una incidencia del 7 al 41% de los casos dependiendo de los criterios utilizados para definirla. Es más frecuente en infartos transmurales y es un probable reflejo de la reacción inflamatoria que produce la necrosis de los cardiomiocitos (Frangogiannis, 2015).

### ***2.3.7 Angina postinfarto.***

Es el dolor torácico anginoso que aparece a partir de las 24 horas durante la hospitalización inicial. Se sabe que es un claro marcador de mal pronóstico y se lo ha visto asociado a una mayor incidencia de reinfarcto durante la hospitalización y mortalidad post hospitalaria (Genover, 2012).

## **2.4 Factores de riesgo para eventos adversos tras el infarto agudo de miocardio**

Los pacientes que sufren un infarto agudo de miocardio enfrentan un incremento del riesgo de sufrir futuros eventos cardiovasculares que incluyen mayor mortalidad, falla cardíaca, arritmias, angina, eventos cerebrovasculares entre otros. Muchos factores influyen en este incremento del riesgo en distintas maneras y con las mismas bases fisiopatológicas. El elemento central en todas ellas es la inflamación y el daño vascular relacionadas con una mayor extensión del tejido afectado. Se podrían clasificar estos factores de riesgo en aquellos presentes antes del episodio de infarto agudo de miocardio y aquellos que están relacionados con la gravedad de la presentación del evento isquémico.

### ***2.4.1 Factores de riesgo presentes antes del infarto agudo de miocardio.***

Son 4 los factores de riesgo cardiovascular modificables que predicen primordialmente el riesgo en el infarto de miocardio: la **hipertensión, el tabaquismo, la dislipidemia y la diabetes**. Las implicaciones negativas que tienen individualmente en el pronóstico del infarto ha sido bien

documentada y son primordiales en las escalas de riesgo, sin embargo, se ha encontrado en varios estudios que la relación entre el número de estos factores de riesgo presentes y la mortalidad intrahospitalaria y a los 30 días, es inversamente proporcional (Odds-ratios de 1.54, 1.39, 1.30, 1.10, 1.09 y 1.00 con 0, 1, 2, 3, 4 y 5 factores de riesgo, respectivamente) (Canto et al., 2011). Es decir, una paradoja que implica que mientras mayor es el número de factores de riesgo menor es el riesgo de mortalidad. La posible explicación a esta paradoja puede ser el hecho de que en primer lugar los grandes estudios que han demostrado esto, fueron realizados en países desarrollados en donde el manejo del paciente infartado asociado con la presencia de más factores de riesgo cardiovascular, es mucho más estricto y eficaz; estos pacientes reciben monitoreos más frecuentes, terapia dirigida, inicio y continuación de la medicación adecuada; y la mejora de la mortalidad podría estar relacionada con estos aspectos terapéuticos (Nauta, Deckers, van der Boon, Akkerhuis, & van Domburg, 2014).

**La insuficiencia renal crónica** y la **falla renal** también están asociadas a mayor riesgo y peor pronóstico tras el infarto agudo de miocardio, y la magnitud de este efecto se ha evaluado en varios estudios que demuestran un incremento proporcional de la mortalidad en pacientes con menores tasas de filtración glomerular (mortalidad a los 3 años para los pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (TFG) de  $\geq 75$ , 60 a 74.9, 45 a 59.9 y  $< 45$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> fue 14.1%, 20.5%, 28.9% y 45.5% respectivamente). Se ha determinado que incluso leves disminuciones en la tasa de filtración glomerular (TFG) están relacionadas con peores resultados clínicos tras el infarto agudo de miocardio. Esto fue demostrado en un estudio en donde se incluyeron a 14527 pacientes con infarto agudo de miocardio y se encontró que debajo de una TFG  $< 81$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> cada 10 puntos de disminución, está asociado con un Hazard Ratio para muerte y resultados adversos no fatales de 1,10 con IC de 1.08-1,12) (Anavekar et al., 2004b).

Otros factores son la presencia de **enfermedad arterial periférica** que ha sido relacionada con una probabilidad de hasta 5 veces mayor de muerte tras el infarto agudo de miocardio (Narins, 2004) y un **bajo índice de masa corporal (IMC)** que ha sido determinado como un importante factor de riesgo para mortalidad después del infarto agudo de miocardio independientemente de otros factores (Buchholz, Krumholz, & Krumholz, 2016).

#### ***2.4.2 Factores de riesgo relacionados con la gravedad de presentación del evento isquémico***

La **falla cardiaca** es uno de los parámetros clínicos más importantes a evaluar durante un episodio agudo de infarto de miocardio. Signos clínicos o radiográficos de falla cardiaca indican una grave

alteración sistólica/diastólica en el miocardio que se asocian con un peor pronóstico. La **clasificación de Killip** es una de las formas de evaluación de la falla cardiaca. Consta de 4 categorías: I sin evidencia de falla cardiaca, II signos de insuficiencia cardiaca leve, III edema pulmonar, IV shock cardiogénico (Killip & Kimball, 1967). La mortalidad postinfarto es directamente proporcional al incremento de la clase Killip (Gallindo De Mello et al., 2014), una clase Killip IV al ingreso aumenta el riesgo de muerte intrahospitalaria en hasta 16 veces más (Taguchi et al., 2017).

Siendo la **hipotensión** y la **taquicardia** signos del shock, se los ha considerado como factores de riesgo para resultados adversos cuando la presión sistólica es menor de 100 mmHg y un ritmo cardiaco sostenido mayor a 90 lpm; datos que implican alteración de la función sistólica del ventrículo izquierdo, con peor pronóstico (Becker et al., 1998).

Los **signos electrocardiográficos** que han sido relacionados con peor pronóstico son generalmente los que implican mayor territorio miocárdico afectado y en ese aspecto: infartos de pared anterior en comparación a los de cara inferior, presencia de ondas Q, mayor cantidad de derivaciones afectadas con elevación del ST, segmento ST permanentemente elevado tras 90 a 180 minutos tras la fibrinólisis (Mirvis & Goldberger, 2014).

Uno de los eventos disrítmicos comunes tras el infarto es la **fibrilación auricular** (FA) con una incidencia reportada de 6 al 7,8%, y su aparición está asociada con mayor mortalidad. En un estudio realizado en 3220 pacientes se encontró que la aparición de fibrilación auricular está asociada con un aumento del riesgo de mortalidad independientemente de otros factores con un HR de 3,77 IC 3,37-4.21 y la magnitud de ese riesgo se correlaciono con el momento de su presentación, con el mayor riesgo cuando la FA se presentaba después de los 30 días después del infarto (Jabre et al., 2011; Pizzetti et al., 2001).

Los **biomarcadores cardiacos** han sido propuestos como factores de riesgo para peores resultados tras el infarto. El nivel sanguíneo de CK-MB tiene una relación directa con el tamaño del infarto por ende sus niveles elevados están relacionados con un peor pronóstico indirectamente por este hecho. No se recomienda usar este biomarcador como elemento diagnóstico o pronóstico dado su menor sensibilidad y especificidad a comparación con otros biomarcadores como las troponinas (Tricoci & Leonardi, 2015) (Saenger & Jaffe, 2008). Estas últimas tienen un valor predictivo fuerte, sus niveles sanguíneos también están relacionados con el tamaño de la zona afectada. Un metaanálisis de 21 estudios con 18,982 pacientes con síndrome coronario agudo se encontró que valores séricos elevados de troponinas (T o I) se asociaban con un mayor riesgo de muerte cardíaca

o reinfarto a los 30 días (OR 3,44, IC: 2,94-4,03) (Ottani et al., 2000). Además, su elevación también ha sido asociada con resultados adversos a largo plazo (desde 5 meses hasta 3 años). El nivel de elevación también se correlaciona con malos resultados, demostrándose un aumento casi proporcional de la mortalidad al aumento del nivel sérico de troponinas (Lindahl, Toss, Siegbahn, Venge, & Wallentin, 2000).

El **nivel sérico de potasio** también ha sido nombrado como un factor de riesgo para mal pronóstico. En un estudio realizado en cerca de 40.000 pacientes se determinó una relación entre el valor medio de potasio al ingreso y la mortalidad. Un nivel de potasio sérico medio al ingreso de 3.5 a <4.0 mEq/L como referencia, la Odds ratio ajustados para la mortalidad de aquellos con niveles séricos de potasio de <3.0, 3.0 a <3.5, 4.0 a <4.5, 4.5 a < 5.0, 5.0 a <5.5 y  $\geq 5.5$  mEq/L fueron 8.11, 1.45, 1.25, 1.96, 3.27 y 6.44, respectivamente. Es decir, los riesgos más altos fueron con niveles altos o bajos de potasio. Es importante observar que los pacientes con niveles de potasio sérico entre 4.5 y 5.0 mEq/L, un rango que anteriormente se consideraba "dentro de los límites normales", tienen un riesgo de muerte casi del doble en comparación con aquellos con niveles entre 3.5 y <4.0 mEq/L (Goyal et al., 2012).

El **control glicémico** es un factor importante en el pronóstico del infarto de miocardio. Existe una asociación positiva entre la hiperglicemia y el incremento de la mortalidad en pacientes con y sin diabetes (Goyal et al., 2009). El resultado a largo plazo después de un infarto agudo de miocardio es peor en los pacientes diabéticos que los pacientes no diabéticos que sufrieron un infarto. El efecto adverso se manifiesta por aumentos en la mortalidad y eventos cardiovasculares no mortales como reinfarto o insuficiencia cardíaca (Franklin, 2004).

Ciertos parámetros de la biometría hemática han sido correlacionados con resultados adversos. Un conteo de **leucocitos** elevado por más de 15.000 / $\mu$ L, que es un marcador de inflamación, tiene un mayor riesgo de eventos adversos y mortalidad a corto y largo plazo después de un infarto de miocardio (Barron, Cannon, Murphy, Braunwald, & Gibson, 2000; Barron, Harr, Radford, Wang, & Krumholz, 2001; Grau et al., 2004). Asimismo, la **anemia** parece ser un predictor de pronóstico adverso en pacientes IAMCST. En un metaanálisis que incluyó a más de 25,000 pacientes con IAMCST, la mortalidad cardiovascular a los 30 días se asoció con un incremento del riesgo de 1.21 veces por cada declinación de 1 g/dL en la hemoglobina por debajo de los 14 g/dL (Sabatine, 2005). El riesgo también aumentó significativamente (OR ajustado 1,79) en pacientes con valores de hemoglobina superiores a 17 g / dL. También puede haber un aumento graduado en la

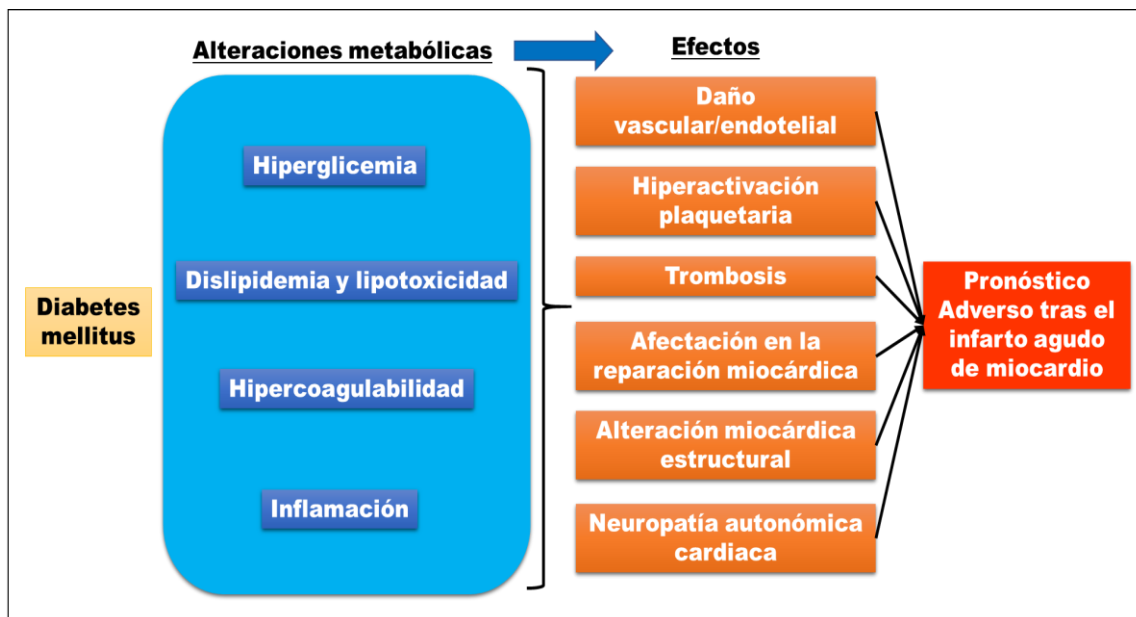
mortalidad tardía (hasta 24 meses) en pacientes con anemia al ingreso o al momento del alta (Aronson et al., 2007).

Otros factores que conciernen a los **hallazgos angiográficos** tales como la perfusión miocárdica anómala, la afectación de la arteria coronaria descendente anterior y la aspiración del trombo, también han sido relacionados con peores resultados clínicos y aumento de la mortalidad a corto y largo plazo (Kobayashi A.; Brener, S. J.; Génèreux, P.; Witzenbichler, B.; Guagliumi, G.; Peruga, J. Z.; Mehran, R.; Mintz, G. S.; Stone, G. W., 2015).

## **2.5 Mecanismos fisiopatológicos de influencia de la diabetes en el pronóstico del infarto de miocardio**

Los pacientes diabéticos tienen un importante incremento del riesgo de desarrollar enfermedad arterial coronaria. La diabetes acelera el proceso de aterosclerosis en todos los grupos de pacientes, además el número de vasos coronarios afectados es mayor y con lesiones más difusas. El riesgo de ulceración de la placa y trombosis es mucho mayor en los pacientes diabéticos. Estos efectos de la diabetes sobre el aparato cardiovascular también están demostrados por el riesgo incrementado de otras patologías como enfermedad arterial periférica, nefropatía, retinopatía, cardiomiopatía y neuropatía (Farkouh, Rayfield, & Fuster, 2017). A todo esto, se le suma el perfil clásico del paciente diabético con la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular tradicionales como la hipertensión, la dislipidemia y la obesidad. Y aunque cada trastorno influye en el desarrollo de la enfermedad, la influencia fisiopatológica de la diabetes es particular (McGuire, 2013).

En la diabetes existe un espectro de alteraciones metabólicas como la hiperglicemia, dislipidemia y lipotoxicidad, hipercoagulabilidad e inflamación (Farkouh et al., 2017). Estas alteraciones metabólicas son en primer lugar las desencadenantes de la enfermedad isquémica coronaria pero dada su gran influencia en los mecanismos de reparación cardíaca y otros procesos claves de la recuperación tras el infarto, también son la explicación del peor pronóstico que guardan los pacientes diabéticos. Los efectos principales de estas alteraciones metabólicas incluyen: daño vascular y endotelial, activación plaquetaria, anormalidades en la coagulación, afectación en la reparación miocárdica y neuropatía autonómica cardíaca. En casi todos estos mecanismos el papel de la inflamación está presente y es esencial.



*Figura 6. Modelo general de los mecanismos fisiopatológicos de la diabetes en el pronóstico del infarto agudo de miocardio.*

Los pacientes diabéticos demuestran un conjunto de alteraciones metabólicas que interaccionan de distintas formas y tienen efectos negativos sobre distintos niveles que en última instancia conllevan un peor pronóstico tras el infarto agudo de miocardio.

Elaborado por el autor.

### **2.5.1 Daño vascular y endotelial**

El proceso de daño vascular y endotelial en la diabetes es con mucho el más estudiado de los efectos de las alteraciones metabólicas y además el que mayor parte contribuye a la explicación fisiopatológica. En la diabetes se produce afectación de la macro y micro vasculatura. Los cambios macro vasculares consisten en la propensión a la formación de lesiones ateroscleróticas que afecten mayor número de vasos y además de manera más difusa (Kovacic, Castellano, Farkouh, & Fuster, 2014). La afectación macro vascular ocurre como una manifestación avanzada de alteración a nivel microvascular. La microvasculatura (arteriolas y capilares) es la responsable de la regulación conjunta del flujo coronario y el consumo miocárdico de oxígeno (Huang et al., 2015). Las pre arteriolas son pequeños vasos epicárdicos que reaccionan a cambios de distensión y presión ventriculares asegurando el flujo a lechos distales en condiciones de aumento de la presión ventricular, y son responsables de hasta el 25% de la resistencia vascular coronaria (Camici & Crea, 2007), las arteriolas en cambio representan hasta el 55% de la resistencia vascular. Existen 3 formas de control de la resistencia arteriolar que varían acorde al tamaño de estas. Arteriolas grandes (100 a 200  $\mu\text{m}$  de diámetro), son reguladas por la **reactividad endotelial**, arteriolas de mediano calibre (40 a 100  $\mu\text{m}$ ) tienen un **control miogénico** según receptores de presión localizados en células musculares lisas, el tono de las arteriolas de pequeño calibre (menos

de 40  $\mu\text{m}$ ) es regulado por la **actividad metabólica del miocardio** (Huang et al., 2015). El flujo coronario se controla en conjunto por estos mecanismos que además condicionan lo que se denomina reserva de flujo coronario (RFC). La reserva de flujo coronario es la proporción entre el máximo flujo coronario hiperémico (producido mediante administración de vasodilatadores coronarios o aplicación de estímulo hipoxémico) y el flujo coronario en reposo. Es un indicador de la capacidad del miocardio de responder a los incrementos en la demanda metabólica (como en los procesos isquémicos) (Huang et al., 2015)

Se ha determinado que los pacientes diabéticos presentan un compromiso de la RFC, reflejando el compromiso microvascular que impone la diabetes en la vasculatura coronaria, incluso en la ausencia de estenosis arterial coronaria (Huang et al., 2015). Estos cambios observados en pacientes diabéticos consisten en adelgazamiento y fibrosis de la pared arteriolar y la membrana basal, acompañada de una disfunción vasomotora de las células musculares lisas y la función regulatoria del endotelio. Los cambios funcionales preceden a los cambios estructurales (Huang et al., 2015). Estos cambios se explican de manera más profunda por diversos mecanismos.

El proceso central de los efectos deletéreos de la **hiperglicemia** en la vasculatura es el estrés oxidativo y la acumulación de especies reactivas de oxígeno (Kovacic et al., 2014). La sobreproducción de superóxido tendría su origen en la cadena mitocondrial de transporte de oxígeno que es un evento central en las 4 teorías de daño hiperglucémico: aumento del flujo de la ruta de poliol, aumento de la formación de productos avanzados finales de la glucosilación (AGEs), activación de la proteína cinasa C (PKC) y aumento del flujo a través de la vía de la hexosamina (Schaffer, Jong, & Mozaffari, 2012).

En la teoría de los AGEs, la hiperglicemia conduciría al aumento de la concentración intracelular de glucosa y la consecuente glucosilación no enzimática de lípidos, ácidos nucleicos y proteínas intra/extracelulares; como consecuencia de la interacción del grupo amino de las proteínas con la glucosa (Brownlee, 2001). Estos productos glicosilados se acumularían y producirían algunas alteraciones: en primer lugar los precursores de AGEs intracelulares alterarían la función proteica mediante la formación de enlaces cruzados entre las proteínas como el colágeno, elastina y otras proteínas de la MEC alterando su estructura y composición, además de la consecuente acumulación de proteínas estructurales disfuncionales (Konova, Baydanoff, Atanasova, & Velkova, 2004). De esta manera los AGEs aceleran la aterosclerosis, promueven disfunción glomerular, reducen la síntesis de óxido nítrico e inducen disfunción endotelial (Kovacic et al., 2014). La teoría del poliol aclara que cuando la glucosa intracelular está aumentada, parte de ella

se biotransforma en sorbitol por acción de la aldosa reductasa. Este aumento de la concentración de sorbitol intracelular altera el potencial oxidoreductor, incrementa la osmolaridad celular, genera ROS y disfunción celular (Brownlee, 2001). Una tercera hipótesis propone que la hiperglucemia incrementa la formación de diacilglicerol, lo que da por resultado activación de la proteína cinasa C (PKC). Las consecuencias del aumento de PKC son entre otras: modificaciones de la transcripción de los genes de fibronectina, colágeno de tipo IV, proteínas contráctiles y las proteínas de matriz extracelular de las células endoteliales, disminución de la producción de óxido nítrico por células musculares lisas (Brownlee, 2001). La última teoría plantea que la degradación del exceso de glucosa se daría por la vía de la hexosamina, con la generación de glucosa 6 fosfato, sustrato para la glicosilación y producción de proteoglicanos. La vía de la hexosamina puede trastornar la función al glicosilar proteínas como sintasa endotelial del óxido nítrico o al producir cambios en la expresión génica del factor transformador del crecimiento beta (TGF- $\beta$ ) o del inhibidor del activador de plasminógeno 1 (Brownlee, 2001).

Además de contribuir con el estrés oxidativo y el daño endotelial los AGEs tienen un papel en la activación de vías inflamatorias, convirtiendo a la diabetes en un estado de **hiperactivación inflamatoria** que provoca deterioro en los mecanismos de reparación miocárdica como ya se ha explicado en secciones anteriores. Las proteínas plasmáticas modificadas por los AGEs se unen a receptores celulares en las células endoteliales, mesangiales y macrófagos, activando la transcripción pleiotrópica del factor NF-KB y causando cambios patológicos en la expresión de genes proinflamatorios (Brownlee, 2001).

En resumen, la hiperglicemia contribuye a la generación de ROS, daño del tejido conectivo, producción local y sistémica de citoquinas, activación del sistema RAA hipertrofia y fibrosis miocárdica. Además, la formación de AGEs induce daño de la vasculatura y su acumulación en tejidos cardíacos resulta en cambios morfológicos y estructurales que comprometen la función miocárdica (Kovacic et al., 2014). La hiperglicemia también induce la producción de endotelina 1 e interleucina 6, por parte de las células endoteliales, moléculas con efecto aterogénico, vasoconstrictor, e inducen el aumento de la permeabilidad vascular (Kovacic et al., 2014).

La **resistencia a la insulina** también produce disfunción endotelial. En el endotelio sano los receptores insulínicos activan la vía del inositol 3 fosfato que estimula la producción de óxido nítrico y además otros efectos antiinflamatorios, antitrombóticos y anti aterogénicos. En un estado de resistencia a la insulina estos receptores de insulina son regulados a la baja por la hiperinsulinemia reactiva y por lo tanto se expresan en menores cantidades, esto favorece la

disfunción endotelial al verse disminuida la producción de óxido nítrico, pérdida del efecto antiinflamatorio y anti trombótico (Farkouh et al., 2017).

En el metabolismo energético cardíaco normal el consumo de glucosa y ácidos grasos libres es equivalente. En un estado hiperglucémico la expresión de receptores de glucosa GLUT tipo 1 y 4 disminuye, en consecuencia, el tejido miocárdico utiliza menor cantidad de glucosa (que únicamente implica el 10% de la producción de energía en el miocardio) y mayor cantidad de ácidos grasos libres. El metabolismo de los ácidos grasos libres genera diversos intermediarios tóxicos que se acumulan en los cardiomiocitos y producen un fenómeno llamado **lipotoxicidad**. Esto produce compromiso de la recaptación del calcio por parte del retículo sarcoplasmático por compromiso de ATPasas sodio calcio y esto a su vez provoca disfunción diastólica. La lipotoxicidad también induce la producción de ROS, aumento del estrés oxidativo, muerte de los cardiomiocitos, fibrosis cardíaca y aumento de la resistencia a la insulina (Kovacic et al., 2014).

Durante la presentación de un síndrome coronario agudo todos estos factores contribuyen al empeoramiento de la isquemia y afectación de mayor cantidad de tejido miocardio y son el reflejo de un endotelio alterado (McGuire, 2013).

### ***2.5.2 Afectación plaquetaria e hipercoagulabilidad.***

La diabetes ejerce una variedad de efectos sobre la función plaquetaria que predispone a la trombosis coronaria y a su hiperactivación. Dentro de estos cambio se incluyen, disminución de la fluidez de la membrana, alteraciones en la homeostasis del calcio y el magnesio, aumento del metabolismo del ácido araquidónico con mayor producción de tromboxano A<sub>2</sub> con efecto activador plaquetario y procoagulante, disminución de la producción de óxido nítrico y de prostaciclina, disminución de las concentraciones de antioxidantes, aumento de la expresión de moléculas de adherencia como la glucoproteínas IIb/IIIa que favorece su unión al fibrinógeno y la formación del coágulo, aumento de la formación de micropartículas plaquetarias (Colwell & Nesto, 2003) todos estos efectos como resultados de la hiperglicemia que mediante las 4 teorías ya explicadas podría desencadenar estos cambios en las plaquetas. Estas alteraciones plaquetarias influyen en el pronóstico del infarto ya que complican el episodio isquémico, implican mayor riesgo de reinfarto, empeoran la función inflamatoria y en última instancia aumentando el riesgo de mortalidad.

Además de la alteración plaquetaria, la diabetes también predispone a varias anormalidades en la coagulación, la hemostasia y la fibrinólisis entre las cuales se han descrito: **incremento del fibrinógeno plasmático**, actividad fibrinolítica reducida por **aumento de la producción del**

**inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1)** y un aumento de su afinidad con el activador tisular del plasminógeno (tPA) (Sobel, Tilton, Neimane, & Schnure, 2005). Alteraciones que han sido relacionadas con la glicosilación no enzimática de distintas proteínas. Las LDL normalmente inducen una producción aumentada de PAI-1 y reducida de tPA, efectos más pronunciados cuando las LDL se encuentran glicosiladas. Además, los precursores de insulina como la proinsulina, cuyas concentraciones plasmáticas están aumentadas en pacientes con diabetes tipo 2, también pueden contribuir al aumento de la síntesis de PAI-1 (Nordt, Schneider, & Sobel, 1994). Las LDL glicosiladas también estimula la producción de proteína de shock térmico 1, un factor proinflamatorio y procoagulante (Zhao & Shen, 2007).

Es importante mencionar que los niveles de PAI-1 son predictores independientes de eventos cardiovasculares dado que predispone un estado pro trombótico, lo que en cierta forma podría explicar el peor pronóstico de los pacientes diabéticos (Tofler et al., 2016). Algunos estudios han demostrado que los incrementos de los niveles de PAI-1 son también un riesgo para eventos coronarios recurrentes, además inhibe a las metaloproteasas, moléculas clave en el proceso de reparación miocárdica. También se ha expuesto la producción aumentada de PAI-1 en el tejido miocardio infartado que cuando es liberado a la circulación coronaria produce aumento de la disfunción endotelial vasomotora y ha sido asociado además con una disfunción ventricular progresiva (Shimizu et al., 2016)

### ***2.5.3 Neuropatía autonómica cardíaca***

Ocurre en hasta el 22% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Es el resultado del compromiso de la inervación simpática, probablemente como consecuencia de la isquemia producida del daño endotelial de la microvasculatura encargada de la irrigación a nervios. Este compromiso de la innervación simpática provoca un aumento en la producción de catecolaminas y la expresión de receptores simpáticos. Por este motivo, uno de los primeros síntomas de la neuropatía autonómica cardíaca es la taquicardia en reposo (Kovacic et al., 2014). La variabilidad de la frecuencia cardíaca también se ve comprometida. Estos factores aumentan el trabajo miocárdico, el consumo de oxígeno, reducen el tiempo de llenado ventricular y en general la eficiencia cardíaca (Kovacic et al., 2014). La neuropatía autonómica cardíaca en última instancia produce compromiso sistólico con fracción de eyección disminuida, disfunción diastólica, insuficiencia cardíaca, empeora la fibrosis tras el infarto, retrasa el diagnóstico de eventos cardíacos no fatales como reinfarto, angina y favorece eventos disrítmicos (Tillquist & Maddox, 2012).

La diabetes induce cambios estructurales en el corazón sin que estén presentes antecedentes de enfermedad isquémica cardíaca, hipertensión o cualquier otra patología. Estos cambios están generalmente caracterizados por dilatación miocárdica, hipertrofia, disminución de la reserva miocárdica, disminución de la fracción de eyección y alteración del llenado ventricular (Kovacic et al., 2014). Los mecanismos de esta denominada cardiomiopatía diabética son similares a los descritos anteriormente y se podría decir que la cardiomiopatía diabética es la expresión sindrómica final de la suma de alteraciones a nivel vascular, endotelial, sustrato energético, coagulación, plaquetas, inflamación, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, activación del sistema renina angiotensina aldosterona e inervación simpática cardíaca (Kovacic et al., 2014).

## **2.6 Mecanismos fisiopatológicos de influencia de la insuficiencia renal crónica en el pronóstico del infarto de miocardio**

La insuficiencia renal crónica es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad arterial coronaria (Sarnak et al., 2003b). Está también asociada con eventos cardiovasculares adversos tras el infarto agudo de miocardio como un aumento en la incidencia de la mortalidad tras el episodio isquémico, necesidad de nueva coronariografía o cirugías de revascularización coronaria (Best et al., 2002; Shlipak et al., 2002; Wright et al., 2002b). Los pacientes con insuficiencia renal son más propensos a presentar síntomas atípicos que retrasan el diagnóstico y empeoran el pronóstico (Sosnov, Lessard, Goldberg, Yarzebski, & Gore, 2006). Como se ha mencionado, la evidencia sugiere que la enfermedad cardiovascular, la insuficiencia cardíaca, el infarto agudo de miocardio y la muerte cardíaca súbita son las principales causas de mortalidad en enfermos crónicos renales (Granata et al., 2016)

Las anormalidades crónicas en la función renal que inducen enfermedad cardíaca se han denominado síndrome cardio renal tipo 4, término que reconoce la carga extrema del riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV) en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) (Granata et al., 2016). y se refiere específicamente a una base de enfermedad renal crónica que conduce a una función cardíaca disminuida, hipertrofia y remodelamiento ventricular, disfunción sistólica diastólica y/o incremento del riesgo para eventos cardiovasculares adversos (Ronco, Haapio, House, Anavekar, & Bellomo, 2008). Este fenómeno podría aportar la explicación fisiopatológica para el incremento del riesgo cardiovascular y el peor pronóstico en pacientes insuficientes renales.

Al igual que en los pacientes diabéticos, los pacientes con ERC comparten la mayoría de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales como la hipertensión, la obesidad, tabaquismo,

hiperhomocisteinemia, dislipidemia, inflamación crónica factores que a su vez también predisponen a la progresión de la insuficiencia renal (House, 2012). Hay que tener en consideración además que la gran mayoría de las causas de enfermedad renal crónica son la hipertensión, la diabetes, la edad avanzada; es decir las causas son factores de riesgo cardiovascular per se (Andrew S. Levey & Coresh, 2012). Otras causas de insuficiencia renal son generalmente mucho menos frecuentes. Es por esta razón que se vuelve en cierto modo difícil estudiar la influencia aislada de la insuficiencia renal crónica al peor pronóstico de estos pacientes en el sentido cardiovascular. Sin embargo, se han encontrado en este grupo de pacientes ciertos factores de riesgo cardiovasculares no tradicionales, ciertos marcadores bioquímicos que se incrementan conforme progresa la enfermedad, tales como: troponinas, dimetilarginina asimétrica, inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1), homocisteína, péptidos natriuréticos, proteína C reactiva, proteína sérica del Amiloide A, albumina modificada por isquemia, entre otras (House, 2012). Muchos de estos marcadores han demostrado asociaciones independientes con enfermedad cardiovascular, por ejemplo, la dimetilarginina asimétrica que inhibe la síntesis de óxido nítrico y provoca disfunción endotelial, resistencia a la insulina y aceleramiento del proceso de arterosclerosis; se ha demostrado su papel predictor de efectos adversos cardiovasculares en pacientes con ERC (House, 2012).

En el modelo del síndrome cardiorrenal tipo 4, se distinguen varias etapas en concordancia con la progresión de la enfermedad. El daño cardiovascular parte desde una base de exposición previa a factores de riesgo cardiovascular tradicionales, predisposición genética, comorbilidades, pero todos bajo el marco de un daño renal inicial, es decir etapas 1 y 2. A medida que empeora la filtración glomerular en las etapas 3 y 4, otros fenómenos como la anemia, la acumulación de toxinas urémicas y formación de un medio urémico, alteraciones en el metabolismo del calcio y el fosfato, empeoramiento del estado nutricional, activación de sistemas neuro humorales (RAA) con la consecuente acumulación de sodio y agua, empiezan a inducir cambios en el tejido cardíaco, favoreciendo la fibrosis, incrementando el riesgo isquémico, produciendo sobrecarga ventricular con la consecuente hipertrofia, disfunción diastólica, disminución de la perfusión coronaria, estimulación de la cascada inflamatoria, calcificación coronaria entre otras. En la falla renal (etapa 5), todos estos factores se han exacerbado y conducido a la expresión clínica de falla cardíaca, episodios isquémicos, arritmias mortales que son las principales expresiones del síndrome cardiorrenal tipo 4. La disfunción endotelial es muy prominente, las células musculares lisas cambian su fenotipo y se convierten en células con patrón osteoblástico provocando calcificación vascular. Se observan a su vez otras alteraciones en muchos niveles los cuales inducen un aumento

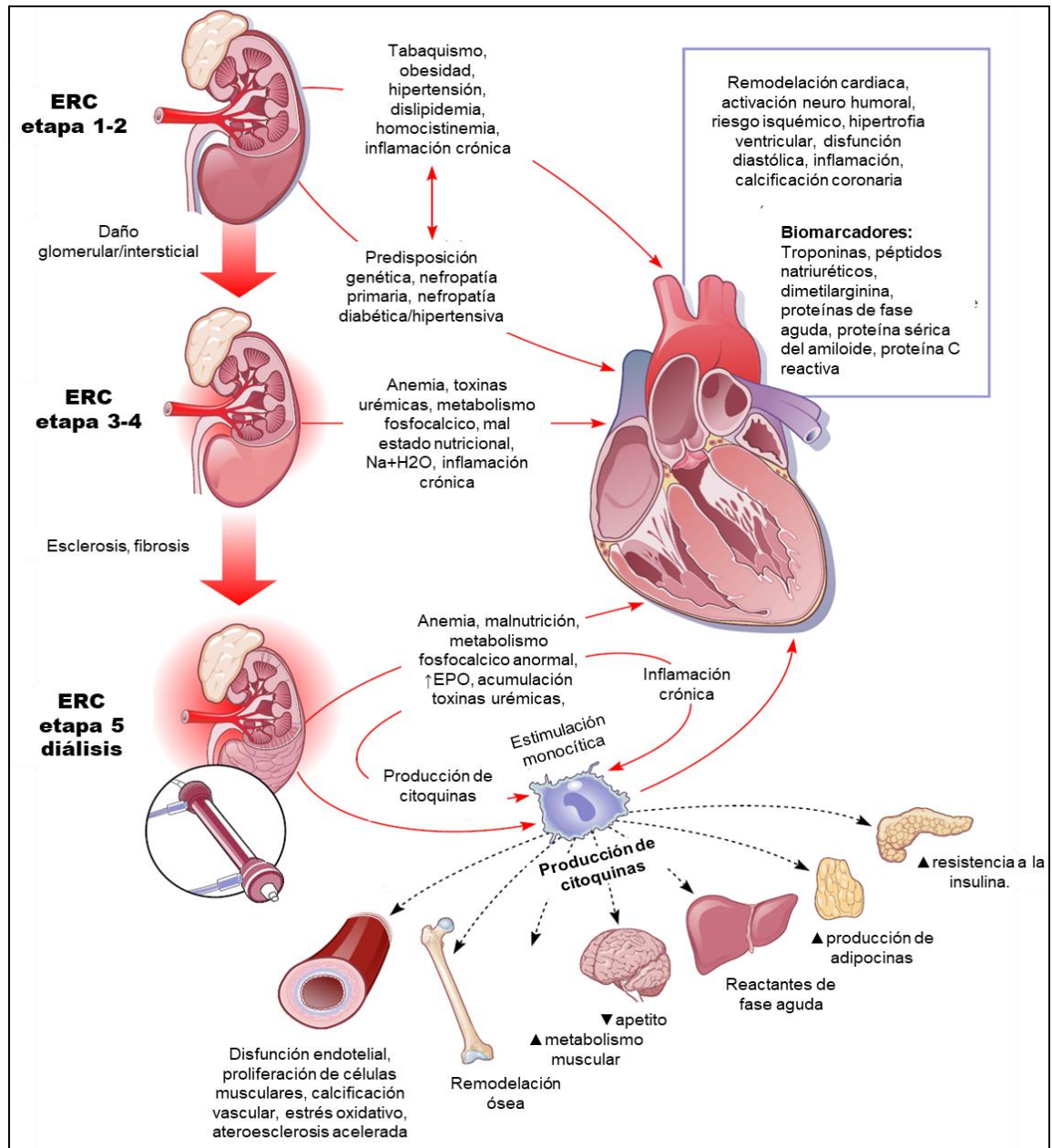
del riesgo cardiovascular y empeoramiento del pronóstico tras el infarto agudo de miocardio (Di Lullo et al., 2015; Granata et al., 2016; House, 2012; Ronco et al., 2008).

Se cree que la base fisiopatológica hipotética del inicio del daño cardiaco incluye una tensión arterial elevada que se observa en los pacientes crónicos renales. El aumento de la resistencia vascular incrementa la poscarga y fomenta la hipertrofia. La activación de mecanismos neuro humorales como el sistema renina angiotensina aldosterona induce la retención de sodio y agua produce aumento de la precarga e incrementa el trabajo miocárdico y el consumo de oxígeno (Di Lullo et al., 2015).

Mientras empeora la filtración glomerular, se produce acumulación de toxinas urémicas y además fosfatos. Se ha demostrado que la hiper fosfatemia conlleva incrementos en el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23) y al parecer de esta manera se incrementa la hipertrofia ventricular y la fibrosis (Di Lullo et al., 2015). El FGF-23 tendría además funciones paracrinas con funciones fosfatúricas y bloqueo de la síntesis de vitamina D3 renales, además estaría implicada en la regulación, crecimiento y diferenciación de los cardiomiocitos (Jovanovich et al., 2013). Otras de las toxinas urémicas como el sulfato de Indoxilo y el p-cresol pueden contribuir a la fibrosis cardíaca en pacientes con ERC. Las concentraciones de sulfato de Indoxilo son 300 veces más altas que las de la población control, y esto contribuye directamente a la fibrosis cardíaca promoviendo la síntesis de TGF- $\beta$ , inhibidor tisular de metaloproteinasa-1 (TIMP-1) y colágeno alfa-1 (Di Lullo et al., 2015).

En los pacientes con insuficiencia renal crónica se suman al estrés oxidativo con disfunción endotelial y la inflamación crónica otros factores como la ya comentada hipofosfatemia con hiperparatiroidismo secundario y la calcificación vascular. Esta combinación de factores implica ciertos cambios en la fisiopatología de la formación de la placa arterioesclerótica. Las calcificaciones vasculares generalmente se desarrollan en la capa media de la pared vascular (esclerosis de Monckeberg), y son típicas de los pacientes con ERC, en contraste con las calcificaciones de la íntima de los pacientes con cardiopatía isquémica crónica y diabética (Di Lullo et al., 2015). La presencia de calcificaciones vasculares afecta directamente la distensibilidad arterial y la circulación coronaria con un aumento de la velocidad de la onda de pulso (debido a la rigidez arterial) y una mayor incidencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo (Moe & Chen, 2008). La suma de factores lleva al enfermo renal crónico a enfrentar el denominado síndrome de malnutrición – inflamación – aterosclerosis – calcificación que explica el círculo vicioso en donde el estado inflamatorio crónico jugaría un rol muy importante, induciendo mayor

daño cardíaco, y el daño cardíaco a su vez retroalimentado el estado inflamatorio y el empeoramiento de la función renal (Di Lullo et al., 2015).



**Figura 7. Modelo del síndrome cardiorrenal tipo 4**

Progresión del daño cardiovascular a medida que empeora la filtración glomerular, con las consecuentes consecuencias clínicas. Tomado y modificado de: Ronco, C., Haapio, M., House, A. A., Anavekar, N., & Bellomo, R. (2008). Cardioresnal Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, 52(19), 1527–1539.

## Capítulo 2: Metodología

### **Objetivos**

#### **Objetivo General:**

Demostrar el efecto que tienen la diabetes mellitus tipo 2, la insuficiencia renal crónica o su asociación; en los resultados clínicos tras un episodio de infarto agudo de miocardio

#### **Objetivos Específicos:**

1. Identificar la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica en pacientes egresados con diagnóstico de infarto agudo de miocardio, en el periodo comprendido entre enero 2014 y diciembre 2015, de la unidad de cardiología del Hospital Carlos Andrade Marín (HCAM).
2. Determinar la incidencia de eventos cardiovasculares adversos post infarto agudo de miocardio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y/o insuficiencia renal crónica, egresados de la unidad de cardiología de HCAM entre el periodo de enero 2014 a diciembre 2015.
3. Determinar la incidencia de mortalidad intra hospitalaria post infarto agudo de miocardio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y/o insuficiencia renal crónica entre el periodo de enero 2014 a diciembre 2015.
4. Determinar la incidencia de insuficiencia cardiaca post infarto, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y/o insuficiencia renal crónica entre el periodo de enero 2014 a diciembre 2015.
5. Determinar el riesgo de mortalidad postinfarto en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y/o insuficiencia renal crónica.
6. Determinar el riesgo de eventos cardiovasculares adversos tras el infarto agudo de miocardio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y/o insuficiencia renal crónica.

### **Hipótesis**

La presencia de diabetes mellitus tipo 2 y/o insuficiencia renal crónica se asocia significativamente con una mayor incidencia de eventos cardiovasculares adversos tras el infarto agudo de miocardio en pacientes egresados de la unidad de cardiología del Hospital Carlos Andrade Marín.

## **Justificación**

La importancia del presente estudio radica en la demostración de los efectos que pueden tener dos enfermedades que comúnmente se encuentra asociadas, que han presentado un aumento de su prevalencia y su incidencia, que constituyen las principales causas de mortalidad en nuestro país; todo esto con el objetivo final de obtener una base para la elaboración de normas y reglamentos para una adecuada prevención primaria y secundaria. Específicamente, al conocer los efectos de la diabetes mellitus tipo 2 y la insuficiencia renal crónica, (individual y conjuntamente) sobre los resultados clínicos de los pacientes con infarto agudo de miocardio; es factible la elaboración de tareas de prevención en distintos niveles, mediante la categorización en grupos de pacientes que hayan presentado ya un infarto agudo de miocardio o en quienes tengan un alto riesgo de padecerlo, y así planificar un manejo más preciso para su atención subsecuente.

## **Diseño y tipo de estudio**

Se realizó una cohorte retrospectiva con el objetivo de demostrar el efecto que tienen la diabetes mellitus tipo 2, la insuficiencia renal crónica o su asociación; en los resultados clínicos tras el infarto agudo de miocardio. Tras la revisión de historias clínicas de los pacientes egresados con diagnóstico de infarto agudo de miocardio de la unidad de cardiología del HCAM entre el periodo del 1 enero del 2014 hasta el 31 diciembre del 2015, se los clasifico en dos grupos. En el grupo NO EXPUESTOS se agrupó a los pacientes sin antecedentes de diabetes mellitus o insuficiencia renal crónica. En el grupo EXPUESTOS se agrupó a pacientes con antecedentes de diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica o ambas. Dentro de los 2 grupos se evaluaron los resultados clínicos tomando como parámetros la mortalidad intrahospitalaria, incidencias al año de: mortalidad, reinfarto, insuficiencia cardiaca postinfarto, cirugía de revascularización coronaria, otras enfermedades cardiovasculares y angina recurrente. Para determinar el impacto de cada enfermedad por separado también se realizaron y analizaron subgrupos dentro de los expuestos, individualizando los casos de pacientes solo con diabetes, solo con insuficiencia renal y por último con diabetes e insuficiencia renal.

## Operacionalización de variables

Tabla 1. Operacionalización de variables de estudio.

Variable	Definición conceptual	Dimensiones	Definición operacional
<i>Infarto agudo de miocardio</i>	Pruebas de necrosis miocárdica en un contexto clínico coherente con isquemia miocárdica aguda.	Con elevación del ST	Evidencia de aumento o descenso de los valores de biomarcadores cardiacos (preferiblemente cTn) por encima del p99 con al menos unos de los siguientes: -Síntomas de isquemia. -Nueva elevación del segmento ST > 2 mm en $\geq 2$ derivaciones precordiales o > 1mm en $\geq 2$ derivaciones de las extremidades, o un nuevo inicio del bloqueo de la rama izquierda en el electrocardiograma de 12 derivaciones, aparición de ondas Q patológicas. -Pruebas de imagen de nueva pérdida de miocardio viable o nuevas anomalías regionales en el movimiento de la pared. -Angiografía con identificación de trombo o estenosis coronaria.
		Sin elevación del ST	Evidencia de aumento o descenso de los valores de biomarcadores cardiacos (preferiblemente cTn) por encima del p99 con al menos unos de los siguientes: -Síntomas de isquemia. -Cualquier otro cambio electrocardiográfico distinto de una elevación significativa del segmento ST -Pruebas de imagen de nueva pérdida de miocardio viable o nuevas anomalías regionales en el movimiento de la pared. -Angiografía con identificación de trombo o estenosis coronaria.

<i>Diabetes mellitus</i>	Desorden metabólico crónico caracterizado por hiperglicemia como resultado de la pérdida progresiva de la capacidad secretora de las células beta pancreáticas y sobre un contexto de resistencia a la insulina.	Sin dimensiones	Glucosa plasmática en ayunas mayor a 126 mg/dl por al menos 2 ocasiones o una medición en cualquier momento por encima de 200 mg/dl; test de tolerancia oral a la glucosa positivo; valor de hemoglobina glicosilada por encima de 6,5%; necesidad de insulina o medicamentos antidiabéticos orales al ingreso para control de los niveles glicémicos.
<i>Insuficiencia renal crónica</i>	Grupo heterogéneo de alteraciones que producen un daño en la función renal, el cual puede ser estructural y funcional.	Daño funcional evidenciado por una disminución de la TFG y/o daño estructural evidenciado por relación albumina-creatinina >30mg/g. Alteraciones que deben tener evidencia de al menos 3 meses de duración. Las dimensiones se basaron según la clasificación de la ERC según la TFG en los siguientes rangos.	
		Grado I	más de 90 mL / min por 1.73 m <sup>2</sup> .
		Grado II	60-89 mL / min por 1.73 m <sup>2</sup> .
		Grado III	30-59 mL / min por 1.73 m <sup>2</sup> .
		Grado IV	15-29 mL / min por 1.73 m <sup>2</sup> .
		Grado V Falla renal	menos de 15 mL / min por 1.73 m <sup>2</sup> .
<i>Eventos cardiovasculares adversos</i>	Se refiere a cualquier consecuencia clínica adversa que se produzca como consecuencia de la afectación estructural/funcional provocada sobre el tejido miocárdico durante el episodio isquémico.	Mortalidad intra hospitalaria	Muerte que se produjo durante la estancia hospitalaria del paciente y estuvo relacionada con el episodio isquémico.
		Mortalidad al año	Muerte del paciente por cualquier causa cardiovascular durante los 12 meses posteriores a su alta del servicio de cardiología (se excluyen muertes violentas o accidentales).
		Insuficiencia cardiaca postinfarto	Evidencia en la historia clínica de que se haya realizado un diagnóstico mediante parámetros clínicos con criterios de Framingham, corroborado con evaluación de la fracción de eyección menor a 50% mediante ecocardiografía u otros exámenes de imagen, además de

Entendiéndose como consecuencia clínica a la mortalidad en los tiempos establecidos, patologías como la insuficiencia cardiaca, enfermedad cardiovascular o episodios de angina inestable; y la necesidad de procedimientos como coronariografía nueva o cirugía de revascularización miocárdica.		parámetros bioquímicos como valores de NT-proBNP.
	Nueva coronariografía	Historia de necesidad de realización de nueva coronariografía tras la resolución previa del primer episodio isquémico con cualquier método terapéutico (fibrinólisis, stent, tratamiento clínico) por persistencia de síntomas anginosos, reaparición de los mismos, reinfarto o colocación de stent diferida.
	Cirugía de revascularización coronaria	Historia de realización de cirugía de revascularización coronaria tras el primer evento isquémico.
	Otras enfermedades cardiovasculares	Historia de aparición de otras enfermedades cardiovasculares como enfermedad cerebrovascular, trombosis venosa profunda y cualquier otra arteriopatía periférica.
	Angina de pecho	Episodio de angina inestable que requiera ingreso para compensación, que no haya sido catalogado como reinfarto y que se haya descartado otra causa de dolor torácico no isquémico (pericarditis, miocarditis, neuritis intercostal).

*Elaborado por el autor.*

## Muestra

La población objetivo fue la compuesta por los pacientes afiliados al Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, que hayan presentado un evento claramente diagnosticado y registrado como infarto agudo de miocardio, que haya sido atendido en la unidad de cardiología del Hospital Carlos Andrade Marín de la ciudad de Quito, en el periodo comprendido entre enero del 2014 y diciembre del 2015. El método de muestreo fue probabilístico aleatorio estratificado con distribución proporcional.

Se utilizó la aplicación del programa estadístico Epi Info para el cálculo del tamaño de la muestra en estudios de cohorte, según los siguientes parámetros: un intervalo de confianza del 95%, una potencia estadística del 80%, con un ratio de expuestos y no expuestos de 1:1. Se tomó como proporción esperada de eventos adversos tras el infarto agudo de miocardio en el grupo de **no expuestos** un 12,5%, y la proporción esperada de eventos adversos tras el infarto agudo de miocardio en el grupo de **expuestos** (diabéticos e insuficientes renales) de un 36.5 %. Estos datos

se basaron en un estudio similar, realizado en 9905 pacientes cuyo propósito fue demostrar la incidencia de eventos cardiovasculares adversos tras el infarto agudo de miocardio en pacientes diabéticos e insuficientes renales (C. S. Kim et al., 2011). Con los parámetros descritos y seleccionando el método de Fleiss con corrección de continuidad se obtuvo un tamaño muestral de 116 pacientes, con un mínimo de 58 pacientes en cada grupo. El método de Fleiss usado por el programa estadístico Epi Info utiliza los parámetros descritos como la potencia estadística deseada, el error estándar aceptado, el ratio de expuestos no expuestos deseado, y la proporción de eventos estudiados en el grupo expuesto y no expuesto. La corrección de continuidad mejora la exactitud en comparación con otros métodos como el de kelsey; y aumenta el tamaño muestral al considerar los posibles tipos de distribución que podría tomar la población estudiada (Sullivan & Soe, 2007).

La unidad de informática del Hospital Carlos Andrade Marín proporcionó los datos de todos los pacientes egresados con diagnóstico de infarto agudo de miocardio en el periodo seleccionado de enero del 2014 hasta diciembre 2015 con un total de 1453 registros. Tras la eliminación de pacientes repetidos por reingresos se obtuvo un total de 714 casos. Tras la revisión de estos 714 casos se descartaron 262 casos siguiendo los criterios de inclusión y exclusión, terminando con un total de 452 pacientes de entre los cuales hubo un total de 86 casos de pacientes diabéticos con un primer episodio de infarto agudo de miocardio, 10 casos de pacientes insuficientes renales sin diabetes y 25 casos de pacientes diabéticos e insuficientes renales, seleccionando además 121 pacientes no expuestos (solamente infarto agudo de miocardio), se obtuvo una muestra total de 242 pacientes.

## **Criterios de inclusión y exclusión**

### ***Criterios de inclusión:***

- ✓ Pacientes mayores de 18 años
- ✓ Pacientes cuyo registro de historia clínica en el sistema AS400 del HCAM, que contenga datos completos y se dispongan de evidencia de seguimiento de al menos un año.
- ✓ Registro claro de datos de diagnóstico de infarto agudo de miocardio tales como: descripción del electrocardiograma de 12 derivaciones, niveles de enzimas cardíacas, síntomas clínicos.
- ✓ Registro del cálculo de la filtración glomerular al ingreso mediante las fórmulas CKD-EPI o MDRD, o a su vez que se dispongan de los datos necesarios para su cálculo.

### ***Criterios de exclusión***

- ✘ Pacientes con diagnósticos de neoplasias de cualquier tipo.
- ✘ Pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca previa.
- ✘ Pacientes con antecedentes de infartos previos no registrados en el sistema AS400.
- ✘ Pacientes en cuyos registros en el sistema AS400 no haya evidencia de seguimiento durante al menos 1 año.
- ✘ Pacientes sin diagnóstico claro de infarto agudo de miocardio.

### **Recolección de datos**

Los datos fueron recogidos mediante la revisión de registros de historias clínicas del sistema de información médica AS400 usado en el Hospital Carlos Andrade Marín (HCAM).

### **Análisis de datos**

El análisis y procesamiento de datos se realizó mediante el software estadístico SPSS versión 24 y EPI INFO versión 7.2.1. Se comprobó la normalidad de los datos de cada variable con las pruebas Kolmogórov-Smirnov (KS), coeficientes de asimetría y curtosis. Las variables cuantitativas con distribución normal son expuestas en el siguiente trabajo mediante el promedio y su desviación estándar. Las variables cuantitativas sin distribución normal son expuestas con la mediana y los percentiles 25 y 75. Variables cualitativas son expuestas mediante porcentajes observados en cada grupo. El máximo porcentaje de datos perdidos que se aceptaron al recoger cada variable fue del 5%. Para el análisis bivariado se empleó como medida de asociación el riesgo relativo y como medida de significación el intervalo de confianza del RR y el valor de ji-cuadrado. Se tomó para todas las pruebas estadísticas un valor de  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo.

### **Aspectos bioéticos**

En el presente estudio no se trabajó con sujetos humanos sino únicamente se realizó revisión de expedientes clínicos facilitados por la unidad de cardiología del HCAM, habiendo obtenido todas las autorizaciones pertinentes para tal actividad en la mencionada institución, cumpliendo todos los requisitos en cuanto a confidencialidad de la información y guardando la identidad de los pacientes mediante la codificación de su registro en la base de datos.

## Capítulo 3: Resultados

### 1. Análisis descriptivo

#### 1.1 Características generales de los grupos

Se incluyeron un total de 242 pacientes en el presente estudio, divididos en dos grupos compuestos por 121 pacientes cada uno. Las características de cada grupo se detallan en la tabla 2. En el grupo I (no expuestos) se incluyeron a pacientes con un primer episodio de infarto de miocardio sin antecedentes de diabetes o insuficiencia renal. En el grupo II (expuestos) se incluyeron a pacientes con un primer episodio de infarto de miocardio y con antecedentes de diabetes y/o insuficiencia renal, y se lo categorizó en 3 subgrupos para caracterización de cada enfermedad por separado.

El promedio de edad fue mayor en el grupo de expuestos. Se realizó una estratificación en 3 grupos de edad, esto considerando el aumento de riesgo cardiovascular demostrado con el aumento de cada década de vida a partir de los 50 años, con una elevación de la frecuencia de eventos cardiovasculares a partir de los 65 años y de los 75 años (Savji et al., 2013). Observándose mayor porcentaje de pacientes mayores de 65 años en el grupo 2. En todos los grupos existió mayor prevalencia del sexo masculino, aunque la proporción de mujeres fue más alta en el grupo de expuestos a comparación del grupo I.

La instrucción primaria fue más prevalente en el grupo II. El peso fue en promedio más elevado en el grupo II, al igual que el IMC con la mayoría de las pacientes presentando sobrepeso en ambos grupos, y se observó un incremento de la proporción de obesidad en el grupo II. Los fumadores activos al momento del infarto fueron más prevalentes en el grupo I a comparación del grupo II. La proporción de pacientes con hipertensión previa fue más alta en el grupo II, y especialmente en el subgrupo de diabéticos con insuficiencia renal concomitante. La prevalencia de dislipidemia previa fue más alta en el grupo II casi en 2/3. Los antecedentes familiares significativos de infarto (familiares de primer grado con episodios coronarios antes de los 50 años) fueron más prevalentes en el grupo I.

En cuanto al control de la diabetes se observó mayor porcentaje de pacientes controlados con insulina en el grupo de diabéticos con insuficiencia renal a comparación de solo diabetes. El promedio de hemoglobina glicosilada fue mucho mayor en el grupo II y especialmente alto en el grupo de diabéticos insuficientes renales, reflejando el mal control metabólico previo al infarto de este grupo. El promedio más bajo estuvo en el grupo de insuficientes renales solamente.

La función renal evaluada con la creatinina al ingreso y el cálculo de la filtración glomerular mediante la fórmula de Cockcroft-Gault reflejó un promedio mayor de creatinina en el segundo grupo y por ende tasas de filtración de glomerular en promedio más bajas. El grado 1 de falla renal fue el más prevalente en el grupo I y el grado 2 en el grupo II.

El infarto con elevación del ST fue el más frecuente en ambos grupos, sin embargo, se denotó un aumento de la prevalencia en el infarto sin elevación del ST en el grupo II. El porcentaje de clase Killip mayor a 1 (con algún signo de falla ventricular) fue casi 2 veces superior en el grupo II. En promedio la fracción de eyección evaluada al alta fue menor en el grupo II con 47,14%  $\pm$ 13 vs 55,21%  $\pm$ 9,74 en el grupo I.

Los perfiles lipídicos fueron muy similares en ambos grupos. Los triglicéridos no siguieron parámetros de normalidad, y se puede observar medianas y modas más altas en el grupo II. El índice aterogénico colesterol total/HDL fue muy similar en ambos grupos y todos los subgrupos. En el periodo estudiado de 2 años en los pacientes egresados de la unidad de cardiología del Hospital Carlos Andrade Marín con diagnóstico de primer episodio de infarto agudo de miocardio, la prevalencia de pacientes con antecedentes de diabetes fue del 19 %. La prevalencia de insuficiencia renal sin diabetes fue del 2,2%. La prevalencia de pacientes con diabetes e insuficiencia renal en este grupo de pacientes fue del 5,5%.

**Tabla 2.** Características generales de cada grupo.

		GRUPO NO EXPUESTOS (N=121)	GRUPO EXPUESTOS (N=121)			
			TOTALES	DM (n=86)	ERC (n=10)	DM+ERC (n=25)
<b>EDAD</b>		60,4 $\pm$ 11,8	65 $\pm$ 10,7	64,4 $\pm$ 10,55	65 $\pm$ 18	67 $\pm$ 6,9
<b>GRUPOS DE EDAD</b>	<65 años	69 (57%)	49 (40,5%)	70 (81%)	3 (30%)	6 (24%)
	65 a 74 años	41 (33,9%)	54 (44,6%)	32 (37%)	5 (50%)	17 (68%)
	>75 años	11 (9,1%)	18 (14,9%)	14 (16,3%)	2 (20%)	2 (8%)
<b>SEXO</b>	Masculino	104 (86%)	98 (81%)	70 (81,4%)	7 (70%)	21 (84%)
	Femenino	17 (14%)	23 (19%)	16 (18,6%)	3 (30%)	4 (16%)
<b>INSTRUCCI ON</b>	Primaria	36 (29,8%)	54 (44,6%)	38 (44,2%)	5 (50%)	11 (44%)
	Secundaria	43 (35,5%)	32 (26,4%)	25 (29%)	1 (10%)	6 (24%)
	Superior	42 (34,7%)	35 (28,9%)	23 (26%)	4 (40%)	8 (32%)
<b>PESO(KG)</b>		71,49 $\pm$ 11,2	74,14 $\pm$ 12,36	74,4 $\pm$ 14,5	70,3 $\pm$ 13,7	72 $\pm$ 11

	<b>IMC</b>	27 ± 3,6	28,29 ± 4,56	28,5 ± 5	26 ± 5,1	28 ± 4,56
<b>CATEGORIA IMC</b>	PESO BAJO	(-)	1 (0,8%)	1 (1,2%)	(-)	(-)
	PESO NORMAL	36 (29,8%)	29 (24%)	18 (20,9%)	4 (40%)	7 (28%)
	SOBREPESO	61 (51,2 %)	53 (43,8%)	38 (44,2%)	3 (30%)	12 (48%)
	OBESIDAD GRADO 1	20 (16,5%)	29 (24%)	22 (25,6%)	3 (30%)	4 (16%)
	OBESIDAD GRADO 2	4 (3,3%)	7 (5,8%)	6 (7%)	(-)	1 (4%)
	OBESIDAD GRADO 3	(-)	2 (1,7%)	1 (1,2%)	(-)	1 (4%)
<b>FUMADOR ACTIVO</b>		62 (51,2 %)	50 (41,3%)	37 (43%)	3 (30%)	10 (40%)
<b>ANTECEDENTES FAMILIARES</b>		29 (24%)	14 (11,6%)	12 (14%)	(-)	2 (8%)
<b>HTA PREVIA</b>		58 (47,9%)	64 (52%)	41 (47%)	6(60%)	17 (68%)
<b>DISLIPIDEMIA PREVIA</b>		28 (23,1%)	47 (38%)	37 (43%)	4(40%)	5 (20%)
<b>DIABETES</b>		(-)	111 (91,7%)	100%	0%	100%
<b>CONTROL DIABETES</b>	SIN TRATAMIENTO	121 (100%)	34 (28%)	30 (34%)	(-)	4 (16%)
	INSULINA	(-)	28 (23%)	15 (17%)	(-)	13 (52%)
	ADO	(-)	49 (40%)	41 (47%)	(-)	8 (32%)
	HBA1C	5,8 ± 0,48	8,14 ± 2,26	8,1 ± 2,16	5,7 ± 0,57	8,83 ± 2,4
<b>FUNCION RENAL</b>	CREATININA	1 ± 0,24	1,64 ± 2,19	0,99 ± 0,2	5,08 ± 5,8	2,4 ± 2
	FILTRACION GLOMERULAR	83 ± 28,6	67,97 ± 30,55	80,2 ± 25,1	32,11 ± 21,3	40 ± 19
	GRADO 1	44 (36,4%)	31 (25,6%)	31 (36%)	(-)	(-)
	GRADO 2	58 (48%)	43 (35,5%)	39 (45,3%)	1(10%)	3 (12%)
	GRADO 3	17 (14%)	32 (26,4%)	14 (16,3%)	4 (40%)	14 (56%)
	GRADO 4	2 (1,7%)	9 (7,4%)	1 (1,2%)	2 (20%)	6(24%)
<b>TIPO DE INFARTO</b>	SIN ELEVACION DEL ST	37 (30,6%)	42 (34,7%)	24 (28%)	7 (70%)	11 (44%)
	CON ELEVACION DEL ST	84 (69,4%)	79 (65,3%)	62 (72%)	3 (30%)	14 (56%)
<b>CLASE KILLIP &gt;1</b>		13 (10,7%)	26 (21,4%)	19 (22%)	0%	7 (28%)
<b>FRACCION DE EYECCION AL ALTA</b>		55,21 ± 9,74	47,14 ± 13	46,9 ± 13,2	47,6 ± 12,3	47,52 ± 12,9
<b>PACIENTE CON FEVI&lt;35%</b>		5 (4,1%)	26 (21,5%)	20 (23,3%)	2 (20%)	4 (16%)
<b>PERFIL LIPIDICO</b>	HDL	37,8 ± 9,1	36,72 ± 10	36 ± 10	37 ± 11,4	38,25 ± 9
	LDL	116 ± 37,2	110 ± 34	107 ± 44,18	109 ± 25	120 ± 35
	COLESTEROL TOTAL	183 ± 45,8	175 ± 44	174 ± 44	185 ± 35	176 ± 47
	TRIGLICERIDOS	133 (106-133) MODA=83	137 (102-194) MODA=194	140 (146=194) MODA=194	151 (109-207) MODA=73	116 (98-153) MODA=98

INDICE ATEROGENICO CT-HDL	5,06 ± 1,61	5,02 ± 1,59	5,03 ± 1,57	5,25 ± 1,7	4,89 ± 1,6
---------------------------------	-------------	-------------	----------------	------------	------------

*Los datos son presentados como promedios ± desviaciones estándar o número de pacientes (porcentaje). Las variables sin distribución normal son presentadas como medianas (25-75 percentiles). DM: Diabetes mellitus, ERC: Enfermedad renal crónica. Elaborado por el Autor.*

## 1.2 Incidencia de eventos cardiovasculares adversos

La incidencia de eventos cardiovasculares adversos se observó durante los 12 meses posteriores al episodio y después de los 12 meses, registrándose eventos ocurridos hasta septiembre 2017, es decir con un tiempo máximo de seguimiento de 45 meses y un mínimo de 21 meses. La incidencia de eventos cardiovasculares adversos fue significativamente más alta en el grupo II que el grupo I, en el primer año (21,5% en el grupo I vs 40,5% en el grupo II) y después del primer año (13,2% en el grupo I vs 26,4% en el grupo II).

Al hablar de los eventos en particular se observó que la mortalidad intrahospitalaria fue mayor en el grupo II, pero con ligera diferencia, 5% en el grupo 2 y 3,3% en el grupo I. La mortalidad extra hospitalaria demostró el mismo comportamiento, es decir su incidencia fue superior en el grupo II antes y después de los 12 meses, con mayor diferencia después de los 12 meses (1,7% en el grupo I vs 5,8% en el grupo II) demostrando un incremento de casi 3 veces.

La tendencia fue similar para el resto de los eventos cardiovasculares adversos, incidencias ligeramente superiores en el grupo II para el reinfarto, necesidad de nueva coronariografía, cirugía de revascularización coronaria. La necesidad de reingreso por angina inestable además de ser el evento más frecuente demostró una diferencia marcada entre los grupos antes de los 12 meses (28,1% en el grupo II vs 9,9% en el grupo I) y después de los 12 meses (19% en el grupo II vs 11,6% en el grupo I). El evento más relevante fue la insuficiencia cardiaca postinfarto, con una incidencia de 39,7% (48 pacientes) del grupo II vs 7,4% (9 pacientes) en el grupo I.

Al analizar por subgrupos se puede observar que gran parte de esta incidencia recae en los grupos de pacientes con insuficiencia renal, habiéndose presentado en la mitad de los pacientes del grupo de insuficiencia renal únicamente, y 44% de pacientes con diabetes e insuficiencia renal. Los detalles de las incidencias eventos cardiovasculares adversos se muestran en la tabla 3.

**Tabla 3.** Incidencias de eventos cardiovasculares adversos en cada grupo.

		NO EXPUESTOS S (n=121)	EXPUESTOS (n=121)			
			TOTALES	DM (n=86)	ERC (n=10)	DM+ER C (n=25)
<b>Mortalidad intrahospitalaria</b>		4 (3,3%)	6 (5%)	4 (4,7%)	1 (10%)	1 (4%)
<b>Eventos previos a los 12 meses</b>	Otro evento cardiovascular	3 (2,5%)	5 (4,1%)	4 (4,7%)	(-)	1 (4%)
	Mortalidad	5 (4,1%)	6 (5%)	3 (3,5%)	1 (10%)	2 (8%)
	Reinfarto	4 (3,3%)	7 (5,8%)	6 (7%)	1 (10%)	(-)
	Nueva Angiografía	11 (9,1%)	14 (11,6%)	12 (14%)	(-)	2 (8%)
	Cirugía de revascularización	4 (3,3%)	11 (9,1%)	10 (11,6%)	1 (10%)	(-)
	Angina inestable postinfarto	12 (9,9%)	34 (28,1%)	23 (26,7%)	3 (30%)	8 (32%)
	En total cualquier evento	26 (21,5%)	49 (40,5%)	35 (40,7%)	4 (40%)	10 (40%)
<b>Eventos posteriores a los 12 meses</b>	Otro evento cardiovascular	2 (1,7%)	6 (5%)	3 (3,5%)	(-)	3 (12%)
	Mortalidad	2 (1,7%)	7 (5,8%)	3 (3,5%)	1 (10%)	3 (12%)
	Reinfarto	6 (5%)	9 (7,4%)	5 (5,8%)	1 (10%)	3 (12%)
	Nueva Angiografía	4 (3,3%)	9 (7,4%)	7 (8,1%)	(-)	2 (8%)
	Cirugía de revascularización	(-)	1 (0,8%)	1 (0,8%)	(-)	(-)
	Angina inestable postinfarto	14 (11,6%)	23 (19%)	14 (16,3%)	2 (20%)	7 (28%)
	En total cualquier evento	16 (13,2%)	32 (26,4%)	18 (20,9%)	3 (30%)	11 (44%)
<b>Insuficiencia cardiaca postinfarto</b>		9 (7,4%)	48 (39,7%)	32 (37,2%)	5 (50%)	11 (44%)
<b>Mortalidad total en el tiempo de seguimiento</b>		7 (5,8%)	13 (10,7%)	6 (7%)	2 (20%)	5 (20%)
<b>Cualquier evento adverso en el tiempo de seguimiento</b>		37 (30,6%)	79 (65,3%)	55 (64%)	6 (60%)	18 (72%)

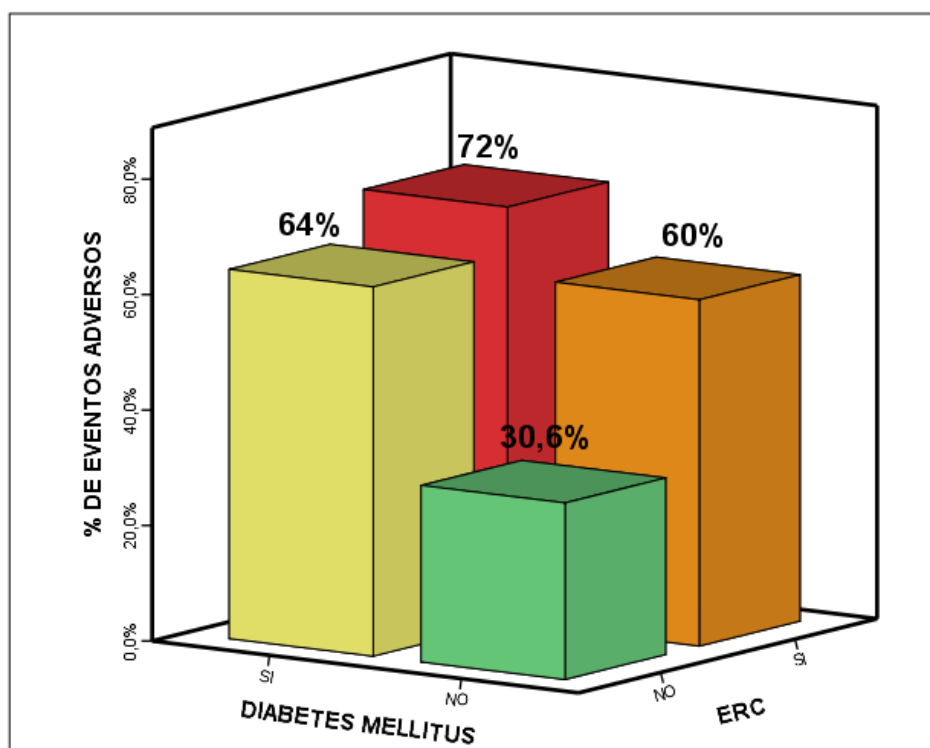
Los datos son presentados en número de eventos y porcentajes respecto a cada grupo. DM: Diabetes mellitus, ERC: Enfermedad renal crónica. Elaborado por el autor.

**Tabla 4.** Incidencias de eventos cardiovasculares adversos en el total de tiempo de seguimiento según grupo de estudio.

	EVENTOS ADVERSOS		Total
	NO	SI	
<b>IAM</b>	84	37	121
	69,4%	30,6%	100,0%
<b>IAM+DM</b>	31	55	86
	36,0%	64%	100,0%
<b>IAM+ERC</b>	4	6	10
	40,0%	60,0%	100,0%
<b>IAM+DM+ERC</b>	7	18	25
	28%	72%	100,0%
<b>Total</b>	104	138	242

Porcentajes mostrados respecto al total de cada grupo

Elaborado por el autor.



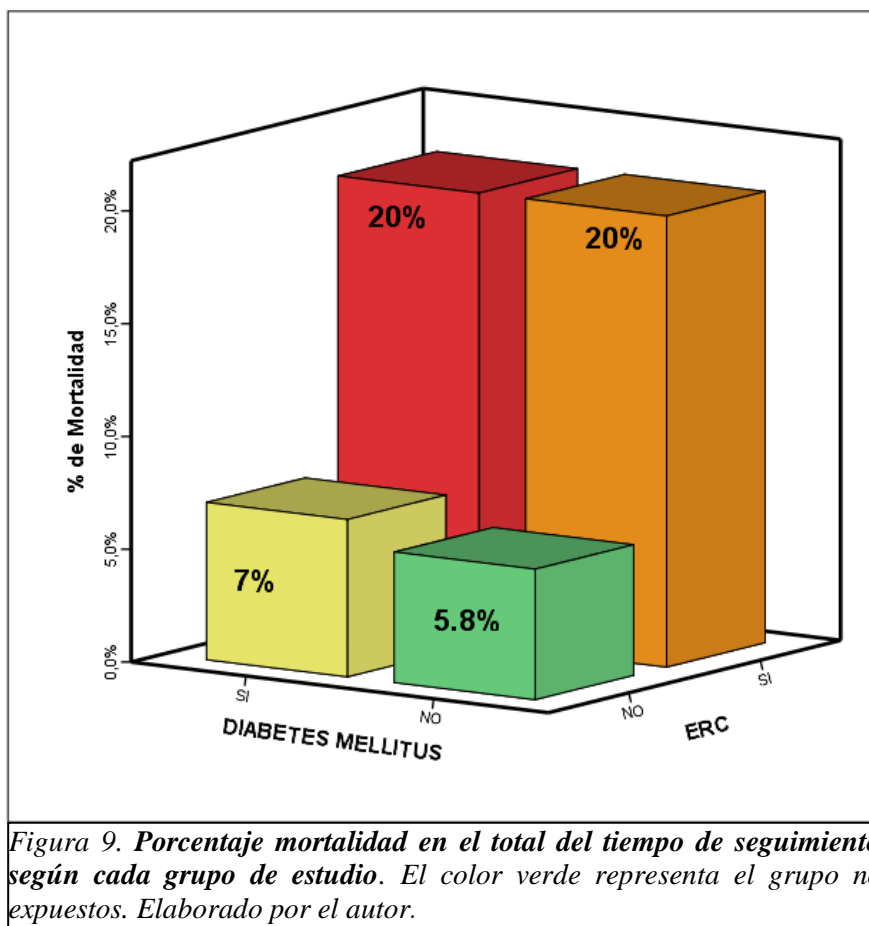
**Figura 8.** Porcentaje de eventos cardiovasculares adversos en el total del tiempo de seguimiento según cada grupo de estudio. El color verde representa el grupo no expuestos. Elaborado por el autor.

**Tabla 5.** Incidencia de mortalidad en el total del tiempo de seguimiento según el grupo de estudio.

	Muerte en el tiempo de estudio		Total
	NO	SI	
<b>IAM</b>	114	7	121
	94,2%	5,8%	100,0%
<b>IAM+DM</b>	80	6	86
	93,0%	7,0%	100,0%
<b>IAM+ERC</b>	8	2	10
	80,0%	20,0%	100,0%
<b>IAM+DM+ERC</b>	20	5	25
	80,0%	20,0%	100,0%
<b>Total</b>	222	20	242
	91,7%	8,3%	100,0%

Porcentajes mostrados respecto al total de cada grupo.

Elaborado por el autor.

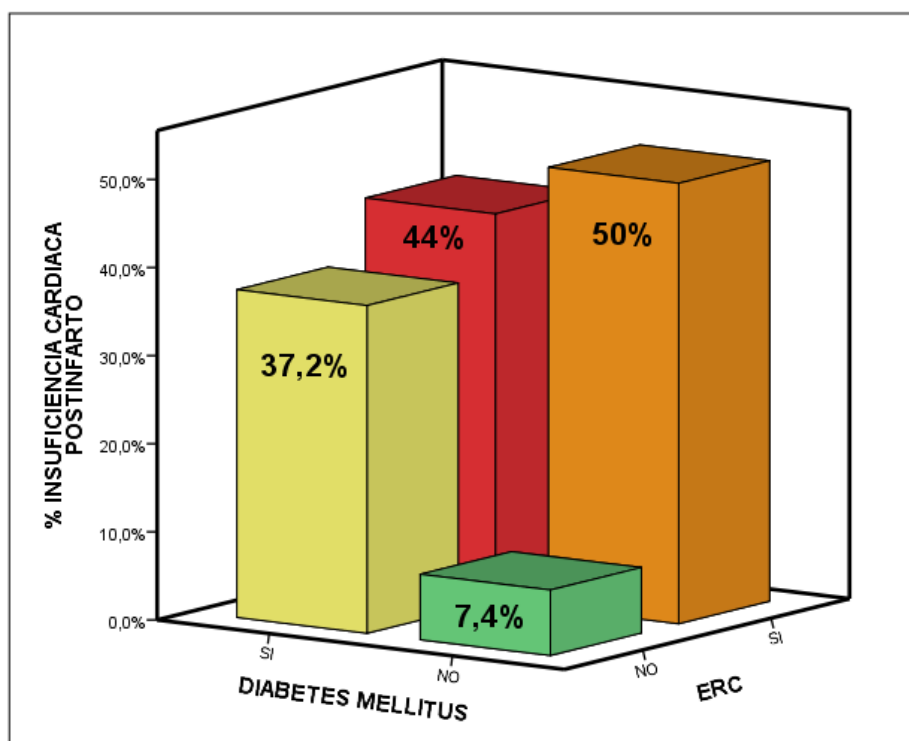


**Tabla 6.** Incidencias de insuficiencia cardiaca postinfarto según el grupo de estudio.

	INSUFICIENCIA CARDIACA		TOTAL
	NO	SI	
<b>IAM</b>	112	9 <sub>b</sub>	121
	92,6%	7,4%	100,0%
<b>IAM+DM</b>	54	32 <sub>b</sub>	86
	62,8%	37,2%	100,0%
<b>IAM+ERC</b>	5	5 <sub>b</sub>	10
	50,0%	50,0%	100,0%
<b>IAM+DM+ERC</b>	14	11 <sub>b</sub>	25
	56,0%	44,0%	100,0%
<b>TOTAL</b>	185	57	242
	76,4%	23,6%	100,0%

Porcentajes mostrados respecto al total de cada grupo.

Elaborado por el autor.



**Figura 10.** Porcentaje de casos de insuficiencia cardiaca postinfarto en cada grupo de estudio. El color verde representa el grupo no expuestos. Elaborado por el autor.

## 2. Análisis bivariado

### 2.1 Exposición a Diabetes y/o insuficiencia renal y relación con eventos cardiovasculares adversos.

Los pacientes con diabetes o insuficiencia renal, es decir el grupo de exposición, demostraron asociaciones de riesgo significativas con la presentación de cualquier evento cardiovascular adverso antes de los 12 meses de seguimiento tras el episodio isquémico con un RR=1,88, IC95%: 1,25-2,8;  $\chi^2=10,22$ ,  $p=0,001$ ; y también después de los 12 meses del episodio isquémico con un RR=2, ic95%: 1,16-3,4,  $\chi^2=6,65$ ,  $p=0,01$ .

**Tabla 7.** Frecuencia de eventos adversos antes de los 12 meses tras el episodio isquémico.

	EVENTO ADVERSO <12M		TOTAL
	NO	SI	
SOLO IAM	95	26	121
	78,5%	21,5%	100,0%
IAM +DM/ERC	72	49	121
	59,5%	40,5%	100,0%
TOTAL	167	75	242
	69%	31%	100,0%

Valor de significancia estadística:  $p=0,001$ . Elaborado por el autor.

**Tabla 8.** Frecuencia de eventos adversos después de los 12 meses tras el episodio isquémico.

	EVENTO ADVERSO <12M		TOTAL
	NO	SI	
SOLO IAM	105	16	121
	86,6%	13,2%	100,0%
IAM +DM/ERC	89	32	121
	73,6%	26,4%	100,0%
TOTAL	194	48	242
	80,2%	19,8%	100,0%

Valor de significancia estadística:  $p=0,001$ . Elaborado por el autor.

El efecto de riesgo que tienen estas enfermedades sobre el desarrollo de insuficiencia cardiaca postinfarto fue significativo demostrado un RR=5,3 IC95%:2,7-10,3, con un valor  $\chi^2=34,90$ ,  $p=0,000$ . Es decir, en el presente estudio se evidencio un riesgo 5 veces superior de desarrollo de insuficiencia cardiaca ante la exposición a diabetes mellitus y/o insuficiencia renal crónica.

**Tabla 9.** Frecuencia de insuficiencia cardiaca postinfarto en los grupos de exposición.

	INSUFICIENCIA CARDIACA POSTINFARTO		TOTAL
	NO	SI	
<b>SOLO IAM</b>	112	9	121
	92,6%	7,4%	100,0%
<b>IAM +DM/ERC</b>	73	48	121
	60,3%	39,7%	100,0%
<b>TOTAL</b>	185	57	242
	100,0%	100,0%	100,0%

Valor de significancia estadística:  $p=0,000$ . Elaborado por el autor.

Ante la evaluación de eventos adversos en particular solamente se encontraron asociaciones de riesgo significativas con la angina inestable presente durante los 12 meses posteriores al episodio, con un  $RR=2,8$   $IC95\% 1,5-5,2$  y con un valor de  $\chi^2=12,99$   $p=0,000$ , el mismo efecto no se evidencio después de los 12 meses de seguimiento. Ningún otro evento adverso individualmente evaluado tuvo significancia estadística.

Para determinar el riesgo que tiene cada enfermedad en particular se realizaron los análisis de riesgo y significancia formando subgrupos de los pacientes expuestos.

## 2.2 Diabetes mellitus tipo 2 y eventos cardiovasculares adversos.

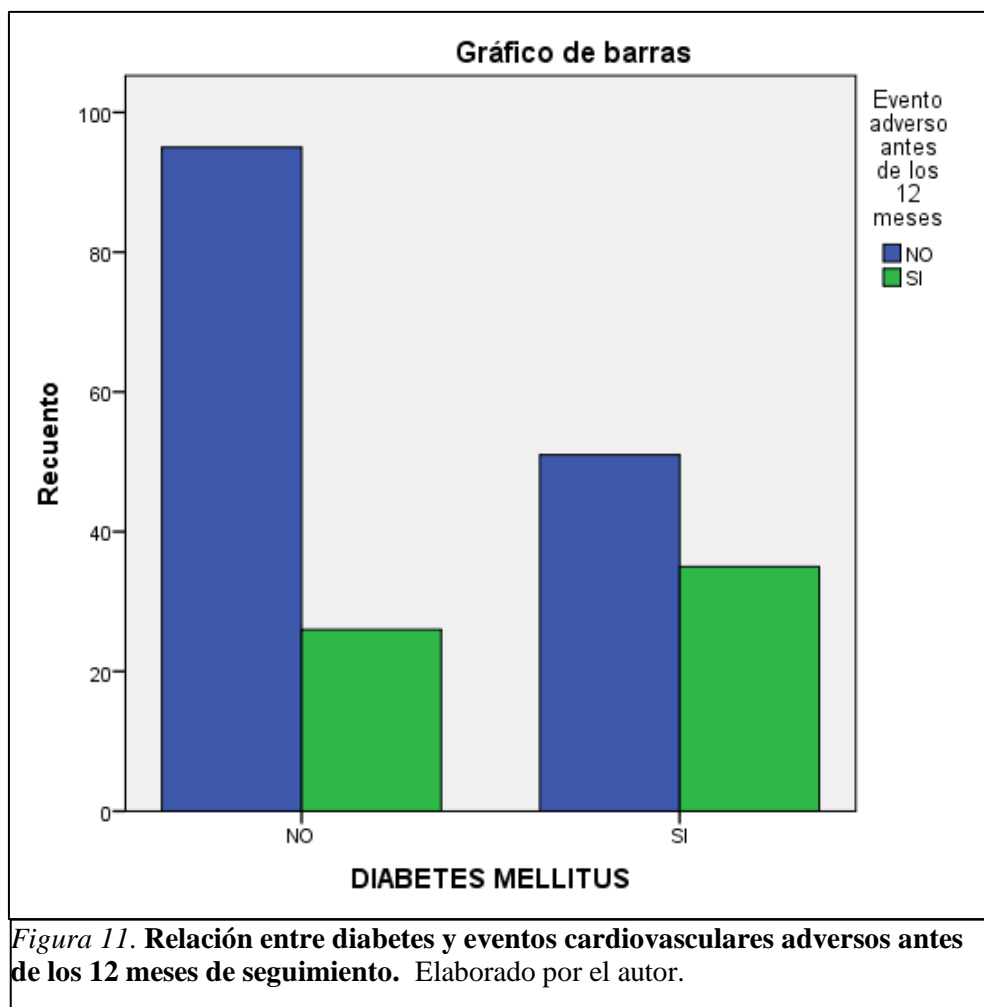
En el grupo del total de 111 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se encontraron asociaciones de riesgo significativas con la angina inestable antes de los 12 meses ( $RR=2,8$ ,  $IC95\%: 1,5-5,2$ ,  $p=0,000$ ) con los eventos adversos antes del año ( $RR=1,88$ ,  $IC95\%: 1,2-2,8$ ,  $p=0,001$ ) y después del año ( $RR=1,9$ ;  $IC95\%: 1,13-3,4$ ,  $p=0,009$ ), y con la insuficiencia cardiaca postinfarto. ( $RR=5,20$ ,  $IC95\%: 2,6-10,18$ ,  $p=0,000$ ).

Al seleccionar solo los 86 pacientes que presentaron solamente antecedentes de diabetes y sin enfermedad renal, la frecuencia de eventos cardiovasculares adversos antes de los 12 meses tras el episodio de infarto fue de 40,7% (35 pacientes), demostrando una asociación de riesgo significativa con un  $RR$  de 1,89 con  $IC 95\%: 1,23-2,89$   $\chi^2=8,9$ ,  $p=0,003$ . La asociación con los eventos adversos después del año demostró un  $RR: 1,5$   $IC95\%: 0,9-2,3$ ,  $\chi^2=3,19$ ,  $p=0,07$ , y no fue significativa. El riesgo de insuficiencia cardiaca postinfarto atribuible solamente a la diabetes fue significativo con un  $RR=5$  ( $IC95\% > 2,5 - 9,9$ ),  $\chi^2=28,05$ ,  $p=0,000$ .

**Tabla 10.** Diabetes mellitus y frecuencia de eventos adversos antes de los 12 meses tras el episodio.

	EVENTO ADVERSO <12M		TOTAL
	NO	SI	
<b>DM NO</b>	95	26	121
	78,5%	21,5%	100,0%
<b>DM SI</b>	51	35	86
	59,3%	40,7%	100,0%
<b>TOTAL</b>	146	61	207
	70,5%	29,5%	100,0%

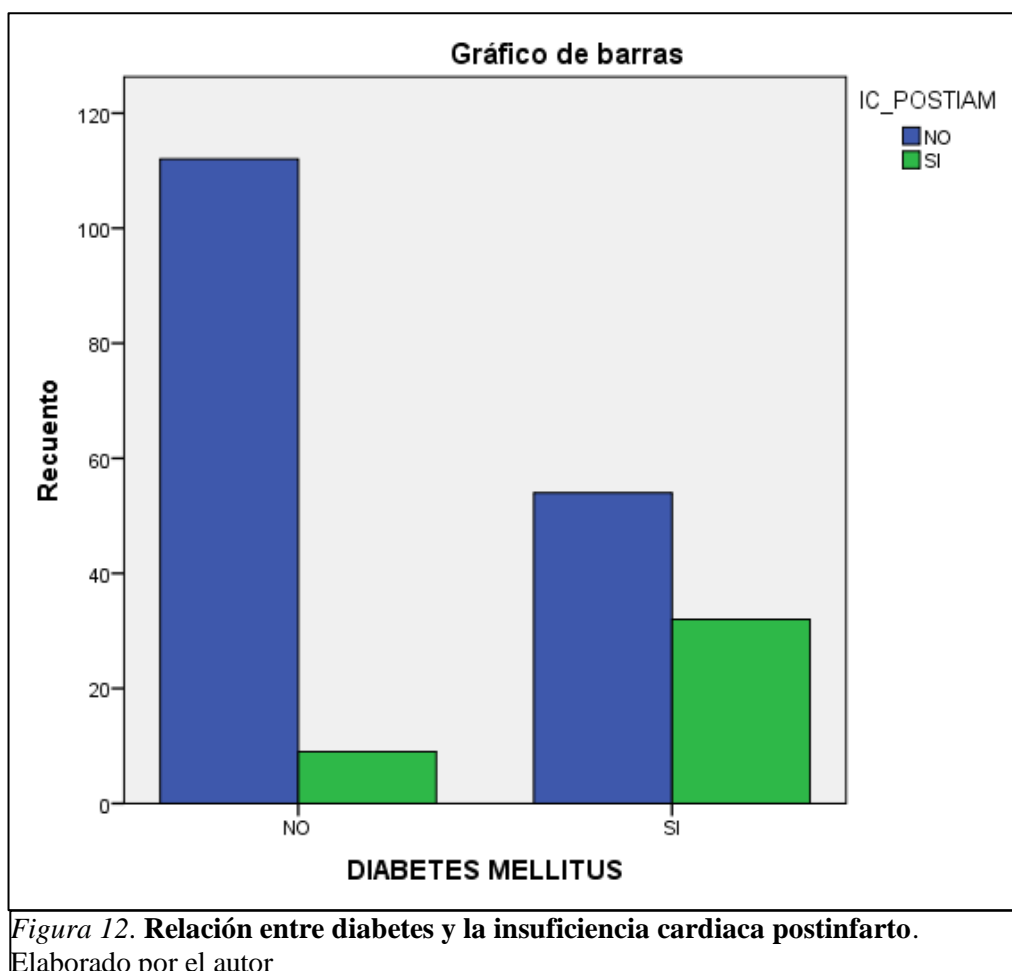
Valor de significancia estadística:  $p=0,003$ . Elaborado por el autor.



**Tabla 11.** Diabetes mellitus y frecuencia de insuficiencia cardiaca postinfarto.

	IC POSTINFARTO		TOTAL
	NO	SI	
<b>DM NO</b>	112	9	121
	92,6%	7,4%	100,0%
<b>DM SI</b>	54	32	86
	62,8%	37,2%	100,0%
<b>TOTAL</b>	166	41	207
	80,2%	19,8%	100,0%

Valor de significancia estadística:  $p=0,000$ . Elaborado por el autor.



Los resultados en cuanto a la relación de diabetes mellitus solamente, con otros eventos cardiovasculares en específico, como la mortalidad intrahospitalaria, la mortalidad extrahospitalaria antes o después de los 12 meses, el reinfarto, necesidad de nueva angiografía o cirugía de revascularización miocárdica no demostraron asociaciones significativas. Sin embargo, se encontró asociación significativa entre la diabetes mellitus y la angina inestable que requiere reingreso durante los 12 meses previos al episodio isquémico con un RR=2,6 IC95%:1,4 – 5,1, con un valor de  $\chi^2 = 10,3$  p=0,001

En cuanto al estado de compensación diabética evaluada con la hemoglobina glicosilada al ingreso alterada (>7%) y su relación con el riesgo de eventos adversos se encontró un riesgo significativo con cirugía de revascularización miocárdica con un RR=3,72, IC95% 1,17-11,84,  $\chi^2=5,77$ , p=0,01. De la misma manera se presentó riesgo para insuficiencia cardíaca con un RR=2,2, IC95%:1,3-4,4,  $\chi^2=9,6$ , p=0,001. Un valor de glucosa al ingreso mayor de 200 se asoció también con un riesgo significativo de eventos cardiovasculares adversos después del año de seguimiento del episodio isquémico con RR=1,7 IC95%:1,05-2,8,  $\chi^2=4,1$ , p=0,04.

Adicionalmente en este grupo de pacientes se encontró que una filtración glomerular menor a 60mL/min/por 1,73 m<sup>2</sup> se asocia a mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria RR=15,26 IC95%:3,21-72,46,  $\chi^2=20,7$ , p=0,000.

### **2.3 Insuficiencia renal crónica y eventos cardiovasculares adversos**

Con un total de 10 pacientes únicamente con insuficiencia renal crónica sin antecedentes de diabetes mellitus, no se encontró relación con ninguno de los eventos adversos, a excepción de la insuficiencia cardíaca, para la cual el RR=6,72 IC95%:2,7-16,75,  $\chi^2=17,5$ , p=0,000; y con el total de eventos adversos con un RR=1,9; IC95%: 1,1-3,4% p=0,05.

**Tabla 12.** Frecuencia de insuficiencia cardiaca postinfarto en pacientes con insuficiencia renal crónica únicamente.

	INSUFICIENCIA CARDIACA POSTINFARTO		TOTAL
	NO	SI	
<b>ERC NO</b>	112	9	121
	92,6%	7,4%	100,0%
<b>ERC SI</b>	5	5	10
	50%	50%	100,0%
<b>TOTAL</b>	117	14	131
	89,3%	10,7%	100,0%

Valor de significancia estadística:  $p=0,000$ . ERC: Enfermedad renal crónica  
Elaborado por el autor.

Al incluir en el análisis a la totalidad de los pacientes con insuficiencia renal (entre los cuales 25 padecían insuficiencia renal y diabetes mellitus) el tamaño del grupo subió a 35 pacientes. Los análisis de riesgo demostraron entonces asociaciones significativas con la angina inestable que requiere reingreso antes de los 12 meses (RR=3,1 IC95%:1,5-6,5), y después de los 12 meses (RR=2,4 IC95% 1,08-5,3); con la mortalidad después de los 12 meses (RR=6,9 IC95%:1,3-36,19), y con cualquier evento adverso antes (RR=1,86 IC95%:1.09-3,16; P=0,02) y después de los 12 meses (RR=3,02 IC95%:1,64-5,5, P=0,000).

**Tabla 13.** Insuficiencia renal crónica y frecuencia de mortalidad después de los 12 meses.

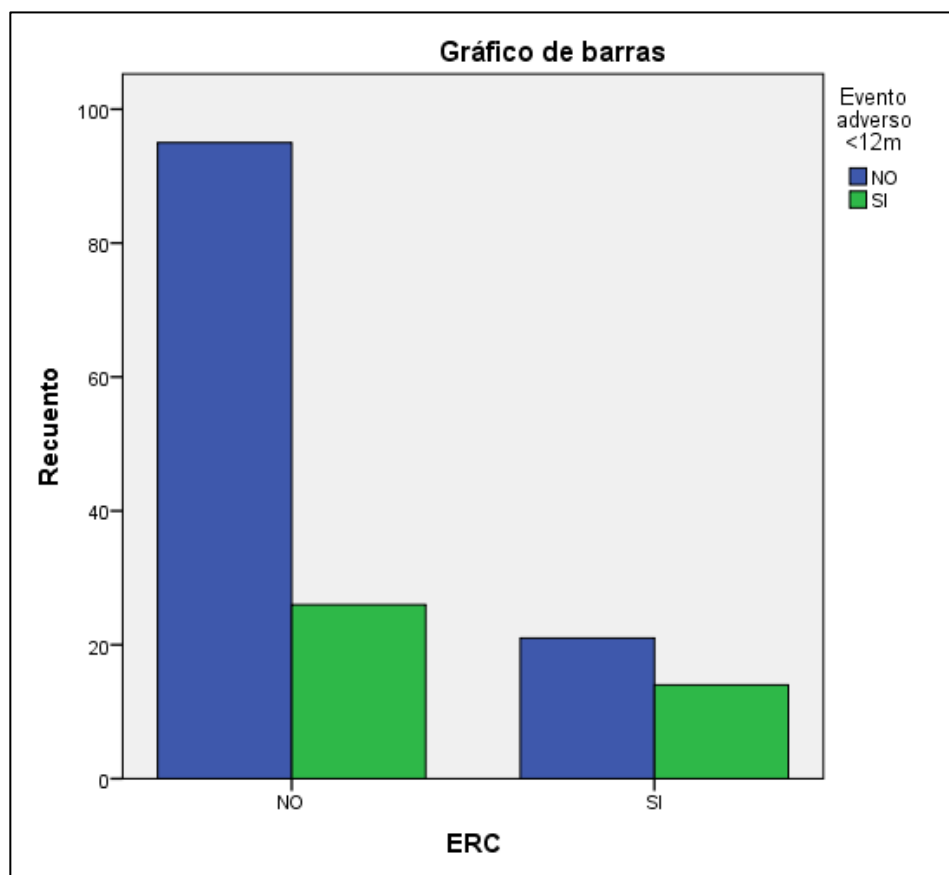
	MUERTE DESPUES DE LOS 12M		TOTAL
	NO	SI	
<b>ERC NO</b>	119	2	121
	98,3%	1,7%	100,0%
<b>ERC SI</b>	31	4	35
	88,6%	11,4%	100,0%
<b>TOTAL</b>	150	6	156
	96,2%	3,8%	100,0%

Valor de significancia estadística:  $p=0,008$ . Elaborado por el autor.

**Tabla 14.** Insuficiencia renal crónica y frecuencia de eventos cardiovasculares adversos antes del año del episodio isquémico.

	EVENTO ADVERSO <12M		TOTAL
	NO	SI	
<b>ERC NO</b>	95	26	121
	78,5%	21,5%	100,0%
<b>ERC SI</b>	21	14	35
	60%	40%	100,0%
<b>TOTAL</b>	116	40	156
	74,4%	25,6%	100,0%

Valor de significancia estadística:  $p=0,027$ . Elaborado por el autor.



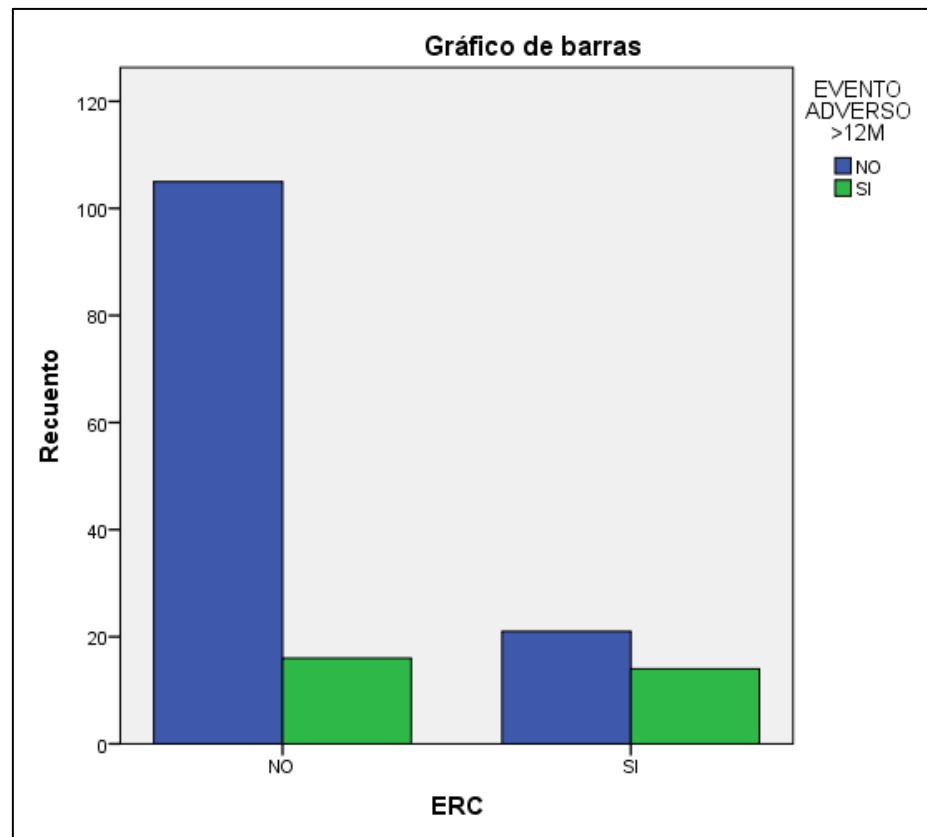
**Figura 13.** Relación de la insuficiencia renal crónica con cualquier evento cardiovascular adverso antes del año de seguimiento.

Elaborado por el autor

**Tabla 15.** Insuficiencia renal crónica y frecuencia de eventos adversos después de los 12 meses tras el episodio isquémico.

	EVENTO ADVERSO >12M		TOTAL
	NO	SI	
<b>ERC NO</b>	105	16	121
	86,8%	13,2%	100,0%
<b>ERC SI</b>	21	14	35
	60,0%	40,0%	100,0%
<b>TOTAL</b>	126	30	156
	80,8%	19,2%	100,0%

Valor de significancia estadística:  $p=0,000$ . Elaborado por el autor.



**Figura 14.** Relación de la insuficiencia renal crónica con cualquier evento cardiovascular adverso después del año de seguimiento.

Elaborado por el autor

## 2.4 Concomitancia de insuficiencia renal y diabetes mellitus y eventos cardiovasculares adversos.

En total 25 pacientes presentaron diabetes e insuficiencia renal conjuntamente. Este grupo demostró los valores más altos de riesgos relativos, con asociaciones significativas para angina inestable antes de los 12 meses (RR=3,2 IC95%:1,4-7), después de los 12 meses (RR=2,4 IC95%:1,08-5,3); mortalidad después de los 12 meses (RR=7,2 IC95%:1,2-41,2), eventos adversos después de los 12 meses (RR=2,4 IC95%:1,4-4; p=0,000); e insuficiencia cardiaca postinfarto (RR=5,91 IC95%: 2,7-12,7, p=0,000).

**Tabla 16.** Frecuencias de mortalidad después de los 12 meses tras el episodio en pacientes con diabetes e insuficiencia renal crónica.

	MORTALIDAD DESPUES DE 12M		TOTAL
	NO	SI	
<b>DM+ERC NO</b>	119	2	121
	98,3	1,7%	100,0%
<b>DM+ERC SI</b>	22	3	25
	88%	12%	100,0%
<b>TOTAL</b>	141	5	146
	96,6%	3,4%	100,0%

Valor de significancia estadística: p=0,01. Elaborado por el autor.

**Tabla 17.** Frecuencia de eventos adversos después de los 12 meses tras el episodio en pacientes con diabetes e insuficiencia renal crónica.

	EVENTO ADVERSO DESPUES DE 12M		TOTAL
	NO	SI	
<b>SOLO IAM</b>	105	16	121
	86,8%	13,2%	100,0%
<b>DM+ERC SI</b>	21	14	25
	60%	40%	100,0%
<b>TOTAL</b>	126	30	146
	80,8%	19,2%	100,0%

Valor de significancia estadística: p=0,000. Elaborado por el autor.

Al comparar los valores de riesgo relativo que resultaron significativos en cada subgrupo estudiado, podemos observar una tendencia de incremento, en la mayoría de los eventos cardiovasculares adversos evaluados, con mayor riesgo en pacientes con insuficiencia renal crónica y concomitancia de diabetes e insuficiencia renal crónica. Siendo el valor más alto de riesgo para la mortalidad después de los 12 meses en el grupo de diabéticos insuficientes renales crónicos. En la tabla 18 se exponen estos resultados. Se muestran los riesgos relativos (con sus respectivos intervalos de confianza) de la totalidad de pacientes diabéticos, también de la totalidad de insuficientes renales y además los riesgos de los grupos aislados diabéticos sin insuficiencia renal crónica y viceversa. Las asociaciones que resultaron significativas se muestran resaltadas de color azul. Las casillas vacías representan relaciones que no cumplieron con las pruebas de significancia estadística.

**Tabla 18.** Comparación de riesgos relativos entre los subgrupos de pacientes expuestos

	Riesgos relativos e intervalos de confianza en el grupo expuesto					
	TOTALES (n=121)	DM (n=86)	DM(n=111)	ERC (n=10)	ERC(n=35)	DM+ERC (n=25)
Angina inestable <12m	2,8 (1,5-5,2)	2,6 (1,4-5,1)	2,8 (1,5-5,2)	(-)	3,1 (1,5-6,5)	3,22 (1,4-7)
Angina inestable >12m	(-)	(-)	(-)	(-)	2,2 (1,05-4,69)	2,42 (1,08-5,3)
Mortalidad <12m	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Mortalidad >12m	(-)	(-)	(-)	(-)	6,91 (1,3-36,19)	7,2 (1,2-41,2)
Mortalidad total	(-)	(-)	(-)	(-)	3,45 (1,3-9,1)	3,45 (1,19-10,01)
Evento adverso <12m	1,88 (1,25-2,8)	1,89 (1,23-2,89)	1,88 (1,2-2,8)	(-)	1,86 (1,09-3,16)	(-)
Evento adverso >12m	2 (1,16-3,4)	(-)	1,9 (1,13-3,4)	(-)	3,02 (1,64-5,5)	3,32 (1,72-6,28)
Total adversos	2,13 (1,5-2,8)	2,09 (1,5-2,8)	2,15 (1,59-2,9)	1,9 (1,1-3,4)	2,24 (1,58-3,18)	2,35 (1,6-3,3)
IC post iam	5,3 (2,7-10,3)	5 (2,5-9,9)	5,2 (2,6-10,18)	6,72 (2,7-73,9)	6,14 (2,9-55,4)	5,91 (2,7-12,7)

DM: diabetes mellitus, ERC: enfermedad renal crónica, (-): sin asociación significativa.  
Elaborado por el autor.

## Capítulo 4: Discusión

La diabetes y la insuficiencia renal crónica son dos enfermedades comúnmente asociadas que han demostrado ser factores de riesgo cardiovascular importantes. Existe importante evidencia que correlaciona a la diabetes con peores resultados clínicos, así como también a la insuficiencia renal. Sin embargo, hay pocos datos acerca del impacto que tienen cuando se encuentran asociadas. El objetivo del presente estudio fue demostrar el efecto que tiene la diabetes mellitus tipo 2, la insuficiencia renal crónica o su asociación en los resultados clínicos tras un episodio de infarto agudo de miocardio

Al clasificar a los pacientes infartados en dos grupos, se encontró que en el grupo de exposición (aquellos con antecedentes de diabetes o insuficiencia renal crónica), existe mayor incidencia de eventos cardiovasculares adversos en general y también específicamente mayor incidencia de mortalidad intrahospitalaria, mayor frecuencia de mortalidad extrahospitalaria antes y después del año de seguimiento, mayores incidencias de reinfarto, mayor porcentaje de pacientes que requirieron realización de nueva coronariografía o cirugía de revascularización miocárdica, mayor incidencias de reingreso por angina inestable y sobre todo un importante incremento de la incidencia de insuficiencia cardiaca postinfarto (estadísticamente significativo). Sin embargo, sólo se demostraron asociaciones de riesgo significativas de la exposición a diabetes y/o insuficiencia renal con el reingreso por angina inestable, cualquier evento cardiovascular adverso antes y después del año del episodio, y la insuficiencia cardiaca postinfarto, pero no con la mortalidad intra o extra hospitalaria.

Al determinar efectos independientes de cada enfermedad dividiendo al grupo de exposición en 3 subgrupos, se observó que: a) los pacientes diabéticos presentaron riesgos significativos con la insuficiencia cardiaca postinfarto, el reingreso por angina inestable antes del año del episodio, y cualquier evento adverso antes de los 12 meses; b) los pacientes con insuficiencia renal mantuvieron las mismas relaciones que la diabetes, pero además demostraron un riesgo significativo de mortalidad después del año de seguimiento; c) los pacientes con ambas enfermedades también presentaron riesgos significativos de mortalidad después del año, la insuficiencia cardiaca postinfarto pero solo con los eventos cardiovasculares después del año y no antes del año. La razón más probable para este efecto es la disminuida cantidad de pacientes en este grupo (25 pacientes) que influyó en esta carencia de relación estadísticamente significativa de riesgo, sin embargo, se puede observar en que las incidencias de casi todos los eventos

cardiovasculares son las mayores en este subgrupo de pacientes. Otro efecto que se evidenció fue el incremento de los valores del riesgo relativo en los pacientes con diabetes e insuficiencia renal simultáneas en casi todos los eventos adversos evaluados.

Las incidencias de mortalidad tras el infarto en pacientes sin otros antecedentes encontradas en nuestro estudio son muy similares a la reportada en otros estudios que evalúan los resultados clínicos del infarto agudo de miocardio, variando entre 2 y el 6% (Gajjala, Sanati, & Jankowski, 2015; Myerson, Coady, Taylor, Rosamond, & Goff, 2009; Nauta et al., 2014; Roe et al., 2010).

Existe evidencia más diversa respecto a las incidencias de eventos cardiovasculares adversos. En el estudio HORIZON-AMI trial realizado por Tobbia et al. (2013) que incluyó a 3602 pacientes en 11 países y comparaba incidencias de eventos adversos tras infarto de miocardio se reportó desenlace de eventos clínicos adversos (hasta los 3 años), de hasta 28,2% en el país de realización del estudio (Estados Unidos) y de 20,1% en países extranjeros. A comparación de nuestro estudio en donde en el primer año la incidencia de eventos adversos fue del 21% mientras que después del año fue solamente del 13,2%. En otros estudios se han reportado incidencias de eventos adversos al año del 18% (Jernberg et al., 2015), 6% en el estudio REACH que incluyó a 21890 pacientes con infarto (Bhatt et al., 2010).

La gran variabilidad de los resultados reportados en distintos estudios se suma al hecho de que la mayoría de estos son realizados en países desarrollados con mayores y mejores recursos terapéuticos y con características poblacionales distintas a nuestro contexto. Es muy escasa la evidencia de calidad que pueda ser equivalente a nuestro medio.

Existe gran cantidad de estudios que evalúan solamente el riesgo de la diabetes con los eventos cardiovasculares adversos mayores al año (MACE por sus siglas en inglés), por ejemplo en el estudio de H. L. Kim et al. (2013), se encontró que la diabetes fue un predictor independiente de MACE a mediano plazo (HR, 1.25, IC 95%, 1.08-1.45,  $P = 0.002$ ), resultados muy similares a los presentados en este trabajo. La diabetes también ha sido asociada a mayor riesgo de mortalidad al año del episodio isquémico (hazard ratio [HR], 1.65; 95% CI, 1.30-2.10) según (Donahoe et al., 2007) y según (Rasoul et al., 2011) que encontró que la diabetes es un predictor independiente de mortalidad al año. (OR: 2.25; IC95%: 1.05-3.91). Esta evidencia contrasta significativamente con los resultados del presente estudio en los cuales no se evidenció una relación significativa de riesgo de la diabetes con la mortalidad al año tras el episodio. Esto debido al tamaño de la muestra y la baja incidencia de este específico evento adverso.

La insuficiencia renal ha sido reconocida como un factor de riesgo cardiovascular independiente importante (Meisinger, Döring, & Löwel, 2006), e independientemente asociada con un pronóstico adverso a largo plazo (Amin et al., 2010), e incluso se ha demostrado como hasta la enfermedad renal leve, evaluada por la tasa de filtración glomerular estimada, debe considerarse un factor de riesgo importante para las complicaciones cardiovasculares después de un infarto de miocardio (Anavekar et al., 2004a). Esta información se relaciona con nuestros resultados ya que en el grupo de pacientes diabéticos se encontró que una filtración glomerular menor a  $60\text{mL}/\text{min}/\text{por } 1.73 \text{ m}^2$  se asoció a mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria  $\text{RR}=15,26$   $\text{IC95\%}:3,21-72,46$ ;  $p=0,000$ .

Existe menor evidencia acerca del efecto que tienen ambas enfermedades en conjunto, entre esas un estudio similar realizado por Kim *et al.* (2011) que incluyó a 9950 pacientes con historial de infarto clasificados en 4 grupos según la presencia de antecedentes de diabetes mellitus tipo 2, insuficiencia renal crónica, ambas o ninguna evidenció una mayor incidencia de eventos cardiovasculares adversos en el grupo de pacientes que padecían ambas enfermedades. Aunque la tendencia de incremento de la incidencia en pacientes expuestos y no expuestos fue la misma, los porcentajes variaron significativamente con nuestro estudio al presentar una incidencia de eventos cardiovasculares adversos hasta el año del episodio en pacientes sin antecedentes de 12,5%, 15,7% en diabéticos, 30,5% en insuficientes renales y 36,5 % en pacientes con ambas enfermedades, a comparación de nuestro estudio que fue del 21,5%, 40,7%, 40% y 40% respectivamente.

En cuanto a la mortalidad en el estudio de Kim *et al.* (2011) se encontró incidencias progresivamente más altas desde el grupo de diabéticos hacia el grupo de insuficientes renales siendo la más alta en el grupo de ambas enfermedades, tendencia que fue similar a los resultados del presente estudio. Comparando los valores de las incidencias de mortalidad al año con nuestro estudio se puede observar una frecuencia muy similar en el grupo de pacientes sin antecedentes (4,1% en nuestro estudio vs 5% en el estudio citado) y el de diabéticos (5% en nuestro estudio vs 6,8% en el estudio citado) pero mucho mayores en la de pacientes con insuficiencia renal que en el estudio citado fueron de 25,3% en insuficientes renales y 27,5% en pacientes con diabetes e insuficiencia renal.

Estas diferencias de mayor incidencia de eventos cardiovasculares adversos, pero no mayor mortalidad de nuestro estudio a comparación del estudio citado, podrían corresponder a condiciones terapéuticas o demográficas propias del lugar en donde se realizaron las investigaciones, existiendo además un fundamental contraste en el número de pacientes en cada

muestra, es decir el bajo número de pacientes insuficientes renales y diabéticos insuficientes renales de nuestro estudio. A pesar de estos contrastes, los comportamientos y tendencias que demuestran el peor resultado clínico tras el infarto en pacientes con ambas enfermedades es similar en ambas investigaciones.

En el estudio citado la correlación de riesgo entre diabetes y mortalidad al año no fue significativa al igual que nuestro estudio. El riesgo de mortalidad al año en pacientes con insuficiencia renal si fue significativo, comportamiento similar al estudio actual, en donde la mortalidad después del año tuvo relevancia estadística en estos pacientes. En cuanto a eventos cardiovasculares adversos la significancia de riesgo del estudio citado demostró a la diabetes como predictor independiente de MACEs, con valores más altos de riesgo (uso de Hazard ratio a diferencia de nuestro estudio uso de riesgo relativo) en pacientes con insuficiencia renal y diabetes, resultados comparables en nuestro estudio. Además, una clase Killip mayor a 1, baja fracción de eyección tras el episodio, una filtración glomerular menor a 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> también fueron predictores independientes de MACE.

Otros estudio muy similar pero prospectivo realizado por Kowalczyk et al. (2010) incluyo a 3334 pacientes infartados clasificados según sus antecedentes de diabetes y a su vez estos acorde a la función renal, los resultados mostraron mayor incidencia de mortalidad en el grupo de diabéticos insuficientes renales al igual que en nuestro estudio, pero la incidencia de eventos adversos no difirió significativamente entre los pacientes sin diabetes y los diabéticos, a diferencia de nuestros resultados. Además, se concluyó que la diabetes en conjunto con la insuficiencia renal fue uno de los factores predictores independientes más fuertes para mortalidad tras el infarto agudo de miocardio con un Hazard ratio de 1,93 con IC9%:1,79-2,07, P=0,001. Es decir, una conclusión que corrobora las tendencias observadas en el presente análisis.

En otro estudio retrospectivo realizado por Gonza et al. (2016) en el que se incluyeron a 4345 pacientes se encontró una incidencia de eventos cardiovasculares adversos al año tras el infarto agudo de miocardio de 34,8%, muy similar a nuestro estudio en donde en la población total, la incidencia de eventos cardiovasculares adversos al año es de 31%. En el análisis mencionando, además encontraron que la diabetes funcionaba como un predictor independiente de mortalidad, ictus o reinfarto con un Hazard ratio de 1,32 (1,04-1,67). En nuestro estudio la diabetes no se correlacionó significativamente con la mortalidad antes o después del año del infarto, por las razones ya citadas, sin embargo, al considerar todos los eventos adversos, la diabetes si resulto ser un factor de riesgo significativo, siguiendo las tendencias demostradas en otros grandes estudios.

Respecto de la insuficiencia renal en el estudio citado se mencionan a un aumento del riesgo de eventos adversos en 1,25 veces por cada punto de aumento de la creatinina sérica (y por ende un descenso en la TFG), resultados que respaldan los hallazgos referentes a la insuficiencia renal en nuestro estudio.

Otro de los hallazgos importantes fue el riesgo de insuficiencia cardiaca postinfarto que demostró la diabetes junto con la insuficiencia renal en comparación de la diabetes o la insuficiencia renal por separado, además de su alta incidencia en el grupo expuestos frente a los no expuestos. La incidencia reportada de insuficiencia cardiaca es muy variable, principalmente por las limitaciones diagnósticas y diferencias metodológicas de los estudios que la evalúan. Según el estudio realizado por Steg et al. (2004) a partir de observaciones del registro global de eventos coronarios agudos (GRACE) se encontró una incidencia de insuficiencia cardiaca postinfarto de 13%, otros estudios reportan una incidencia de alrededor de 29% (Spencer, Meyer, Gore, & Goldberg, 2002)(Hasdai et al., 2003).

En nuestro estudio se reportó una incidencia de 23,6% en la totalidad de la población estudiada, 7,4% en la población de pacientes sin antecedentes de diabetes o insuficiencia renal y de 39,7% en la población expuesta, resultados que se encuentran en el rango de variación de los estudios citados. En otros estudios la diabetes y la insuficiencia renal crónica también han demostrado tener relación de riesgo con el desarrollo insuficiencia cardiaca postinfarto. Uno de los más importantes fue realizado por Velazquez et al. (2004) que incluyo a 5573 pacientes en 9 países y encontró que la diabetes predecían independientemente el desarrollo de insuficiencia cardiaca (OR=1.270 IC95%:1.103–1.462) al igual que la insuficiencia renal crónica (OR=1.393 IC95%: 1.060–1.836); datos que respaldan los hallazgo de nuestro estudio.

Todos los hallazgos en contexto del presente estudio demuestran y corroboran como los riesgos de peores resultados clínicos tras el infarto agudo de miocardio, se ven potenciados cuando existen antecedentes de diabetes asociada a la insuficiencia renal crónica en comparación a su presentación individual. Estos resultados entonces sugieren un método útil de clasificación temprana de los pacientes que han sufrido un infarto de miocardio de acuerdo con la presencia de diabetes y/o insuficiencia renal crónica que proveería información valiosa en cuanto a su pronóstico y por ende a la determinación de acciones terapéuticas dirigidas en cada grupo para controlar los resultados previstos. Esto último implica un mecanismo de “llamado de atención” probablemente más útil para los médicos en la práctica clínica, que otras escalas de riesgo de aplicación cotidiana, que, aunque muy útiles, son inherentemente más complicadas en su

interpretación, aplicación inmediata a los pacientes que por sus condiciones, tienen un peor pronóstico. Por lo tanto, esta clasificación podría ser útil para el médico de práctica primaria en recalcarle que pacientes requerirán de un seguimiento más cercano y cauteloso, y podría ayudarle a dirigir mejor el flujo de recursos diagnósticos y terapéuticos futuros de los pacientes que así lo requieran, al verse clasificados, según el antecedente de la presencia de estas dos enfermedades muy relacionadas entre sí, con gran influencia en el riesgo cardiovascular y con crecientes incidencias en nuestro país y el mundo.

## **Limitaciones**

- Al ser un estudio retrospectivo la obtención de datos está sujeta a la calidad de los registros clínicos que muchas veces son deficientes y limitan la exactitud de la información recogida.
- En el presente estudio no se tomó en cuenta a los eventos arrítmicos como eventos cardiovasculares adversos, que tienen gran importancia en la evaluación de los resultados clínicos del infarto agudo de miocardio y juega un papel importante en su pronóstico.
- La baja frecuencia de pacientes con insuficiencia renal crónica en el grupo de pacientes infartados egresados de la unidad de cardiología del HCAM en el periodo estudiado (10 pacientes en 2 años), determinó un bajo tamaño muestral y por ende representa una limitación respecto al análisis que se logró realizar con este grupo. Con la frecuencia observada se requería de un periodo de estudio de aproximadamente 10 años para obtener una muestra más adecuada, algo que representa dificultades metodológicas importantes, principalmente debido a la falta de registros clínicos de calidad en el sistema AS400 utilizado en el HCAM, en años previos al 2012 por lo evidenciado en la fase de recolección de datos por el autor.
- No se calculó el tiempo de seguimiento total de cada paciente y por ende no se contó con el promedio de tiempo de seguimiento de los pacientes tras el episodio de infarto.
- No se tomaron en cuenta para el cálculo de los riesgos los factores terapéuticos o de otras comorbilidades como la hipertensión o la dislipidemia, tampoco los factores de la gravedad de presentación del episodio como clase Killip, tipo de infarto, escalas de riesgo, tiempo puerta aguja, puerta balón, u otras terapias de reperfusión, factores también importantes en el pronóstico del infarto.

## Conclusiones

- La exposición a la diabetes y/o la insuficiencia renal crónica implica mayor riesgo de eventos cardiovasculares adversos tras un episodio de infarto agudo de miocardio.
- Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en asociación con insuficiencia renal crónica son quienes tiene mayor riesgo de presentar eventos cardiovasculares adversos tras el episodio de infarto que pacientes con antecedentes de solo una de las enfermedades.
- La diabetes y la insuficiencia renal son factores de riesgo cardiovascular importantes y su presencia conjunta o individual ayuda a la clasificación de los pacientes infartados para la predicción de mayor incidencia de mortalidad y otros eventos cardiovasculares adversos.
- La incidencia de eventos cardiovasculares adversos antes y después del año en pacientes infartados, es aproximadamente 2 veces mayor en aquellos expuestos a diabetes y/o insuficiencia renal crónica.
- La incidencia de mortalidad tras el infarto es mayor en pacientes con diabetes asociada a insuficiencia renal crónica.
- La insuficiencia cardiaca postinfarto es uno de los eventos cardiovasculares adversos más frecuentes en los pacientes con diabetes y/o insuficiencia renal, especialmente en aquellos con ambas enfermedades.
- En los pacientes diabéticos, una filtración glomerular menor a 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> se asocia con un riesgo elevado de mortalidad intrahospitalaria.

## Recomendaciones

- En base a nuestros resultados, se recomienda la clasificación de los pacientes infartados acorde a la presencia de dos enfermedades con alta carga en el riesgo cardiovascular para consideraciones pronósticas y por ende de influencia en la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas futuras que trabajen en favor de la prevención secundaria de estos pacientes.
- La evaluación de la función renal y su adecuado registro en la historia clínica durante la hospitalización (medición de creatinina y cálculo de la filtración glomerular con un método adecuado) , en pacientes con infarto agudo de miocardio son tareas de sencilla ejecución y con fundamental importancia para el seguimiento de estos pacientes y su evaluación pronóstica, por ende debería controlarse su realización rutinaria y su correcto registro en todo paciente que ingresé con diagnóstico de infarto agudo de miocardio.
- La evaluación de perfil glicémico (glucosa plasmática y de ser pertinente hemoglobina glicosilada) y su adecuado registro durante la hospitalización de pacientes con infarto

agudo de miocardio es de vital importancia, ya que en su gran mayoría son pacientes con una gran cantidad de otros factores de riesgo cardiovascular sin control médico y muchas veces puede obviarse el diagnóstico de la Diabetes mellitus tipo 2, de gran importancia para el pronóstico del infarto.

- Un seguimiento adecuado del paciente infartado categorizándolo según el riesgo de aparición eventos cardiovasculares, facilitaría la correcta dirección de los recursos a las poblaciones de mayor riesgo.
- El registro clínico adecuado y detallado es de fundamental importancia para el seguimiento de los pacientes infartados y la futura realización de nuevos proyectos investigativos en este campo.

## Bibliografía

- Abbate, R., Cioni, G., Ricci, I., Miranda, M., & Gori, A. M. (2012). Thrombosis and Acute coronary syndrome. *Thrombosis Research*, *129*(3), 235–240. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2011.12.026>
- Algranati, D., Kassab, G. S., & Lanir, Y. (2011). Why is the subendocardium more vulnerable to ischemia? A new paradigm. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, *300*(3), H1090-100. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00473.2010>
- American Diabetes Association (ADA). (2017). Standard of medical care in diabetes - 2017. *Diabetes Care*, *40* (sup 1)(January), s4–s128. <https://doi.org/10.2337/dc17-S001>
- Amin, A. P., Spertus, J. A., Reid, K. J., Lan, X., Buchanan, D. M., Decker, C., & Masoudi, F. A. (2010). The prognostic importance of worsening renal function during an acute myocardial infarction on long-term mortality. *American Heart Journal*, *160*(6), 1065–1071. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.08.007>
- Anavekar, N. S., McMurray, J. J. V., Velazquez, E. J., Solomon, S. D., Kober, L., Rouleau, J.-L., ... Pfeffer, M. A. (2004a). Relation between Renal Dysfunction and Cardiovascular Outcomes after Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*, *351*(13), 1285–1295. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041365>
- Anavekar, N. S., McMurray, J. J. V., Velazquez, E. J., Solomon, S. D., Kober, L., Rouleau, J.-L., ... Pfeffer, M. A. (2004b). Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine*, *351*(13), 1285–95. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041365>
- Anderson, J. L., & Morrow, D. A. (2017). Acute Myocardial Infarction. *New England*

- Journal of Medicine*, 376(21), 2053–2064. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1606915>
- Arbab-Zadeh, A., Nakano, M., Virmani, R., & Fuster, V. (2012). Acute coronary events. *Circulation*. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.047431>
- Arnold, S. V., Spertus, J. A., Lipska, K. J., Tang, F., Goyal, A., McGuire, D. K., ... Kosiborod, M. (2015). Association between Diabetes Mellitus and Angina After Acute Myocardial Infarction. Analysis of the TRIUMPH Prospective Cohort Study. *Eur J Perv Cardiol*, 22(6), 779–787. <https://doi.org/10.1177/2047487314533622>.Association
- Aronson, D., Suleiman, M., Agmon, Y., Suleiman, A., Blich, M., Kapeliovich, M., ... Hammerman, H. (2007). Changes in haemoglobin levels during hospital course and long-term outcome after acute myocardial infarction. *European Heart Journal*, 28(11), 1289–1296. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm013>
- Aurora, A. B., Porrello, E. R., Tan, W., Mahmoud, A. I., Hill, J. A., Bassel-Duby, R., ... Olson, E. N. (2014). Macrophages are required for neonatal heart regeneration. *Journal of Clinical Investigation*, 124(3), 1382–1392. <https://doi.org/10.1172/JCI72181>
- Barron, H. V., Cannon, C. P., Murphy, S. A., Braunwald, E., & Gibson, C. M. (2000). Association between white blood cell count, epicardial blood flow, myocardial perfusion, and clinical outcomes in the setting of acute myocardial infarction: a thrombolysis in myocardial infarction 10 substudy. *Circulation*, 102(19), 2329–34. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11067784>
- Barron, H. V., Harr, S. D., Radford, M. J., Wang, Y., & Krumholz, H. M. (2001). The association between white blood cell count and acute myocardial infarction mortality in patients  $\geq 65$  years of age: Findings from the cooperative cardiovascular project. *Journal of the American College of Cardiology*, 38(6), 1654–1661. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01613-8](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01613-8)
- Becker, R. C., Burns, M., Gore, J. M., Spencer, F. A., Ball, S. P., French, W., ... Rogers, W. J. (1998). Early assessment and in-hospital management of patients with acute myocardial infarction at increased risk for adverse outcomes: a nationwide perspective of current clinical practice. The National Registry of Myocardial Infarction (NORMI-2) Participants. *American Heart Journal*, 135(5 Pt 1), 786–796. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9588407>
- Benjamin, E. J., Blaha, M. J., Chiuve, S. E., Cushman, M., Das, S. R., Deo, R., ... Muntner, P. (2017). *Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update: A Report From the American Heart Association*. *Circulation* (Vol. 135). <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000485>
- Best, P. J. M., Lennon, R., Ting, H. H., Bell, M. R., Rihal, C. S., Holmes, D. R., & Berger, P. B. (2002). The impact of renal insufficiency on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Journal of the American College of Cardiology*, 39(7), 1113–1119. <https://doi.org/10.1016/S0735->

1097(02)01745-X

- Bhatt, D. L., Eagle, K. A., Ohman, E. M., Hirsch, A. T., Goto, S., Mahoney, E. M., ... REACH Registry Investigators, for the. (2010). Comparative Determinants of 4-Year Cardiovascular Event Rates in Stable Outpatients at Risk of or With Atherothrombosis. *JAMA*, *304*(12), 1350. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1322>
- Bournazou, I., Pound, J. D., Duffin, R., Bournazos, S., Melville, L. A., Brown, S. B., ... Gregory, C. D. (2009). Apoptotic human cells inhibit migration of granulocytes via release of lactoferrin. *Journal of Clinical Investigation*, *119*(1), 20–32. <https://doi.org/10.1172/JCI36226>
- Brownlee, M. (2001). Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*, *414*(December), 813–820. <https://doi.org/10.1038/414813a>
- Bucholz, E. M., Krumholz, H. A., & Krumholz, H. M. (2016). Underweight, Markers of Cachexia, and Mortality in Acute Myocardial Infarction: A Prospective Cohort Study of Elderly Medicare Beneficiaries. *PLoS Medicine*, *13*(4), e1001998. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001998>
- Burke, A. P., & Virmani, R. (2007). Pathophysiology of Acute Myocardial Infarction. *Medical Clinics of North America*, *91*(4), 553–572. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2007.03.005>
- Camici, P. G., & Crea, F. (2007). Coronary Microvascular Dysfunction. *New England Journal of Medicine*, *356*(8), 830–840. <https://doi.org/10.1056/NEJMra061889>
- Canto, J. G., Kiefe, C. I., Rogers, W. J., Peterson, E. D., Frederick, P. D., French, W. J., ... NRMI Investigators, for the. (2011). Number of Coronary Heart Disease Risk Factors and Mortality in Patients With First Myocardial Infarction. *JAMA*, *306*(19), 2120–7. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1654>
- Chan, J. K., Roth, J., Oppenheim, J. J., Tracey, K. J., Vogl, T., Feldmann, M., ... Maini, R. (2012). Alarmins: awaiting a clinical response. *The Journal of Clinical Investigation*, *122*(8), 2711–9. <https://doi.org/10.1172/JCI62423>
- Colwell, J. A., & Nesto, R. W. (2003). The platelet in diabetes: focus on prevention of ischemic events. *Diabetes Care*. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.7.2181>
- Cooper, H. A., & Panza, J. A. (2013). Cardiogenic Shock. *Cardiology Clinics*, *31*(4), 567–580. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2013.07.009>
- David, R. B., Almeida, E. D., Cruz, L. V., Sebben, J. C., Feijó, I. P., Schmidt, K. E. S., ... Quadros, A. S. de. (2014). Diabetes Mellitus and Glucose as Predictors of Mortality in Primary Coronary Percutaneous Intervention. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. <https://doi.org/10.5935/abc.20140130>
- Debrunner, M., Schuiki, E., Minder, E., Straumann, E., Naegeli, B., Mury, R., ... Frielingsdorf, J. (2008). Proinflammatory cytokines in acute myocardial infarction with and without cardiogenic shock. *Clinical Research in Cardiology: Official Journal of the German Cardiac Society*, *97*(5), 298–305.

<https://doi.org/10.1007/s00392-007-0626-5>

- Di Lullo, L., House, A., Gorini, A., Santoboni, A., Russo, D., & Ronco, C. (2015). Chronic kidney disease and cardiovascular complications. *Heart Failure Reviews*, 20(3), 259–272. <https://doi.org/10.1007/s10741-014-9460-9>
- Dobaczewski, M., De Haan, J. J., & Frangogiannis, N. G. (2012). The extracellular matrix modulates fibroblast phenotype and function in the infarcted myocardium. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, 5(6), 837–847. <https://doi.org/10.1007/s12265-012-9406-3>
- Dobaczewski, M., Gonzalez-Quesada, C., & Frangogiannis, N. G. (2010). The extracellular matrix as a modulator of the inflammatory and reparative response following myocardial infarction. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2009.07.015>
- Donahoe, S. M., Stewart, G. C., McCabe, C. H., Mohanavelu, S., Murphy, S. A., Cannon, C. P., & Antman, E. M. (2007). Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *Jama*, 298(7), 765–775. <https://doi.org/10.1001/jama.298.7.765>
- Farkouh, M. E., Rayfield, E. J., & Fuster, V. (2017). Diabetes and cardiovascular disease. In *The Heart* (17th ed., pp. 789–813). New York: McGraw Hill.
- Florez, J. C., Jablonski, K. A., Bayley, N., Pollin, T. I., Bakker, P. I. W. De, Shuldiner, A. R., ... Altshuler, D. (2006). New England Journal. *Group*, 241–250. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109071>
- Foley, R. N., Wang, C., & Collins, A. J. (2005). Cardiovascular risk factor profiles and kidney function stage in the US general population: the NHANES III study. *Mayo Clinic Proceedings. Mayo Clinic*, 80(10), 1270–1277. <https://doi.org/10.4065/80.10.1270>
- Fox, C. S., Golden, S. H., Anderson, C., Bray, G. A., Burke, L. E., De Boer, I. H., ... Vafiadis, D. K. (2015). Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: A scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation*, 132(8), 691–718. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000230>
- Frangogiannis, N. G. (2006). The Mechanistic Basis of Infarct Healing. *Antioxidants & Redox Signaling*, 18(11), 1097–1939. <https://doi.org/10.1089/ars.2006.8.1907>
- Frangogiannis, N. G. (2012). Matricellular Proteins in Cardiac Adaptation and Disease. *Physiological Reviews*, 92(2), 635–688. <https://doi.org/10.1152/physrev.00008.2011>.
- Frangogiannis, N. G. (2014). The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodelling. *Nature Reviews Cardiology*, 11(5), 255–265. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.28>
- Frangogiannis, N. G. (2015). Pathophysiology of myocardial infarction. *Comprehensive*

- Physiology*, 5(4), 1841–1875. <https://doi.org/10.1002/cphy.c150006>
- Franklin, K. (2004). Implications of Diabetes in Patients With Acute Coronary Syndromes<subtitle>The Global Registry of Acute Coronary Events</subtitle>. *Archives of Internal Medicine*, 164(13), 1457. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.13.1457>
- Fukuda, K., Davies, S. S., Nakajima, T., Ong, B. H., Kupersmidt, S., Fessel, J., ... Balsler, J. R. (2005). Oxidative mediated lipid peroxidation recapitulates proarrhythmic effects on cardiac sodium channels. *Circulation Research*, 97(12), 1262–1269. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000195844.31466.e9>
- Gabbiani, G. (2003, July). The myofibroblast in wound healing and fibrocontractive diseases. *Journal of Pathology*. <https://doi.org/10.1002/path.1427>
- Gajjala, P. R., Sanati, M., & Jankowski, J. (2015). Cellular and Molecular Mechanisms of Chronic Kidney Disease with Diabetes Mellitus and Cardiovascular Diseases as Its Comorbidities. *Frontiers in Immunology*, 6(July), 340. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00340>
- Gallindo De Mello, B. H., Bernardes, G., Oliveira, F., Ramos, R. F., Baptista, B., Lopes, C., ... Piegas, L. S. (2014). Validation of the Killip–Kimball Classification and Late Mortality after Acute Myocardial Infarction. *Arq Bras Cardiol*, 103(2), 107–117. <https://doi.org/10.5935/abc.20140091>
- Genover, X. B. (2012). Cardiopatía Isquémica. In *Medicina Interna Farreras Rozman* (17th ed., pp. 471–492). Barcelona, España: Elsevier.
- Geppert, A., Dorninger, A., Delle-Karth, G., Zorn, G., Heinz, G., & Huber, K. (2006). Plasma concentrations of interleukin-6, organ failure, vasopressor support, and successful coronary revascularization in predicting 30-day mortality of patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Crit Care Med*, 34(8), 2035–2042. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000228919.33620.D9>
- Goldenberg, R., & Punthakee, Z. (2013). Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Canadian Journal of Diabetes*, 37, S8–S11. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2013.01.011>
- Gonza, V., Redondo-die, A., Abu-assi, E., Lo, A., Bouzas-cruz, N., Raposeiras-roubí, S., & Abumuaileq, R. R. (2016). El riesgo de eventos cardiovasculares tras un evento coronario agudo ´ n , especialmente persiste elevado a pesar de la revascularizacio ~ o durante el primer an. *Rev Esp Cardiol*, 69(1), 11–18. Retrieved from [http://apps.wl.elsevier.es/watermark/ctl\\_servlet?\\_f=10&pident\\_articulo=90446437&pident\\_usuario=0&pcontactid=&pident\\_revista=25&ty=91&accion=L&origen=cardio&web=www.revespcardiol.org&lan=es&fichero=25v69n01a90446437pdf001.pdf&anuncioPdf=ERROR\\_publici\\_pdf](http://apps.wl.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=90446437&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=25&ty=91&accion=L&origen=cardio&web=www.revespcardiol.org&lan=es&fichero=25v69n01a90446437pdf001.pdf&anuncioPdf=ERROR_publici_pdf)
- González-bedat, M. C., Rosa-diez, G., & Sesso, R. C. (2014). *PREVALENCIA E INCIDENCIA DE LA ERC EN TRR EN AMERICA LATINA INFORME 2014*.

Retrieved from <http://www.slanh.net/wp-content/uploads/2017/06/INFORME-2014.pdf>

- Goyal, A., Mehta, S. R., Díaz, R., Gerstein, H. C., Afzal, R., Xavier, D., ... Yusuf, S. (2009). Differential clinical outcomes associated with hypoglycemia and hyperglycemia in acute myocardial infarction. *Circulation*, *120*(24), 2429–2437. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.837765>
- Goyal, A., Spertus, J. A., Gosch, K., Venkitachalam, L., Jones, P. G., Van den Berghe, G., & Kosiborod, M. (2012). Serum Potassium Levels and Mortality in Acute Myocardial Infarction. *JAMA*, *307*(2), 157. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1967>
- Granata, A., Clementi, A., Virzì, G. M., Brocca, A., De Cal, M., Scarfia, V. R., ... Malatino, L. (2016, May). Cardiorenal syndrome type 4: From chronic kidney disease to cardiovascular impairment. *European Journal of Internal Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2016.02.019>
- Grau, A. J., Boddy, A. W., Dukovic, D. A., Buggle, F., Lichy, C., Brandt, T., & Hacke, W. (2004). Leukocyte count as an independent predictor of recurrent ischemic events. *Stroke*, *35*(5), 1147–1152. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000124122.71702.64>
- Grundy, S. M., Balady, G. J., Criqui, M. H., Fletcher, G., Greenland, P., Hiratzka, L. F., ... Smith, S. C. (1999). Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham: a statement for healthcare professionals from the AHA Task Force on Risk Reduction. American Heart Association. *Circulation*, *97*(18), 1876–1887. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.97.18.1876>
- Hansson, G. K. (2005). Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*, *352*(16), 1685–1695. <https://doi.org/10.1056/NEJMra043430>
- Harjutsalo, V., & Groop, P. (2014). Epidemiology and Risk Factors for Diabetic Kidney Disease. *Advances in Chronic Kidney Disease*, *21*(3), 260–266. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2014.03.009>
- Hasdai, D., Topoi, E. J., Kilaru, R., Battler, A., Harrington, R. A., Vahanian, A., ... Holmes, D. R. (2003). Frequency, patient characteristics, and outcomes of mild-to-moderate heart failure complicating ST-segment elevation acute myocardial infarction: Lessons from 4 international fibrinolytic therapy trials. *American Heart Journal*, *145*(1), 73–79. <https://doi.org/10.1067/mhj.2003.53>
- Henriquez, D., Dikow, R., & Ritz, E. (2004). Cardiovascular disease in chronic renal failure. Risk factors and prevention. *Nefrologia : Publicacion Oficial de La Sociedad Espanola Nefrologia*, *24 Suppl 4*(SUPPL.4), 34–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15279384>
- House, A. A. (2012). Cardio-Renal Syndrome Type 4: Epidemiology, Pathophysiology and Treatment. *Seminars in Nephrology*, *32*(1), 40–48. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2011.11.006>

- Huang, R., Abdelmoneim, S. S., Nholo, L. F., Basu, R., Basu, A., & Mulvagh, S. L. (2015). Relationship between glycosylated hemoglobin A1c and coronary flow reserve in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, *13*(4), 1–9. <https://doi.org/10.1586/14779072.2015.1015992>
- Huebener, P., Abou-Khamis, T., Zymek, P., Bujak, M., Ying, X., Chatila, K., ... Frangogiannis, N. G. (2008). CD44 Is Critically Involved in Infarct Healing by Regulating the Inflammatory and Fibrotic Response. *The Journal of Immunology*, *180*(4), 2625–2633. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.4.2625>
- Huynh, M.-L. N., Fadok, V. A., & Henson, P. M. (2002). Phosphatidylserine-dependent ingestion of apoptotic cells promotes TGF-beta1 secretion and the resolution of inflammation. *The Journal of Clinical Investigation*, *109*(1), 41–50. <https://doi.org/10.1172/JCI11638>
- Instituto Nacional de Estadística y censos. (2015). *Anuario Nacimientos y Defunciones 2015*. Instituto Nacional de Estadística y Censos. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Instituto Nacional de Estadística y censos. (2016). *Anuario de camas y egresos hospitalarios 2016*. Retrieved from <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/camas-y-egresos-hospitalarios/>
- Jabre, P., Jouven, X., Adnet, F., Thabut, G., Bielinski, S. J., Weston, S. A., & Roger, V. L. (2011). Atrial fibrillation and death after myocardial infarction: A community study. *Circulation*, *123*(19), 2094–2100. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.990192>
- Jernberg, T., Hasvold, P., Henriksson, M., Hjelm, H., Thuresson, M., & Janzon, M. (2015, May 14). Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: Nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *European Heart Journal*. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu505>
- Jovanovich, A., Ix, J. H., Gottdiener, J., McFann, K., Katz, R., Kestenbaum, B., ... Chonchol, M. (2013). Fibroblast growth factor 23, left ventricular mass, and left ventricular hypertrophy in community-dwelling older adults. *Atherosclerosis*, *231*(1), 114–119. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.09.002>
- KDIGO working group. (2017). KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of chronic kidney disease mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int*, *76*(Suppl 113), S1–S128. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.188>
- Killip, T., & Kimball, J. T. (1967). Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. *The American Journal of Cardiology*, *20*(October), 457–464. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(67\)90023-9](https://doi.org/10.1016/0002-9149(67)90023-9)
- Kim, C. S., Choi, J. S., Park, J. W., Bae, E. H., Ma, S. K., Jeong, M. H., ... Kim, S. W. (2011). Concomitant renal insufficiency and diabetes mellitus as prognostic factors for acute myocardial infarction. *Cardiovascular Diabetology*, *10*(1), 95.

<https://doi.org/10.1186/1475-2840-10-95>

- Kim, H. L., Kang, S. H., Yoon, C. H., Cho, Y. S., Youn, T. J., Cho, G. Y., ... Choi, D. J. (2013). Differential prognostic impacts of diabetes over time course after acute myocardial infarction. *Journal of Korean Medical Science*, 28(12), 1749–1755. <https://doi.org/10.3346/jkms.2013.28.12.1749>
- Kobayashi A.; Brener, S. J.; Généreux, P.; Witzensbichler, B.; Guagliumi, G.; Peruga, J. Z.; Mehran, R.; Mintz, G. S.; Stone, G. W., N. . M. (2015). Usefulness of the Left Anterior Descending Coronary Artery Wrapping Around the Left Ventricular Apex to Predict Adverse Clinical Outcomes in Patients with Anterior Wall ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (from the Harmonizing Outcomes with Revascu. *American Journal of Cardiology*, 116(11), 1658–1665. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.09.004>
- Kolodgie, F. D., Gold, H. K., Burke, A. P., Fowler, D. R., Kruth, H. S., Weber, D. K., ... Virmani, R. (2003). Intraplaque Hemorrhage and Progression of Coronary Atheroma. *New England Journal of Medicine*, 349(24), 2316–2325. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa035655>
- Konova, E., Baydanoff, S., Atanasova, M., & Velkova, A. (2004). Age-related changes in the glycation of human aortic elastin. *Experimental Gerontology*, 39(2), 249–254. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2003.10.003>
- Kovacic, J. C., Castellano, J. M., Farkouh, M. E., & Fuster, V. (2014). The relationships between cardiovascular disease and diabetes: Focus on pathogenesis. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 43(1), 41–57. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2013.09.007>
- Kowalczyk, J., Lenarczyk, R., Strojek, K., Zielinska, T., Gumprecht, J., Sedkowska, A., ... Kalarus, Z. (2010). Prognosis in diabetic patients with acute myocardial infarction treated invasively is related to renal function. *Medical Science Monitor*, 16(2), CR67-74. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20110917>
- Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert, Allan S. Jaffe, Maarten L. Simoons, B. R. C. y H. D. W. (2013). Documento de consenso de expertos. Tercera definición universal del infarto de miocardio. *Revista Espanola de Cardiologia*, 66(2). <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2012.11.005>
- Lafont, A. (2003). Basic aspects of plaque vulnerability. *Heart (British Cardiac Society)*, 89(10), 1262–1267. <https://doi.org/10.1136/heart.89.10.1262>
- Levey, A. S., & Coresh, J. (2012). Chronic kidney disease. *The Lancet*, 379(9811), 165–180. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60178-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60178-5)
- Levey, A. S., Eckardt, K. U., Tsukamoto, Y., Levin, A., Coresh, J., Rossert, J., ... Eknoyan, G. (2005). Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.*, 67(6), 2089–2100. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00365.x>

- Levey, A. S., Stevens, L. A., & Coresh, J. (2009). Conceptual Model of CKD: Applications and Implications. *American Journal of Kidney Diseases*, 53(3 SUPPL. 3), S4–S16. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.07.048>
- Libby, P. (2013). Mechanisms of Acute Coronary Syndromes and Their Implications for Therapy. *New England Journal of Medicine*, 368(21), 2004–2013. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1216063>
- Lindahl, B., Toss, H., Siegbahn, A., Venge, P., & Wallentin, L. (2000). Markers of Myocardial Damage and Inflammation in Relation to Long-Term Mortality in Unstable Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*, 343(16), 1139–1147. <https://doi.org/10.1056/NEJM200010193431602>
- Maldonado, N., Kelly-Arnold, A., Vengrenyuk, Y., Laudier, D., Fallon, J. T., Virmani, R., ... Weinbaum, S. (2012). A mechanistic analysis of the role of microcalcifications in atherosclerotic plaque stability: potential implications for plaque rupture. *AJP: Heart and Circulatory Physiology*, 303(5), H619–H628. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00036.2012>
- McGill, H. C., McMahan, C. A., Zieske, A. W., Sloop, G. D., Walcott, J. V., Troxclair, D. A., ... Youth Research Group, F. T. P. D. O. a. I. (2000). Associations of Coronary Heart Disease Risk Factors With the Intermediate Lesion of Atherosclerosis in Youth. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 20(8), 1998–2004. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.20.8.1998>
- McGuire, D. K. (2013). Diabetes y aparato cardiovascular. In *Tratado de cardiología de Braunwald* (9th ed., pp. 1409–1425). Barcelona, España: Elsevier.
- Meisinger, C., Döring, A., & Löwel, H. (2006). Chronic kidney disease and risk of incident myocardial infarction and all-cause and cardiovascular disease mortality in middle-aged men and women from the general population. *European Heart Journal*, 27(10), 1245–1250. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi880>
- Ministerio de Salud Pública/MSP. (2015). Programa Nacional de Salud Renal. Retrieved October 5, 2017, from [https://aplicaciones.msp.gob.ec/salud/archivosdigitales/sigobito/tareas\\_seguimiento/1469/Presentación Diálisis Criterios de Priorización y Planificación.pdf](https://aplicaciones.msp.gob.ec/salud/archivosdigitales/sigobito/tareas_seguimiento/1469/Presentación_Diálisis_Criterios_de_Priorización_y_Planificación.pdf)
- Mirvis, D., & Goldberger, A. (2014). Electrocardiography. In *Braunwald's Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine* (10th ed.). Philadelphia: Elsevier.
- Moe, S. M., & Chen, N. X. (2008). Mechanisms of vascular calcification in chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 19(2), 213–6. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007080854>
- Moore-Morris, T., Tallquist, M. D., & Evans, S. M. (2014). Sorting out where fibroblasts come from. *Circulation Research*, 115(7), 602–604. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.304854>
- Muntner, P. (2005). Traditional and Nontraditional Risk Factors Predict Coronary Heart

- Disease in Chronic Kidney Disease: Results from the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Journal of the American Society of Nephrology*, 16(2), 529–538. <https://doi.org/10.1681/ASN.2004080656>
- Murray, C. J. L. L., Barber, R. M., Foreman, K. J., Ozgoren, A. A., Abd-Allah, F., Abera, S. F., ... Vos, T. (2015). Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990–2013: Quantifying the epidemiological transition. *The Lancet*, 386(10009), 2145–2191. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61340-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61340-X)
- Murray, C. J. L., Vos, T., Lozano, R., Naghavi, M., Flaxman, A. D., Michaud, C., ... Lopez, A. D. (2012). Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, 380(9859), 2197–2223. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61689-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61689-4)
- Myerson, M., Coady, S., Taylor, H., Rosamond, W. D., & Goff, D. C. (2009). Declining severity of myocardial infarction from 1987 to 2002. The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Circulation*, 119(4), 503–514. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.693879>
- Nahrendorf, M., & Swirski, F. K. (2013). Monocyte and macrophage heterogeneity in the heart. *Circulation Research*. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.300890>
- Narins, C. R. (2004). Relationship Between Intermittent Claudication, Inflammation, Thrombosis, and Recurrent Cardiac Events Among Survivors of Myocardial Infarction. *Archives of Internal Medicine*, 164(4), 440. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.4.440>
- Nathan, C., & Ding, A. (2010). Nonresolving Inflammation. *Cell*, 140(6), 871–882. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.02.029>
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and T. of H. B. C. in A. (Adult T. P. I. (2002). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*, 106(25), 3143–421. Retrieved from <http://circ.ahajournals.org/content/106/25/3143.long>
- Nauta, S. T., Deckers, J. W., van der Boon, R. M., Akkerhuis, K. M., & van Domburg, R. T. (2014). Risk factors for coronary heart disease and survival after myocardial infarction. *European Journal of Preventive Cardiology*, 21(5), 576–583. <https://doi.org/10.1177/2047487312460514>
- Nordt, T. K., Schneider, D. J., & Sobel, B. E. (1994). Augmentation of the synthesis of plasminogen activator inhibitor type-1 by precursors of insulin. A potential risk factor for vascular disease. *Circulation*, 89(1), 321–330.

<https://doi.org/10.1161/01.CIR.89.1.321>

- Ottani, F., Galvani, M., Nicolini, F. A., Ferrini, D., Pozzati, A., Di Pasquale, G., & Jaffe, A. S. (2000). Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes. *American Heart Journal*, *140*(6), 917–927. <https://doi.org/10.1067/mhj.2000.111107>
- Pant, S., Deshmukh, A., GuruMurthy, G. S., Pothineni, N. V., Watts, T. E., Romeo, F., & Mehta, J. L. (2014). Inflammation and Atherosclerosis—Revisited. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, *19*(2), 170–178. <https://doi.org/10.1177/1074248413504994>
- Perk, J., Backer, G. De, Gohlke, H., Graham, I., Reiner, Z., Verschuren, W. M. M., ... Zannad, F. (2012). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *European Journal of Preventive Cardiology*, *19*(4), 585–667. <https://doi.org/10.1177/2047487312450228>
- Pizzetti, F., Turazza, F. M., Franzosi, M. G., Barlera, S., Ledda, A., Maggioni, A. P., ... Tognoni, G. (2001). Incidence and prognostic significance of atrial fibrillation in acute myocardial infarction: the GISSI-3 data. *Heart (British Cardiac Society)*, *86*(5), 527–532. <https://doi.org/10.1136/heart.86.5.527>
- Rasoul, S., Ottervanger, J. P., Timmer, J. R., Yokota, S., De Boer, M. J., & Van'T Hof, A. W. J. (2011). Impact of diabetes on outcome in patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *European Journal of Internal Medicine*, *22*(1), 89–92. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2010.09.014>
- Ravipati, G., Aronow, W. S., Ahn, C., Sujata, K., Saulle, L. N., & Weiss, M. B. (2006). Association of hemoglobin A(1c) level with the severity of coronary artery disease in patients with diabetes mellitus. *The American Journal of Cardiology*, *97*(7), 968–9. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.10.039>
- Ren, G., Michael, L. H., Entman, M. L., & Frangogiannis, N. G. (2002). Morphological Characteristics of the Microvasculature in Healing Myocardial Infarcts. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, *50*(1), 71–79. <https://doi.org/10.1177/002215540205000108>
- Reynolds, H. R., & Hochman, J. S. (2008, February 5). Cardiogenic shock current concepts and improving outcomes. *Circulation*. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.613596>
- Rodriguez-Iturbe, B., & Correa-Rotter, R. (2010). Cardiovascular risk factors and prevention of cardiovascular disease in patients with chronic renal disease. *Expert Opinion On Pharmacotherapy*, *11*(16), 2687–2698. <https://doi.org/10.1517/14656561003796570>
- Roe, M. T., Messenger, J. C., Weintraub, W. S., Cannon, C. P., Fonarow, G. C., Dai, D., ... Rumsfeld, J. S. (2010, July 20). Treatments, trends, and outcomes of acute myocardial infarction and percutaneous coronary intervention. *Journal of the American College of Cardiology*. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.05.008>

- Ronco, C., Haapio, M., House, A. A., Anavekar, N., & Bellomo, R. (2008). Cardiorenal Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, *52*(19), 1527–1539. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.051>
- Sabatine, M. S. (2005). Association of Hemoglobin Levels With Clinical Outcomes in Acute Coronary Syndromes. *Circulation*, *111*(16), 2042–2049. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000162477.70955.5F>
- Saenger, A., & Jaffe, A. (2008). Requiem for a heavyweight: the demise of creatine kinase-MB. *Circulation*, *118*(21), 2200–2206. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.773218>
- Sarnak, M. J., Levey, A. S., Schoolwerth, A. C., Coresh, J., Culleton, B., Hamm, L. L., ... Wilson, P. W. (2003a, October 28). Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease: A Statement From the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000095676.90936.80>
- Sarnak, M. J., Levey, A. S., Schoolwerth, A. C., Coresh, J., Culleton, B., Hamm, L. L., ... Wilson, P. W. (2003b, October 28). Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease: A Statement From the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000095676.90936.80>
- Sarwar, N., Gao, P., Seshasai, S. R. K., Gobin, R., Kaptoge, S., Di Angelantonio, E., ... Danesh, J. (2010). Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet (London, England)*, *375*(9733), 2215–22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9)
- Savji, N., Rockman, C. B., Skolnick, A. H., Guo, Y., Adelman, M. A., Riles, T., & Berger, J. S. (2013). Association between advanced age and vascular disease in different arterial territories: A population database of over 3.6 million subjects. *Journal of the American College of Cardiology*, *61*(16), 1736–1743. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.01.054>
- Schaffer, S. W., Jong, C. J., & Mozaffari, M. (2012). Role of oxidative stress in diabetes-mediated vascular dysfunction: Unifying hypothesis of diabetes revisited. *Vascular Pharmacology*. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2012.03.005>
- Shah, P., & Cowger, J. A. (2014). Cardiogenic shock. *Critical Care Clinics*, *30*(3), 391–412. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2014.03.001>
- Shimizu, T., Uematsu, M., Yoshizaki, T., Obata, J., Nakamura, T., Fujioka, D., ... Kugiyama, K. (2016). Myocardial Production of Plasminogen Activator Inhibitor-1 is Associated with Coronary Endothelial and Ventricular Dysfunction after Acute Myocardial Infarction. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, *23*(5), 557–566.

<https://doi.org/10.5551/jat.32300>

- Shlipak, M. G., Heidenreich, P. A., Noguchi, H., Chertow, G. M., Browner, W. S., & McClellan, M. B. (2002). Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. *Annals of Internal Medicine*, *137*(7), 555–562. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12353942>
- Sluimer, J. C., Kolodgie, F. D., Bijnens, A. P. J. J., Maxfield, K., Pacheco, E., Kutys, B., ... Daemen, M. J. A. P. (2009). Thin-Walled Microvessels in Human Coronary Atherosclerotic Plaques Show Incomplete Endothelial Junctions. Relevance of Compromised Structural Integrity for Intraplaque Microvascular Leakage. *Journal of the American College of Cardiology*, *53*(17), 1517–1527. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.12.056>
- Sobel, B. E., Tilton, L., Neimane, D., & Schnure, J. (2005). Increased tissue-type plasminogen activator: a facade in the fibrinolytic system in type 2 diabetes. *Coronary Artery Disease*, *16*(1), 31–35. <https://doi.org/10.1097/00019501-200502000-00006>
- Soehnlein, O., & Lindbom, L. (2010). Phagocyte partnership during the onset and resolution of inflammation. *Nature Reviews Immunology*, *10*(6), 427–439. <https://doi.org/10.1038/nri2779>
- Sosnov, J., Lessard, D., Goldberg, R. J., Yarzebski, J., & Gore, J. M. (2006). Differential symptoms of acute myocardial infarction in patients with kidney disease: A community-wide perspective. *American Journal of Kidney Diseases*, *47*(3), 378–384. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.11.017>
- Spencer, F. A., Meyer, T. E., Gore, J. M., & Goldberg, R. J. (2002). Heterogeneity in the management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by heart failure: The national registry of myocardial infarction. *Circulation*, *105*(22), 2605–2610. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000017861.00991.2F>
- St John Sutton, M. (2003). Left Ventricular Remodeling and Ventricular Arrhythmias After Myocardial Infarction. *Circulation*, *107*(20), 2577–82. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000070420.51787.A8>
- Steg, P. G., Dabbous, O. H., Feldman, L. J., Cohen-Solal, A., Aumont, M. C., López-Sendón, J., ... Anderson, F. A. (2004). Determinants and Prognostic Impact of Heart Failure Complicating Acute Coronary Syndromes: Observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation*, *109*(4), 494–499. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000109691.16944.DA>
- Sullivan, K. M., & Soe, M. M. (2007). Documentation for Sample Size for a Cross-Sectional, Cohort, or Clinical Trial Studies Sample Size for Cross-Sectional & Cohort Studies & Clinical Trials. Retrieved from <http://openepi.com/PDFDocs/SSCohortDoc.pdf>

- Sun, Y., & Weber, K. T. (2000, May 1). Infarct scar: A dynamic tissue. *Cardiovascular Research*. Oxford University Press. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(00\)00032-8](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(00)00032-8)
- Szuskiewicz-Garcia, M. M., & Davidson, J. A. (2014). Cardiovascular disease in diabetes mellitus: Risk factors and medical therapy. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 43(1), 25–40. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2013.09.001>
- Taguchi, E., Konami, Y., Inoue, M., Suzuyama, H., Kodama, K., Yoshida, M., ... Sakamoto, T. (2017). Impact of Killip classification on acute myocardial infarction: data from the SAIKUMA registry. *Heart and Vessels*. <https://doi.org/10.1007/s00380-017-1017-0>
- Tanai, E., & Frantz, S. (2016). Pathophysiology of heart failure. *Comprehensive Physiology*, 6(1), 187–214. <https://doi.org/10.1002/cphy.c140055>
- Tian, J., Guo, X., Liu, X. M., Liu, L., Weng, Q. F., Dong, S. J., ... Lin, L. (2013). Extracellular HSP60 induces inflammation through activating and up-regulating TLRs in cardiomyocytes. *Cardiovascular Research*, 98(3), 391–401. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvt047>
- Tian, L., Wei, C., Zhu, J., Liu, L., Liang, Y., Li, J., & Yang, Y. (2013). Newly diagnosed and previously known diabetes mellitus and short-term outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Coronary Artery Disease*, 24(8), 669–75. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000036>
- Tillquist, M. N., & Maddox, T. M. (2012). Update on diabetic cardiomyopathy: Inches forward, miles to go. *Current Diabetes Reports*, 12(3), 305–313. <https://doi.org/10.1007/s11892-012-0274-7>
- Timmers, L., Pasterkamp, G., De Hoog, V. C., Arslan, F., Appelman, Y., & De Kleijn, D. P. V. (2012, May 1). The innate immune response in reperfused myocardium. *Cardiovascular Research*. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvs018>
- Tobbia, P., Brodie, B. R., Witzenbichler, B., Metzger, C., Guagliumi, G., Yu, J., ... Stone, G. W. (2013). Adverse event rates following primary PCI for STEMI at US and non-US hospitals: Three-year analysis from the HORIZONS-AMI trial. *EuroIntervention*, 8(10), 1134–1142. <https://doi.org/10.4244/EIJV8I10A176>
- Tofler, G. H., Massaro, J., O'Donnell, C. J., Wilson, P. W. F., Vasan, R. S., Sutherland, P. A., ... D'Agostino, R. B. (2016). Plasminogen activator inhibitor and the risk of cardiovascular disease: The Framingham Heart Study. *Thrombosis Research*, 140, 30–35. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.02.002>
- Tricoci, P., & Leonardi, S. (2015). Determining myocardial infarction after PCI: CK-M B, troponin, both, or neither? *MLO: Medical Laboratory Observer*, 47(January), 14, 16. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26281113>
- Velazquez, E. J., Francis, G. S., Armstrong, P. W., Aylward, P. E., Diaz, R., O'Connor, C. M., ... Califf, R. M. (2004). An international perspective on heart failure and left

- ventricular systolic dysfunction complicating myocardial infarction: The VALIANT registry. *European Heart Journal*, 25(21), 1911–1919.  
<https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.08.006>
- Virmani, R., Kolodgie, F. D., Burke, A. P., Farb, A., & Schwartz, S. M. (2000). Lessons From Sudden Coronary Death : A Comprehensive Morphological Classification Scheme for Atherosclerotic Lesions. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 20(5), 1262–1275. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.20.5.1262>
- Von Hundelshausen, P., & Weber, C. (2007, January 5). Platelets as immune cells: Bridging inflammation and cardiovascular disease. *Circulation Research*.  
<https://doi.org/10.1161/01.RES.0000252802.25497.b7>
- Wan, E., Yeap, X. Y., Dehn, S., Terry, R., Novak, M., Zhang, S., ... Thorp, E. B. (2013). Enhanced efferocytosis of apoptotic cardiomyocytes through myeloid-epithelial-reproductive tyrosine kinase links acute inflammation resolution to cardiac repair after infarction. *Circulation Research*, 113(8), 1004–1012.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.301198>
- Weir, R. a, McMurray, J. J., & Velazquez, E. J. (2006). Epidemiology of Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction after Acute Myocardial Infarction: Prevalence, Clinical Characteristics, and Prognostic Importance. *The American Journal of Cardiology*, 97(10A), 13F–25F. [https://doi.org/S0002-9149\(06\)00460-7](https://doi.org/S0002-9149(06)00460-7) [pii]\r10.1016/j.amjcard.2006.03.005
- Werner, G. S. (2014). The role of coronary collaterals in chronic total occlusions. *Current Cardiology Reviews*, 10(1), 57–64.  
<https://doi.org/10.2174/1573403x10666140311123814>
- WHO, W. H. O. (2015). OMS | Enfermedades cardiovasculares. *Who*. World Health Organization. <https://doi.org/entity/mediacentre/factsheets/fs317/es/index.html>
- WHO | Metrics: Disability-Adjusted Life Year (DALY). (2014). *WHO*. Retrieved from [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/metrics\\_daly/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/)
- Wright, R. S., Reeder, G. S., Herzog, C. A., Albright, R. C., Williams, B. A., Dvorak, D. L., ... Jaffe, A. S. (2002a). Acute myocardial infarction and renal dysfunction: A high-risk combination. *Annals of Internal Medicine*, 137(7), 563–570.  
<https://doi.org/200210010-00007> [pii]
- Wright, R. S., Reeder, G. S., Herzog, C. A., Albright, R. C., Williams, B. A., Dvorak, D. L., ... Jaffe, A. S. (2002b). Acute myocardial infarction and renal dysfunction: A high-risk combination. *Annals of Internal Medicine*, 137(7), 563–570.  
<https://doi.org/200210010-00007> [pii]
- Xie, Y., Chen, J., Han, P., Yang, P., Hou, J., & Kang, Y. J. (2012). Immunohistochemical detection of differentially localized up-regulation of lysyl oxidase and down-regulation of matrix metalloproteinase-1 in rhesus monkey model of chronic myocardial infarction. *Experimental Biology and Medicine* (Maywood, N.J.), 237(7), 853–9. <https://doi.org/10.1258/ebm.2012.012070>

- Yusuf, S., Hawken, S., Ounpuu, S., Dans, T., Avezum, A., Lanas, F., ... Lisheng, L. (2004). Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case control study. *The Lancet*, *364*(9438), 937–952. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9)
- Zakeri, R., Freemantle, N., Barnett, V., Lipkin, G. W., Bonser, R. S., Graham, T. R., ... Pagano, D. (2005). Relation between mild renal dysfunction and outcomes after coronary artery bypass grafting. *Circulation*, *112*(9 SUPPL.). <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.522623>
- Zhao, R., & Shen, G. X. (2007). Involvement of heat shock factor-1 in glycated LDL-induced upregulation of plasminogen activator inhibitor-1 in vascular endothelial cells. *Diabetes*, *56*(5), 1436–1444. <https://doi.org/10.2337/db06-1199>
- Zouggari, Y., Ait-Oufella, H., Bonnin, P., Simon, T., Sage, A. P., Guérin, C., ... Mallat, Z. (2013). B lymphocytes trigger monocyte mobilization and impair heart function after acute myocardial infarction. *Nature Medicine*, *19*(10), 1273–1280. <https://doi.org/10.1038/nm.3284>