

ORIGINAL

Lipoproteínas de alta densidad y necrosis miocárdica en pacientes con infarto agudo de miocardio y elevación del segmento ST

Ó. Fabregat-Andrés^{a,*}, M. Ferrando-Beltrán^a, E. Lucas-Inarejos^a, J. Estornell-Erill^b, L. Fácila^a y F. Ridocci-Soriano^a

^a Servicio de Cardiología, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

^b Unidad de TAC y RMN, Eresa, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

Recibido el 28 de mayo de 2012; aceptado el 8 de julio de 2012

Disponible en Internet el 24 de noviembre de 2012

PALABRAS CLAVE

Lipoproteínas de alta densidad;
Infarto agudo de miocardio;
Necrosis miocárdica;
Resonancia magnética cardíaca

Resumen

Introducción y objetivo: Las concentraciones plasmáticas de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) descendidas constituyen un indicador de mal pronóstico en pacientes con síndrome coronario agudo. Hemos evaluado la relación entre las cifras de cHDL y la extensión de la necrosis miocárdica estimada por cardiorresonancia magnética en pacientes con infarto agudo de miocardio y elevación persistente del segmento ST en quienes se indicó reperfusión miocárdica.

Pacientes y métodos: Análisis retrospectivo de 139 pacientes (edad media: 59,8 años; hombres: 79%) ingresados por infarto agudo de miocardio con elevación persistente del segmento ST y a quienes se efectuó una cardiorresonancia magnética. Las imágenes indicativas de necrosis miocárdica (realce tardío del gadolinio) se cuantificaron y relacionaron con la concentración de cHDL.

Resultados: Los pacientes con cHDL ≤ 40 mg/dl (69% del total), en comparación con los que tenían un cHDL >40 mg/dl, mostraron un área de necrosis miocárdica más extensa: el número de segmentos miocárdicos con patrón de necrosis transmural fue significativamente mayor (4,7 vs. 2,1; $p < 0,001$), al igual que el porcentaje de necrosis miocárdica de la masa miocárdica total (18,2 vs. 11,3%; $p = 0,01$). Los pacientes con disminución de cHDL tuvieron una menor fracción de eyección del ventrículo izquierdo (49,7 vs. 57,2%; $p < 0,001$).

Conclusiones: La concentración de cHDL disminuido es muy frecuente en los pacientes con infarto agudo de miocardio y elevación persistente del segmento ST. Este descenso de cHDL se asoció a una mayor área de necrosis y peor fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: osfan@comv.es (Ó. Fabregat-Andrés).

KEYWORDS

High-density lipoproteins; Acute myocardial infarction; Myocardial necrosis; Cardiac magnetic resonance

Abstract

Introduction and aim: Low plasma levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDLC) is a prognostic factor in patients with acute coronary syndrome. The aim of this study was to evaluate the relationship between HDLC and myocardial necrosis estimated by cardiac magnetic resonance (CMR) in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) and reperfusion strategy.

Methods: Retrospective analysis of 139 patients (mean age 59.8 years; 79% men) admitted with STEMI who underwent a CMR in the first week.

Results: With a comparable reperfusion strategy used and time of ischemia, patients with HDLC ≤ 40 mg/dL (69% of total) had more extensive areas of myocardial necrosis after STEMI, in number of segments with late gadolinium enhancement (RTG) with transmural necrosis pattern (4.7 vs. 2.1, $P < .001$) and in percentage of RTG with respect total mass myocardial (18.2 vs. 11.3%, $P < .01$), and worst left ventricular ejection fraction (LVEF) (49.7 vs. 57.2%, $P < .001$).

Conclusions: We conclude that low HDLC are very common in patients with STEMI and associated with increased necrosis and a worse LVEF in the CRM study.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción y objetivo

Las bajas concentraciones plasmáticas de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) se relacionan de forma independiente con el desarrollo de enfermedad cardiovascular¹, y constituyen un indicador de mal pronóstico en pacientes con síndrome coronario agudo². Su prevalencia en este contexto es muy elevada, incluso en la población mediterránea, y supera el 50% de los pacientes³⁻⁵. A pesar de la evidencia de estudios epidemiológicos que asocian de forma inversa sus valores con eventos cardiovasculares mayores, su correlación con la extensión del infarto no ha sido estudiada.

El objetivo del trabajo fue evaluar la relación entre los niveles de cHDL y el área de necrosis miocárdica estimada por cardiorresonancia magnética (CRM) en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación persistente del segmento ST (IAMEST).

Pacientes y métodos

Analizamos los ingresos en la Unidad Coronaria del Hospital General Universitario de Valencia con diagnóstico de IAMEST y sometidos a estrategia de reperfusión durante 3 años consecutivos (desde enero de 2009 a diciembre de 2011). Siguiendo las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología⁶, se estableció el diagnóstico de IAMEST en aquellos pacientes con síntomas isquémicos, elevación persistente del segmento ST en el electrocardiograma (ECG) y elevación típica de biomarcadores de necrosis miocárdica. Se incluyeron todos los pacientes con determinación de perfil lipídico durante la hospitalización y estudio de viabilidad miocárdica por CRM en la primera semana posinfarto.

Se registraron los antecedentes personales, los factores de riesgo vascular, la técnica de reperfusión utilizada (trombolisis farmacológica o intervencionismo percutáneo), el tiempo de isquemia y diferentes valores analíticos obtenidos en las primeras 24 h de ingreso, incluyendo:

glucosa en ayunas y hemoglobina glucosilada, perfil lipídico, hemoglobina, creatinina y proteína C reactiva (PCR), así como el valor máximo de troponina I seriada cada 6 h, como estimación indirecta del daño miocárdico.

La muestra fue dividida en 2 grupos en función de las cifras de cHDL, considerando niveles bajos ≤ 40 mg/dl según las recomendaciones actuales⁷. Se determinó su valor mediante inmunoensayo en el analizador AU 5420 (Beckman Coulter Inc, Estados Unidos).

Los estudios de CRM se llevaron a cabo en una unidad de 1.5 T (Magnetom Sonata, Siemens, Alemania) en los primeros 7 días tras el infarto. Las imágenes funcionales de eje largo y eje corto se obtuvieron utilizando secuencias acopladas a ECG *Steady State Free Precession* (SSFP). Se calculó la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo indexado, mediante el trazado manual endo y epicárdico en cortes sucesivos en eje corto en telesistole y telediástole. Las imágenes de realce tardío de gadolinio (RTG) para estimar el área necrótica fueron adquiridas tras administración intravenosa de 0,15 ml/kg de gadobenate dimeglubina 0,5 Molar. Las áreas con RTG fueron identificadas por inspección visual y se utilizaron secuencias precoces, en apnea en eje corto sincronizadas con el ECG, de disparo único *Inversion Recovery-SSFP* (IR-SSFP), usando tiempo de inversión (IT) prolongado, para diferenciar miocardio normal, miocardio necrótico y obstrucción microvascular (OMV). Tras 10 minutos se repitieron las mismas secuencias en eje corto ajustando el IT al miocardio normal, así como secuencias segmentadas turbo-*Fast Low Angle Shot* (FLASH) 2D y 3D en apnea. Las áreas de OMV se definieron como áreas hipointensas en las secuencias precoces de supresión miocárdica y con captación periférica de contraste en las secuencias tardías (*doughnut-like*). Se utilizó un modelo estándar de 17 segmentos cardíacos⁸ para la determinación cuantitativa del área de RTG transmural (definido como la afectación superior al 50% del espesor parietal miocárdico), considerado no viable⁹. Se calculó asimismo el porcentaje de RTG respecto a la masa

¿Qué sabemos?

El descenso de la concentración de cHDL se ha asociado a un peor pronóstico en los pacientes con síndrome coronario agudo, pero no se ha estudiado su correlación con la extensión del área miocárdica infartada (necrosis miocárdica).

¿Qué aporta este estudio?

En este estudio unicéntrico de 139 enfermos con infarto agudo de miocardio y elevación del segmento ST la prevalencia de $\text{cHDL} \leq 40 \text{ mg/dl}$ fue del 69%. Los enfermos con cHDL descendido mostraron en la CRM un área necrótica mayor y una FEVI menor que los pacientes con mayores niveles de cHDL.

miocárdica total. El análisis de las imágenes se realizó en una estación de trabajo específica (Argus, Siemens, Erlangen, Germany).

Todas las variables cuantitativas se compararon mediante la prueba de la «t» de Student y el análisis de la varianza. Se utilizó un modelo de regresión lineal simple para evaluar la relación entre los valores de cHDL y la extensión del área necrótica determinada por CRM. El análisis se realizó con el programa SPSS 17.00 (SPSS Inc., Estados Unidos). Se atribuyó significación estadística a valores $p < 0,05$.

Resultados

Las variables analizadas se encuentran descritas en la tabla. Se incluyeron 139 pacientes, con una edad media de 59,8 años. Los enfermos se dividieron en 2 grupos: a) aquellos con $\text{cLD} < 40 \text{ mg/dl}$; y b) los que tenían una concentración de $\text{cHDL} \geq 40 \text{ mg/dl}$. Se observó una distribución homogénea de los factores de riesgo vasculares entre ambos grupos de pacientes con IAMEST, la estrategia de reperfusión utilizada y el tiempo de isquemia.

Los pacientes con cHDL bajo presentaron áreas de necrosis miocárdica más extensas tras el IAMEST. Así, el número de segmentos con realce tardío del gadolinio transmural (4,7 vs. 2,1; $p < 0,001$) como el porcentaje del área miocárdica necrótica, respecto a la masa miocárdica total (18,2 vs. 11,3%; $p = 0,01$) fueron significativamente mayores en los enfermos con $\text{HDL} < 40 \text{ mg/dl}$. Estos pacientes evidenciaron una FEVI significativamente menor (49,7%) que los enfermos con $\text{cHDL} \geq 40 \text{ mg/dl}$ (57,2%; $p < 0,001$) (figura). Las diferencias entre los valores medios obtenidos en los pacientes con $\text{cHDL} < 40 \text{ mg/dl}$ y aquellos con $\text{cHDL} > 40 \text{ mg/dl}$ fueron las siguientes: a) segmentos con RTG transmural: 2,03 (1,23-2,82); b) porcentaje de área miocárdica necrótica respecto a la masa miocárdica total: 6,93% (1,7-12,15); y c) diferencia con respecto a FEVI: 7,52% (3,76-11,27).

En el análisis bioquímico se encontraron valores medios de PCR al ingreso más elevados en los pacientes con $\text{cHDL} < 140 \text{ mg/dl}$ (0,67 mg/dl) que en los enfermos con $\text{cHDL} \geq 40 \text{ mg/dl}$ (0,46 mg/dl; $p = 0,04$).

Discusión

Estudios recientes han hallado una correlación inversa entre las cifras de cHDL y el riesgo vascular, y muestran una elevada prevalencia de cHDL bajo en pacientes con síndrome coronario agudo en nuestro medio¹⁰. En nuestro estudio casi el 70% de los pacientes tenía valores de $\text{cHDL} < 40 \text{ mg/dl}$ al ingreso. Hubo una tendencia hacia una mayor prevalencia de cHDL bajo en los pacientes diabéticos y fumadores. La disminución del cHDL se asoció con la presencia de una mayor extensión del área de necrosis miocárdica y una menor FEVI. Un hallazgo singular de este trabajo fue que los enfermos con cHDL descendido mostraron unos mayores niveles medios de PCR.

La elevada prevalencia de $\text{cHDL} < 40 \text{ mg/dl}$ (69%) observada en nuestro estudio podría explicarse por las características de la muestra, limitada a pacientes con IAMEST, a diferencia de otros estudios que incluyeron pacientes de todo el espectro del SCA o incluso pacientes con dolor torácico no isquémico.

La asociación de niveles descendidos de cHDL con niveles elevados de PCR, el tabaquismo y la diabetes apoya la evidencia actual que relaciona cHDL bajo con procesos inflamatorios de la pared vascular, oxidación de lipoproteínas y disfunción endotelial, y explica parcialmente el riesgo residual persistente en pacientes que han alcanzado el objetivo de tratamiento del cHDL¹¹. En los últimos años ha crecido el interés por el protagonismo de la respuesta inmune en la patogénesis de la placa arteriosclerótica¹². En este trabajo los enfermos con cHDL descendido presentaban una mayor área de infarto, a pesar de que ambos grupos eran homogéneos en la distribución de las diferentes variables que afectan a la extensión del área de necrosis miocárdica, como la edad, el tiempo de isquemia, la estrategia de reperfusión y el número de arterias coronarias con estenosis significativa. La asociación conjunta de trastornos del metabolismo energético y la activación del sistema inmune consolida la evidencia actual que sugiere mecanismos etiopatogénicos comunes en la promoción y progresión de la aterotrombosis, con mayor grado de apoptosis celular por isquemia-reperfusión en estos pacientes¹³, lo que podría explicar en parte los resultados obtenidos.

Este es el primer trabajo que relaciona de forma significativa los valores de cHDL con la extensión del área necrótica en pacientes con IAMEST. Los resultados permiten enfatizar la importancia de un adecuado control lipídico en pacientes con IAMEST, debiendo considerar en su tratamiento no solo el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad como recomiendan las guías de práctica clínica, sino también el cHDL.

Las limitaciones de este estudio vienen determinadas por su carácter unicéntrico y retrospectivo, el reducido tamaño muestral que no permite realizar un análisis multivariado, el sesgo de selección condicionado por la inclusión solamente

Tabla Características generales de los pacientes en función de la concentración de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL)

| | Total muestra | cHDL < 40 mg/dl | cHDL ≥ 40 mg/dl | Valor p |
|--------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------|-----------------|---------|
| <i>Características basales y factores de riesgo cardiovascular</i> | | | | |
| Pacientes, n (%) | 139 | 97 (69,8) | 42 (30,2) | |
| Sexo masculino (%) | 79,1 | 81,4 | 73,8 | 0,34 |
| Edad (años) | 59,8 ± 13,7 | 58,2 ± 14,1 | 62,7 ± 12,4 | 0,08 |
| IMC | 27,0 ± 4,7 | 27,1 ± 5,2 | 26,7 ± 3,2 | 0,70 |
| Diabetes tipo 2 (%) | 36,7 | 40,2 | 28,6 | 0,19 |
| Hipertensión arterial (%) | 58,1 | 53,5 | 71,4 | 0,40 |
| Dislipidemia (%) | 52,2 | 54,6 | 47,6 | 0,52 |
| Cardiopatía isquémica previa (%) | 7,9 | 7,2 | 9,5 | 0,66 |
| Tabaquismo (%) | 55,3 | 60,8 | 42,8 | 0,06 |
| <i>Tratamiento farmacológico previo</i> | | | | |
| Ácido acetil salicílico (%) | 8,6 | 7,2 | 11,9 | 0,29 |
| Estatinas (%) | 15,1 | 15,4 | 14,1 | 0,90 |
| Fibratos (%) | 1,4 | 0 | 4,7 | 0,03 |
| <i>Valores bioquímicos al ingreso</i> | | | | |
| Glucosa basal (mg/dl) | 114,1 ± 38,9 | 116,5 ± 38,6 | 108,3 ± 39,7 | 0,26 |
| HbA _{1c} (%) en diabéticos | 7,6 ± 1,9 | 7,6 ± 2,0 | 7,5 ± 1,5 | 0,93 |
| Colesterol total (mg/dl) | 163,7 ± 50,2 | 154,1 ± 48,9 | 186,1 ± 46,2 | <0,01 |
| cHDL (mg/dl) | 37,6 ± 8,6 | 33,2 ± 5,2 | 47,5 ± 6,4 | <0,01 |
| cHDL (mg/dl) | 112,3 ± 36,3 | 107,8 ± 35,3 | 122,6 ± 37,1 | 0,03 |
| Triglicéridos (mg/dl) | 148,4 ± 82,9 | 155,6 ± 89,5 | 131,8 ± 62,9 | 0,07 |
| Creatinina (mg/dl) | 0,89 ± 0,25 | 0,88 ± 0,22 | 0,92 ± 0,30 | 0,36 |
| Hemoglobina (mg/dl) | 13,7 ± 1,6 | 13,7 ± 1,6 | 13,5 ± 1,6 | 0,46 |
| PCR (mg/dl) | 0,61 ± 0,73 | 0,67 ± 0,83 | 0,46 ± 0,36 | 0,04 |
| <i>Características del síndrome coronario agudo</i> | | | | |
| Valor máximo troponina I (mg/dL) | 83,2 ± 100,9 | 92,7 ± 115,1 | 61,3 ± 50,4 | 0,09 |
| ICP primaria (%) | 43,1 | 43,2 | 42,8 | 0,87 |
| Trombolisis efectiva (%) | 23,2 | 20,9 | 26,2 | 0,59 |
| ICP rescate (%) | 33,7 | 35,9 | 31,0 | 0,62 |
| Tiempo de isquemia (minutos) | 212 ± 158 | 221 ± 172 | 192 ± 117 | 0,33 |
| Localización anterior (%) | 41,0 | 46,3 | 30,9 | 0,09 |
| Nº. vasos con estenosis >70% | 1,49 ± 0,7 | 1,53 ± 0,7 | 1,40 ± 0,8 | 0,39 |
| Nº. stents implantados | 1,38 ± 1,0 | 1,41 ± 1,0 | 1,28 ± 0,9 | 0,46 |
| <i>Variables de la cardiorresonancia magnética</i> | | | | |
| FEVI (%) | 51,9 ± 10,9 | 49,7 ± 10,5 | 57,2 ± 10,1 | <0,01 |
| VTDVli (ml/m ²) | 82,0 ± 22,7 | 81,9 ± 21,4 | 82,3 ± 25,7 | 0,92 |
| Nº. segmentos con RTG transmural | 4,1 ± 2,5 | 4,7 ± 2,4 | 2,6 ± 2,1 | <0,01 |
| Porcentaje de necrosis (nº. pacientes) | 16,0 ± 12,2 (92) | 18,2 ± 11,9 | 11,3 ± 11,7 | 0,01 |
| OMV, n (%) | 45 (32,4) | 35 (36,1) | 10 (23,8) | 0,14 |

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; ICP: intervencionismo coronario percutáneo; IMC: índice de masa corporal; OMV: patrón de obstrucción microvascular; PCR: proteína C reactiva no ultrasensible al ingreso; Porcentaje de necrosis: porcentaje de necrosis miocárdica estimada por el área de RTG respecto a la masa miocárdica total; RTG: realce tardío de gadolinio; VTDVli: volumen telediastólico de ventrículo izquierdo indexado por masa corporal.

Las variables continuas se expresan como media ± desviación estándar y las variables discretas como porcentajes; p significativa ≤ 0,05.

de pacientes con estudio de CRM durante el ingreso, y las posibles variaciones en la concentración de lipoproteínas en las primeras horas tras el SCA, aunque su significación estadística es discutible^{10,14}.

Podemos concluir, por tanto, que las cifras de cHDL bajo son muy frecuentes en pacientes con IAMEST y se asocian a una mayor área de necrosis miocárdica y peor FEVI, variables determinadas mediante CRM.

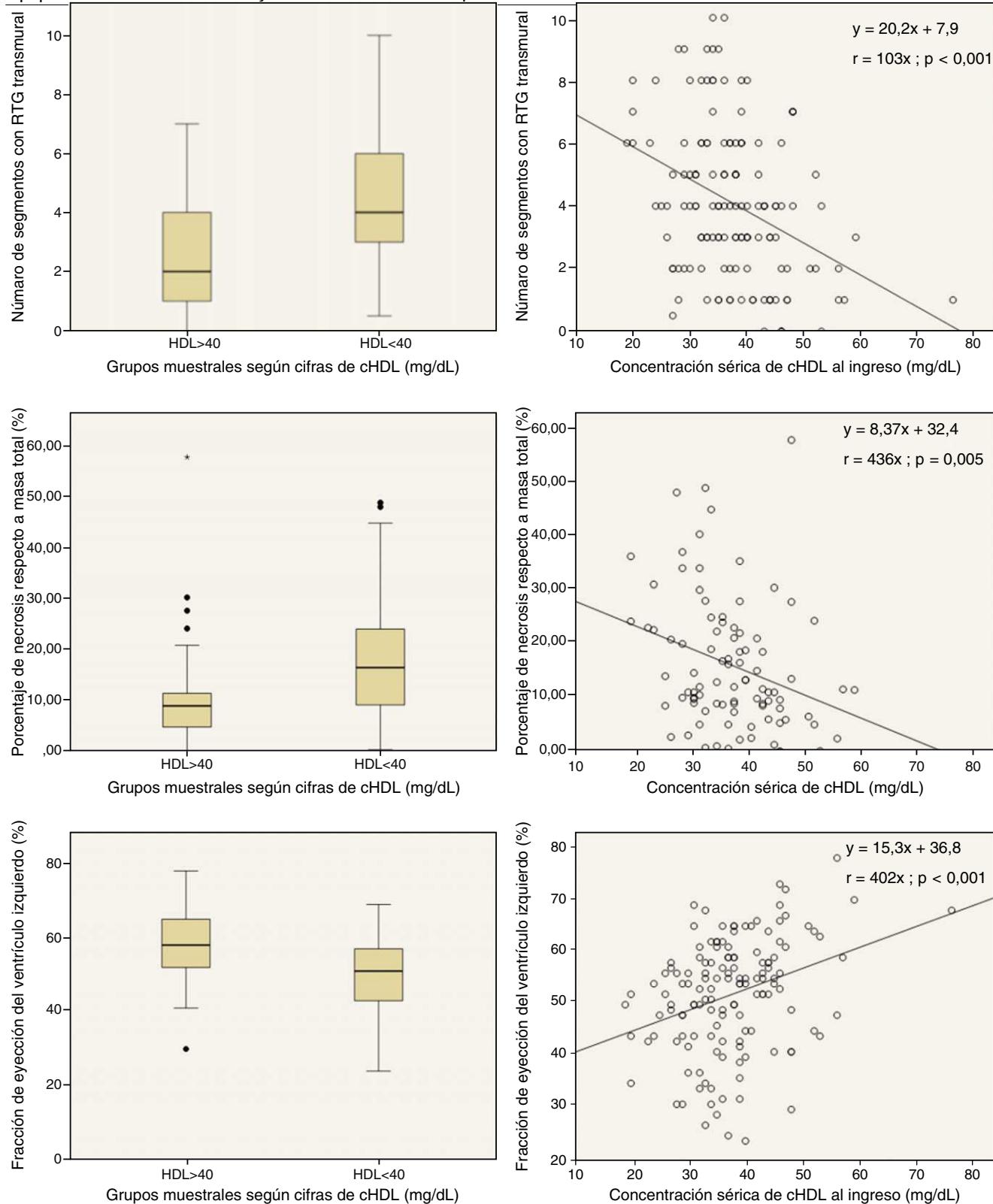


Figura Correlación entre la concentración de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI).

Financiación

Ninguna.

Conflictos de intereses

Conflictos de intereses de los autores: ninguno.

Bibliografía

1. Conthe P, Gómez-Fernández P, de Álvaro F, Fernández-Pérez C, González-Esteban J, Cea-Calvo L, et al. Colesterol HDL y enfermedad cardiovascular en una población con hipertensión y diabetes mellitus tipo 2. Estudio RICARHD. *Rev Clin Esp.* 2009;209:227–33.
2. Olsson AG, Schwartz GG, Szarek M, Sáciela WJ, Ezekowitz MD, Ganz P, et al. High-density lipoprotein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels influence short-term prognosis after acute coronary syndrome: results from the MIRACL trial. *Eur Heart J.* 2005;26:890–6.
3. Pintó X, Millán J, Muñoz A, Corbella E, Hernández-Mijares A, Zuñiga M, et al. A very high prevalence of low HDL cholesterol in Spanish patients with acute coronary syndromes. *Clin Cardiol.* 2010;33:418–23.
4. Civeira F, Burillo E. Colesterol HDL bajo o hipofunción HDL. *Med Clin.* 2012;138:565–6.
5. Gil-Guillén VF, Merino-Sánchez J, Sánchez-Ruiz T, Amorós-Barber T, Aznar-Vicente J, Abellán-Alemán J, et al. Valoración del riesgo cardiovascular en la fase longitudinal del estudio Mediterránea. *Rev Clin Esp.* 2009;209:118–30.
6. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al. ESC guidelines on management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:e1–47.
7. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults. *JAMA.* 2001;285:2486–97.
8. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2002;18:539–42.
9. Choi KM, Kim RJ, Gubernikoff G, Vargas JD, Parker M, Judd RM. Transmural extent of acute myocardial infarction predicts long-term improvement in contractile function. *Circulation.* 2001;104:1101–7.
10. Cordero A, Moreno-Arribas J, Bertomeu-González V, Agudo P, Miralles B, Masiá MD, et al. Las concentraciones bajas de colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad se asocian de manera independiente a enfermedad coronaria aguda en pacientes que ingresan por dolor torácico. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:319–25.
11. Badimon L, Vilamur G, Padro T. Lipoproteínas, plaquetas y aterotrombosis. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:286–94.
12. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:2129–38.
13. García-Dorado D, Ruiz-Meana M, Piper HM. Letal reperfusión injury in acute myocardial infarction: facts and unresolved sigues. *Cardiovascular Res.* 2009;83:165–8.
14. Pitt B, Loscalzo J, Ycas J, Raichlen JS. Lipid levels after acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1440–5.