



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

Instituto nacional de cardiología  
"Ignacio Chávez"

CORRELACIÓN ENTRE LA PUNTUACIÓN  
DE RIESGO TIMI (Thrombolysis in  
Myocardial Ischemia) Y EL RIESGO  
ANGIOGRÁFICO EN EL SÍNDROME  
CORONARIO AGUDO SIN ELEVACIÓN  
DEL SEGMENTO ST

## T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN  
CARDIOLOGÍA

**DR. VICTOR OCHOA PÉREZ**

DIRECTOR DE TESIS:

**DR. HECTOR GONZALEZ PACHECO**  
SUBJEFE DEL DEPARTAMENTO DE URGENCIAS Y  
UNIDAD CORONARIA.

**DR. J. FERNANDO GUADALAJARA BOO**  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA.  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO  
CHÁVEZ"

Octubre 2006



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**CORRELACIÓN ENTRE LA PUNTUACIÓN DE RIESGO TIMI  
(Thrombolysis in Myocardial Ischemia) Y EL RIESGO  
ANGIOGRÁFICO EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO SIN  
ELEVACIÓN DEL ST**

**Dr. Hector González Pacheco**

Tutor de Tesis

Subjefe del Departamento de Urgencias y Unidad coronaria

Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

**Dr. José Fernando Guadalajara Boo**

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

## **AGRADECIMIENTOS**

---

A Dios, por el regalo más grande que he recibido, el de mis padres, el  
de la vida

A mi Padre, que ha sido mi más grande amigo y aun ahora en su  
enfermedad sigue siendo un maestro para mi.

A mi madre, que es una mujer fuerte, en quién siempre he encontrado  
apoyo y una palabra de aliento ante la adversidad.

A Tere, mi novia, por compartir conmigo momentos buenos y malos, al  
permitir que comparta con ella un segmento de mi historia.

- *el destino que se nos presenta es que no haya nadie que nos recoja cuando llegue la hora en que tengamos que bajar los brazos, mire que ni siquiera somos señores de lo que de alguna manera también era nuestro, -*

*José Saramago*

*(Las intermitencias de la muerte)*

## INDICE

Introducción y antecedentes	1
Marco Teórico	2
Justificación	27
Objetivos	29
Hipótesis	30
Material y métodos	31
Resultados	45
Discusión	52
Conclusiones	56
Referencias	58
Anexos, Figuras y Tablas	66

## **ANTECEDENTES**

---

Dado el amplio espectro de riesgo de muerte y eventos de isquemia recurrente en la mayoría de los pacientes que presentan síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST (SICASEST), una evaluación del riesgo de forma efectiva ha llegado a ser panorama contemporáneo en el manejo de estos síndromes. La puntuación de riesgo TIMI para angina inestable / infarto del miocardio sin elevación del segmento ST (AI/IMSEST) es una herramienta práctica al lado del enfermo que fue creada para ayudar al clínico con la estratificación inicial del riesgo y por tanto dirigir la terapéutica en cada paciente (1). La puntuación de riesgo TIMI ha sido validado en múltiples estudios clínicos (1-5), así como registros basados en la comunidad en los cuales la puntuación de riesgo mostró una robusta asociación con el riesgo de muerte y eventos isquémicos recurrentes (6). Además la puntuación de riesgo TIMI ha mostrado poder identificar a pacientes quienes mostrarán mayor beneficio relativo al tratamiento con heparinas de bajo peso molecular e inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, así como de un manejo invasivo temprano (1,3,4). Para explorar las bases fisiopatológicas de estos hallazgos (7), nosotros evaluamos la relación entre la puntuación de riesgo TIMI y los hallazgos angiográficos en pacientes con SICASEST que ingresaron al servicio de urgencias y unidad coronaria del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.



### **Marco teórico.**

El síndrome coronario agudo comprende todas las condiciones causadas por un deterioro súbito del flujo sanguíneo en las arterias coronarias y que llevan a isquemia en un área determinada de miocardio. El síndrome coronario agudo, por lo tanto incluye el infarto agudo del miocardio, la angina inestable y la muerte súbita causada por isquemia miocárdica aguda y repentina. El límite entre el infarto agudo del miocardio y la angina inestable es arbitrario y depende de los métodos y definiciones usadas para determinar necrosis miocárdica. Clínicamente y patológicamente hay un espectro del síndrome coronario agudo desde el infarto del miocardio con elevación del segmento ST, el infarto del miocardio sin elevación del segmento ST hasta la angina inestable con o sin daño miocárdico (8-10).

El infarto del miocardio con elevación del segmento ST, el cual frecuentemente lleva a un infarto del miocardio con onda Q, se explica frecuentemente por una obstrucción coronaria total y persistente que no es compensada por un flujo circulatorio colateral y que conlleva a un infarto del miocardio transmural en el área suministrada por la arteria coronaria afectada. Si el flujo de sangre no es restablecido en las primeras horas, se desarrolla una disfunción ventricular izquierda regional que se asocia a un riesgo elevado de insuficiencia cardíaca y arritmias ventriculares.

El infarto del miocardio sin elevación del segmento ST, el cual se desarrolla en un infarto sin onda Q, y angina inestable son causados por una estenosis trombótica de una arteria coronaria que lleva tanto a un deterioro grave e interrupción transitoria del flujo coronario. Estas condiciones son englobadas dentro del concepto de síndrome coronario inestable o enfermedad arterial coronaria inestable. Estos términos denotan el riesgo y la inestabilidad que descansa sobre la lesión coronaria trombótica y los síntomas transitorios. (9-10)

La angina inestable es la causa más frecuente de admisión a unidades coronarias, explicando el 30-50% de todas las admisiones. Por cada paciente que tiene un infarto del miocardio con elevación del segmento ST hay tres pacientes que tienen síndromes coronarios inestables. En una población de 2500 admisiones por infarto del miocardio con elevación del segmento ST habría al menos 3500 a 4000 admisiones por síndromes coronarios agudos (10). Los factores de riesgo para desarrollar un síndrome coronario agudo inestable es el mismo para todos los pacientes con enfermedad arterial coronaria de origen ateroscleroso. Edad, sexo masculino, diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia, tabaquismo son los factores de riesgo más importantes. Hay también influencias geográficas, psicosociales y baja actividad física. Otras condiciones que pueden contribuir a las manifestaciones clínicas son las crisis de vida, el estrés agudo o crónico, la actividad física extrema inusual y repentina, y otras enfermedades, y procedimientos quirúrgicos (11).

### **Anatomía y patología**

El desarrollo repentino de una alteración de flujo, está relacionado a una repentina fisura de la placa aterosclerótica y de una formación de trombo. El trombo puede causar una estenosis que limita el flujo o una oclusión, aunque este también suele embolizar a circulación coronaria periférica. La limitación del flujo puede fluctuar, propio de la formación y disolución del trombo y de la presencia de embolismo plaquetario distal (12-18). La fluctación de flujo puede también estar relacionada al desarrollo de flujo colateral, cambios en el tono vasomotor y el vasoespasmo (19).

Muchos pacientes con síndromes coronarios agudos son ancianos y tiene importante circulación colateral como resultado de antiguas lesiones estenóticas y oclusivas. Las arterias coronarias enfermas suelen presentar respuestas vasoespásticas debido a la pérdida de la función protectora de un endotelio normal (19). La anatomía coronaria de las arterias coronarias en el síndrome coronario sin elevación del segmento ST muestra frecuentemente un amplio espectro de aterosclerosis y lesiones estenóticas graves y oclusiones (12,13).

En la fase aguda de la enfermedad es frecuente demostrar una lesión culpable con estenosis grave en la mayoría, una reciente placa fisurada y trombo coronario fresco (13-17, 20). Por otro lado, al analizar otros segmentos coronarios, es posible encontrar simultáneamente, más placas erosionadas con material trombótico súper impuesto, pero sin una alteración dinámica del flujo coronario. Sin embargo estos segmentos pueden llegar a embolizar acúmulos de plaquetas hacia la

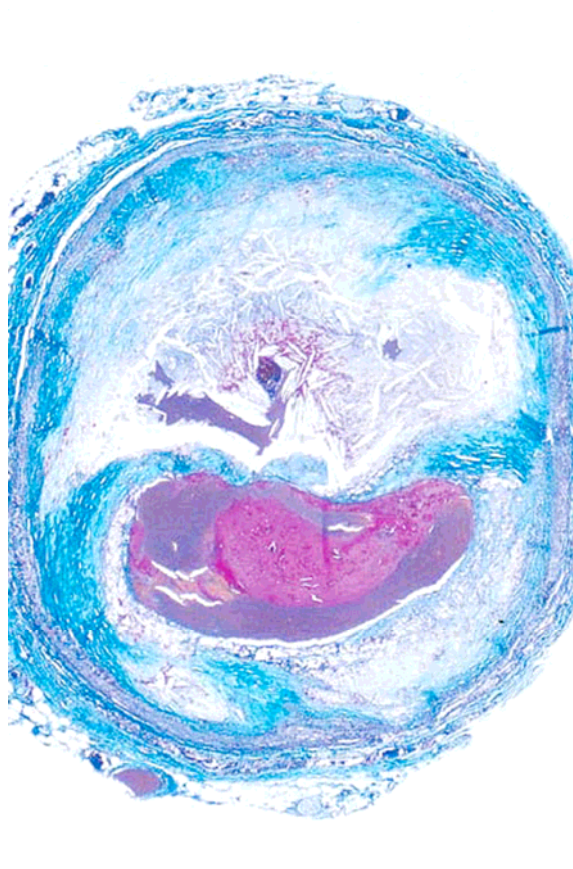
circulación distal. Así el miocardio de pacientes con síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST puede mostrar parches en áreas pequeñas de necrosis celular debido a embolismo reciente (15).



**Trombosis coronaria es un proceso que se presenta posterior a la ruptura de la placa  
Placa rica en lípidos con ruptura de la superficie y trombosis luminal oclusiva**

Aunque el infarto del miocardio típico en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST es no transmural, el daño miocárdico puede ser variable. Así de el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST inestable a el infarto del miocardio con elevación del ST y onda Q existe un continuo de lesiones coronarias y el miocardio. Aun así, los hallazgos dominantes en el síndrome coronarios inestable es una estenosis grave en alrededor del 75% de los pacientes; en el resto de los paciente existe una oclusión total con daño miocárdico no

transmural, difuso, menos extenso, Esto contrasta con los hallazgos de 80-90% de los casos de infarto del miocardio con elevación del segmento ST con un total de oclusión coronaria, sin circulación colateral, con desarrollo de necrosis miocárdica transmural en relación al área de flujo del vaso afectado (12,13).



**Ruptura de placa con  
trombosis no oclusiva de y  
rica en plaquetas**



**Pequeña arteria ocluida  
por agregados  
plaquetarios  
La embolización se asocia  
a microinfartos**

### **Fisiopatología**

#### **Aterosclerosis.**

La evidencia acumulada indica los procesos de aterosclerosis son una enfermedad inflamatoria crónica. Las lesiones representan una serie de respuestas moleculares y celulares de alta especificidad (21). La enfermedad es básicamente un proceso degenerativo en la cual la pared vascular se daña por exposición crónica a factores mecánicos y sustancias tóxicas. El daño depende de una combinación de factores asociados con aterosclerosis como:

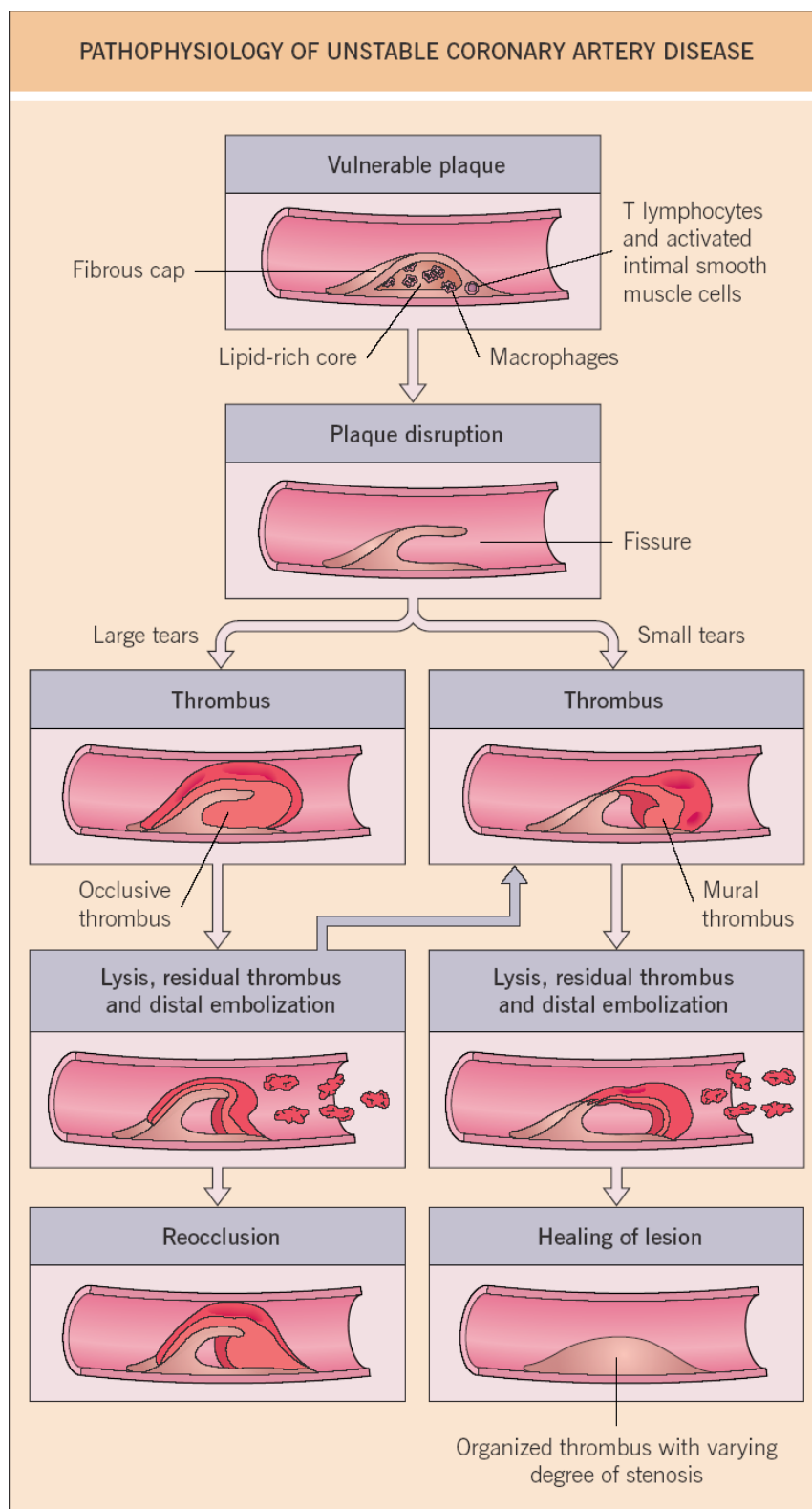
- LDL elevada.
- Hipertensión.
- Diabetes mellitus.
- Tabaquismo.

En la hipótesis de la respuesta al daño, la cual fue al principio propuesta hace más de 20 años, denudación endotelial fue propuesto como el primer paso de este proceso. Hoy se ha enfatizado más la disfunción endotelial que la denudación (21). Además de los factores de riesgo previamente citados, la disfunción endotelial puede ser causado mutación en genes, o polimorfismo, homocisteinemia o infección por microorganismos o por una combinación de estos factores (21,22). La lesión se inicia cuando las células endoteliales, que están activadas por diversos factores de riesgo, expresan moléculas de adhesión. Moléculas de adhesión intercelular vascular -1 (VCAM-1) se unen a monocitos y linfocitos T que se localizan en el ateroma humano en fase temprana (23-25). Una vez unidos los leucocitos al endotelio, penetran hacia la íntima. La proteína quimioatrayente de monocitos-1, una molécula quimiotáctica secretada por las células endoteliales parece ser la responsable de la migración directa de los monocitos hacia la íntima a sitios de formación de placa (26). La activación de las células endoteliales lleva a incremento de la permeabilidad y a incremento del flujo de LDL y células inflamatorias, monocitos/macrófagos y linfocitos T (23-25). La proliferación, migración y síntesis de una nueva matriz por las células del músculo liso de la íntima y la activación de linfocitos T y macrófagos resulta en secreción de citocinas y factores de crecimiento, aumentan y maduran la placa

aterosclerótica (21, 23-25). Como consecuencia de la inflamación crónica, la lámina íntima llega a ser fibrosa. En la placa, una combinación de proliferación de células del músculo liso y formación y degeneración de la matriz, con acúmulo de LDL y células apoptóticas toma lugar (23-27). Pequeñas rupturas de placa se observan frecuentemente, y usualmente tiene un comportamiento silente pero contribuyen a la progresión de aterosclerosis.



Correlación entre la puntuación de riesgo TIMI y el riesgo angiográfico en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST



### **Trombosis y ruptura de la placa**

Dos principales componentes pueden ser identificados en la placa aterosclerótica madura (17-18):

- Núcleo ateromatoso rico en lípidos.
- Tejido esclerótico rígido, llamado capa fibrosa o capuchón fibroso.

Dos formas de daño de la placa pueden inducir trombosis en los vasos coronarios:

- Ruptura de la capa fibrosa.
- Erosión superficial del endotelio que cubre la placa.

Alrededor del 75% de los trombos coronarios se precipitan por ruptura de la placa y 25% por erosión de la placa(23).

Las placas que se describen como vulnerables y con alto riesgo de ruptura o fisura son ricas en lípidos y tiene un centro necrótico, el cual ocupa una gran proporción del volumen de la placa y una capa fibrosa muy delgada (17). Estas placas tienen un alto contenido de macrófagos, los cuales se localizan en la región del hombro entre la pared del vaso normal y la pared aterosclerótica; hay expresión incrementada de factores procoagulantes, factor tisular y baja densidad de células de músculo liso vascular en la capa fibrosa.

La vulnerabilidad de la placa, predisposición a ruptura esta determinada por la fuerza mecánica de la cubierta fibrosa para resistir la fuerza tensil y la fuerzas intrínsecas (23). El proceso de ruptura de la placa es no únicamente mecánico.

Linfocitos T activados estimulan los macrófagos en la placa para secretar un número de enzimas que degradan matriz intercelular (activadores del plasminógeno y metaloproteinasas de matriz) (28). Al debilitarse la capa fibrosa, estas sustancias predisponen a ruptura de la placa. Recientes trabajos proveen evidencia del papel central del CD40-CD40L en el proceso inflamatorio de aterosclerosis (28).

### **Plaquetas**

Las plaquetas pueden jugar un papel primordial en la génesis de la trombosis después de la ruptura de la placa o erosión. Al momento del daño vascular, la matriz subendotelial, incluyendo colágena, laminina, fibronectina, factor de Von Willebrand, se exponen al flujo sanguíneo. Las plaquetas se adhieren a las estructuras subendoteliales, y se somete a cambios en la forma, se agregan y liberan sustancias intracelulares, las cuales favorecen los procesos protrómbóticos (29). La propiedad de las plaquetas de adherirse y agregarse al endotelio es mediado a través de una glucoproteína específica (GPs) que se expresa en la superficie de las plaquetas (30). La adhesión a estructuras subendoteliales está mediada a través de la unión al colágeno y los receptores de la GP Ia-IIa y la unión al factor de Von Willebrand al receptor GP Ib.

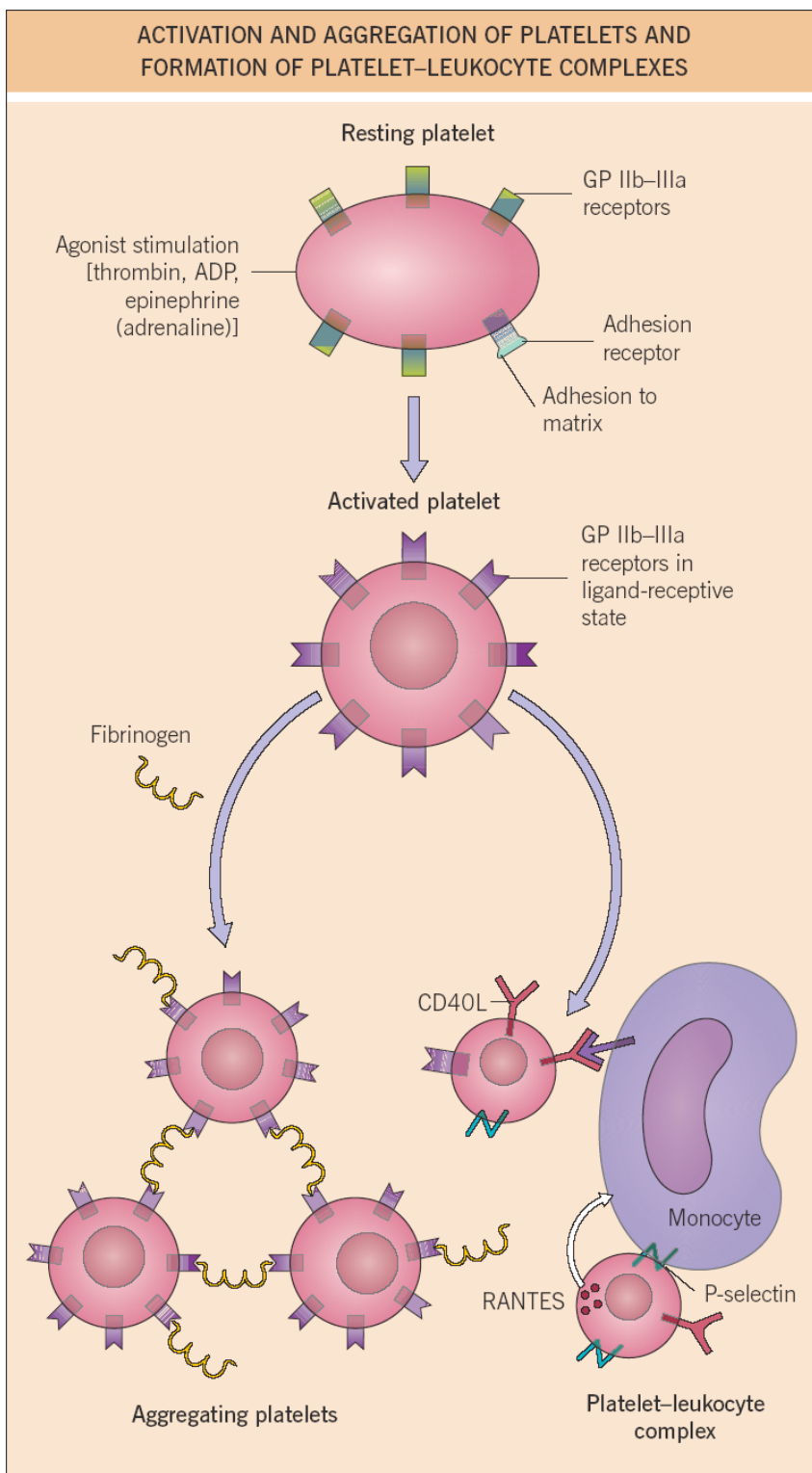
Las plaquetas expresan en su superficie un receptor específico llamado GP IIb/IIIa, la cual es una proteína de la familia de las integrinas. El receptor de la GPIIb/IIIa es el más abundante receptor en la superficie de las plaquetas- 800000 receptores en cada célula. En estado de reposo la afinidad del receptor GP IIb/IIIa por el fibrinógeno es bajo. Una vez estimulado, se produce un cambio de

conformación de el receptor llevado a un marcado incremento en la afinidad por el fibrinógeno. La agregación plaquetaria es principalmente mediada por el fibrinógeno que se une a l receptor GP IIb/IIIa. Otras sustancias que puede ligar al receptor son vitronectina, fibronectina y factor Von Willebrand. Recientemente se ha demostrado que la protrombina puede unirse a este receptor y entonces, puede ser activado a trombina (31). Algunos de los más importantes agonistas para la estimulación plaquetaria son el difosfato de adenosina, adrenalina, trombina, colágena y serotonina.

Una vez iniciada la agregación plaquetaria, el fibrinógeno unido induce una nueva respuesta de señalización, llevado a la secreción de un número de sustancias que son almacenadas en las plaquetas. Ejemplo de estos factores son, factores activadores plaquetarios (difosfato de adenosina, tromboxano A<sub>2</sub>, y serotonina), factores de crecimiento (factor de crecimiento derivado de las plaquetas), citocinas (RANTES), factores de coagulación ( factor V y Von Willebrand) e inhibidor del activador del plasminógeno 1.

P-selectina y ligando CD40 se expresan en la superficie de las plaquetas (32,33). Estas sustancias median la unión de las plaquetas a los leucocitos lo que induce liberación de citocinas de leucocitos y factor tisular desde los macrófagos (32-35).

Correlación entre la puntuación de riesgo TIMI y el riesgo angiográfico en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST



### **Coagulación mediada por el factor tisular**

El factor tisular es una GP transmembrana y es el principal factor iniciador de la coagulación in vivo a través de su unión al factor VII y funciona como cofactor en la subsecuente activación del factor VIIa (36). El factor tisular es normalmente expresado sobre las células del torrente sanguíneo. En una lesión tisular o una situación específica así como la ruptura de una placa aterosclerótica, el factor tisular se pone en contacto con las proteínas de la coagulación en la sangre.

El factor VIIa unido al factor tisular inducen la activación del factor IX y X. El factor Xa genera bajas concentraciones de trombina. Estas pequeñas cantidades de trombina son producidas inicialmente en respuesta a la activación plaquetaria. El factor IXa se une al factor VIIIa sobre las plaquetas activadas. El factor IXa-factor VIIIa provee al factor Xa. El complejo de protrombinasa es responsable de la formación de trombina en grandes cantidades necesaria in vivo para convertir fibrinógeno a fibrina (36):

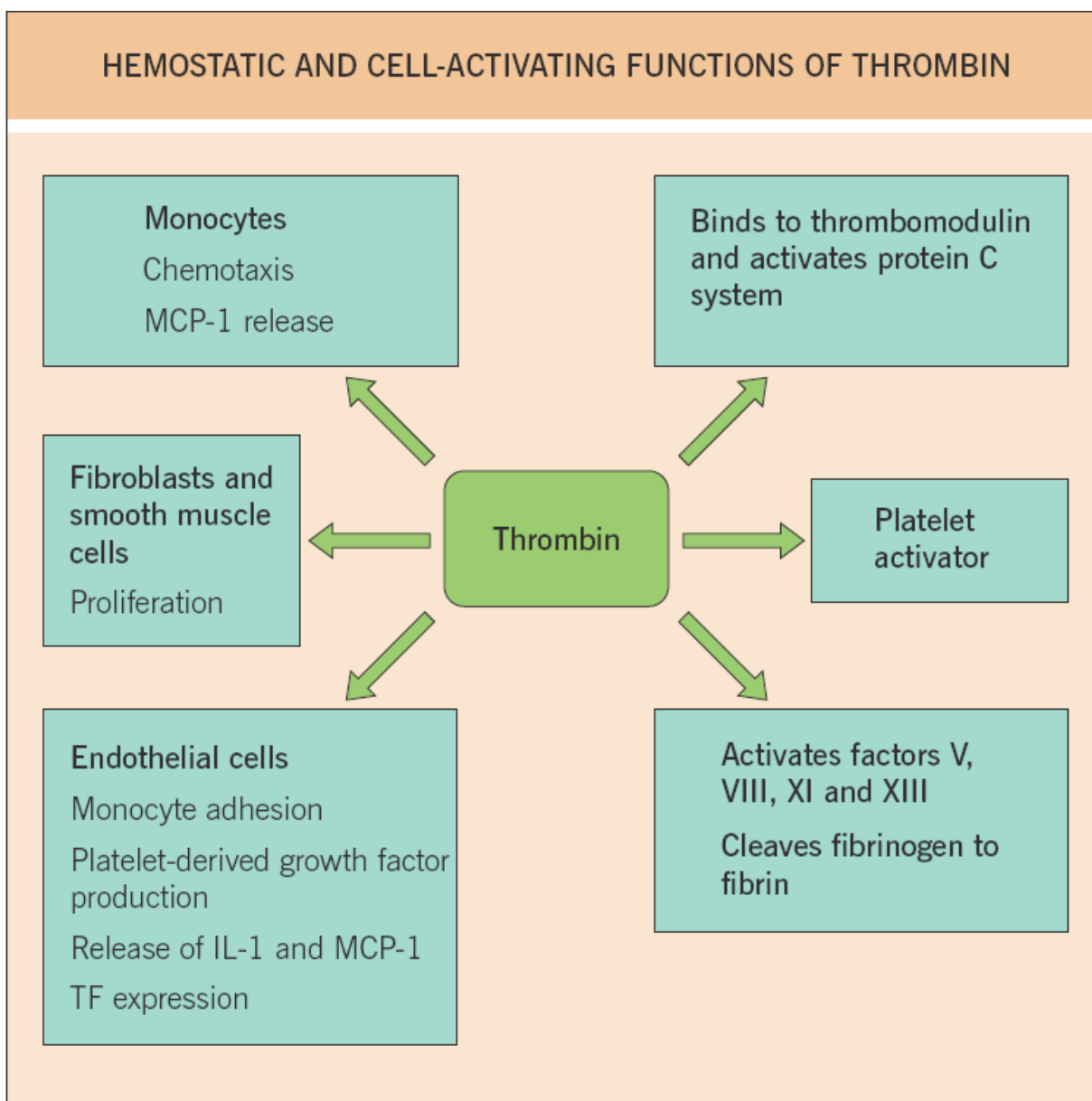
La trombina juega el papel central en la trombogénesis. Su papel incluye:

- Más eficiente activador de plaquetas.
- Convierte fibrinógeno a fibrina.
- Activación de factores V, VIII y XI
- Activación del factor XIII que cual genera enlaces cruzados para estabilizar a la fibrina.



plaquetas (42). El depósito de plaquetas en el núcleo lipídico expuesto es seis veces mayor que en la adventicia o en la matriz rica en colágena (43). El factor tisular es significativamente más activo en pacientes que cursan con angina inestable e infarto del miocardio que en pacientes con angina estable (44). El factor tisular en el núcleo lipídico es derivado de los macrófagos presentes en la placa. El contenido de factor tisular en la placa varía de acuerdo al síndrome clínico. Pacientes con angina estable, el factor tisular está localizado principalmente en el componente acelular de la placa. En pacientes con angina inestable, el factor tisular se correlaciona con los macrófagos y las áreas con células de músculo liso. LDL oxidada y diferentes citocinas, interleucina 1 (IL1), factor de necrosis tisular (FNT), proteína quimiotrayente de monocitos 1 (MCP1), factor de crecimiento derivado de las plaquetas Beta expresadas en las células de las placas ateroscleróticas estimulan para la expresión de factor tisular (45,46). CD40-CD40L contribuye a la inducción del factor tisular en macrófagos y células del músculo liso(44).





### **Factores locales que contribuyen a la trombogénesis**

Un gran número de factores locales y sistémicos deciden si la ruptura de la placa llevará a trombosis mural pequeña o una trombosis obstructiva con importante compromiso del flujo. La mayoría de las placas rotas son asintomáticas, sin embargo inducen crecimiento de la placa y en grado variable estenosis del vaso con formación de trombo. El grado de ruptura de la placa, fisura o úlcera y el sustrato tisular expuesto a la sangre son los factores locales más importantes que determinan la formación del trombo. El grado de estenosis arterial también influye en el desarrollo de trombo. El depósito de plaquetas es directamente relacionado al grado de estenosis y la severidad de la vasoconstricción

Factores que promueven la formación de trombo (17)

- Grandes lesiones titulares
- Extrusión de lípidos.
- Gran expresión de factor tisular.
- Alto grado de estenosis.
- Flujo sanguíneo local lento.

Otras causas de proceso trombótico es la misma carga de trombo residual, lo cual es mayor en estados trombogénicos. La principal razón de trombo residual es la concentración local de trombina sobre la superficie tisular.

### **Factores sistémicos que promueven trombogénesis**

El balance entre el sistema de la coagulación y fibrinolítico al momento de la ruptura de la placa influyen la carga de trombo. Niveles incrementados y actividad del fibrinógeno y factores de coagulación VII los los principales factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiaca (47,48). Una capacidad fibrinolítica reducida debido a una mayor concentración de inhibidor del activador del plasminógeno 1 ha mostrado ser un factor de riesgo para futuros infartos del miocardio especialmente en pacientes jóvenes (49). Otros factores que han sido implicados como factores de riesgo para cardiopatía isquémica son los altos niveles de homocisteína y lipoproteína (a) (50, 51).

### **Diagnóstico y estratificación de riesgo**

El diagnóstico temprano y una evaluación pronóstica es esencial para la aplicación de un apropiado tratamiento y manejo del paciente con sospecha de síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

### **Factores derivados de la historia y exploración de los pacientes**

En esta era de avances tecnológicos la importancia de los datos obtenidos al interrogatorio e historia clínica, exploración no deben ser olvidados. La edad del paciente es un indicador fuerte e independiente del pronóstico. Otros importantes factores pronósticos son la historia de infarto previo, insuficiencia cardiaca, angina, y diabetes mellitus. Datos a la exploración como frecuencia del pulso, presión

sanguínea, así como estertores pulmonares proveen importante información pronóstica. Así la evaluación del riesgo de cada paciente con sospecha de SICASEST siempre se debe iniciar con la historia clínica y la exploración cuidadosa.

### **Marcadores de isquemia**

#### **Electrocardiografía**

El electrocardiograma 12 derivaciones en reposo provee importante información diagnóstica y pronóstica. Debe ser obtenido al ingreso, durante el episodio de dolor en pacientes en quienes se sospecha síndrome coronario agudo. La comparación con electrocardiogramas previos si es posible facilita su interpretación. El diagnóstico de isquemia se basa en alteraciones en el segmento ST y en la morfología de la onda T. Una elevación del segmento ST sugiere fuertemente el diagnóstico de infarto agudo del miocardio, aunque la elevación transitoria puede ser vista en pacientes con angina inestable y rara vez con angina variante. La mas frecuente característica del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST es por tanto la depresión del segmento ST con o sin cambios asociados en la morfología de la onda T. Sin embargo una marcada depresión del segmento ST en V1 a V3 puede indicar un verdadero infarto transmural posterior y que debe ser tratado como uno con elevación del segmento ST. Un infradesnivel del ST muy amplio en 7 o más derivaciones es fuertemente sugerente de infarto del miocardio. Inversión de la onda T es menos específica pero sugiere isquemia en particular inversión de onda T de ramas simétricas profundas y en V2 a V4, y debe hacer sospechar en enfermedad de

la arteria descendente anterior proximal. La presencia de una pequeña inversión de onda T ( $< 1$  mm), asimétrica en derivaciones V5-V6 no es más frecuente en pacientes con verdadero síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST que en población general que acude al servicio de urgencias y por tanto carece de valor diagnóstico. Episodios transitorios de bloqueos de rama se presentan durante ataques isquémicos. La presencia de Q antiguas diagnósticas de infarto del miocardio, dan soporte circunstancial al diagnóstico de síndrome coronario agudo. Un electrocardiograma normal al momento de la admisión no excluye el diagnóstico. Sin embargo la presencia de un electrocardiograma completamente normal en ausencia de factores de riesgo para aterosclerosis y con cuadro de dolor precordial intenso, debe hacer sospechar de otro origen no cardíaco.

Los hallazgos electrocardiográficos al momento de la admisión proveen valor pronóstico. Pacientes en quienes el electrocardiograma muestra depresión del ST tiene un mayor riesgo de eventos cardíacos subsecuentes que aquellos con electrocardiograma normal. El riesgo de eventos adversos también incrementa en forma proporcional al grado de depresión del segmento ST (51-53). Por tanto se ha descrito el tratamiento invasivo temprano para pacientes con mayor desnivel del ST en el electrocardiograma a su ingreso.

### **Marcadores de daño miocárdico**

Para separar infarto del miocardio sin elevación del segmento ST de angina inestable es necesario demostrar la presencia de daño miocárdico o necrosis a través de la determinación de marcadores de daño. La troponina T y troponina I son los

marcadores preferidos para detectar necrosis miocárdica debido a su alta sensibilidad y especificidad y su ventana diagnóstica muy amplia. Estas ventajas hacen a las troponinas especialmente útiles para detectar pequeño daño miocárdico con episodios de isquemia recurrente de diferente intensidad y varios días de duración. El empleo de troponinas ha permitido identificar daño miocárdico en dos terceras partes de pacientes que previamente se diagnosticaban con angina inestable. Al momento de ingreso no todos los marcadores pueden determinar daño miocárdico por lo que se necesitan continuar una curva enzimática durante las primeras 9 a 12 horas y posteriormente con cualquier nuevo episodio de dolor precordial durante la hospitalización.

Pacientes con elevación de troponinas comparados con pacientes sin elevación de las mismas, tienen un mayor riesgo de nuevos y repetidos eventos isquémicos a corto y largo plazo. Un meta-análisis ha demostrado una mortalidad 2-9 veces y 2-4 veces mayor riesgo de muerte e infarto del miocardio en pacientes con troponinas elevadas. El valor pronóstico de las troponinas en el SICASEST puede ser atribuido a estenosis coronaria importante subyacente, trombosis, embolización con microinfartos, oclusión total coronaria, infarto del miocardio y disfunción ventricular.

Pacientes con elevación de troponinas tienen mayor beneficio de una terapéutica invasiva temprana y empleo de heparinas de bajo peso molecular o inhibidores de la GP IIb/IIIa (52).

### **Marcadores de inflamación**

La importancia del mecanismo inflamatorio en la patogénesis de los SICASEST se ha establecido. Mediciones plasmáticas de marcadores inflamatorios como Proteína C reactiva (PCR), interleucina 6 (IL6) y fibrinógeno para evaluación del riesgo han ganado interés. La PCR es la más extensamente estudiada y se ha encontrado como un predictor fuerte e independiente de muerte pero no de nuevo infarto del miocardio. El tiempo óptimo para determinar los niveles de PCR está todavía en debate. La mayoría de los estudios que ha determinado PCR en pacientes con SICASEST lo ha hecho a su ingreso o en las primeras horas y ha montado un nivel o punto de corte de 10 mg/L. La PCR y otros marcadores se elevan en condición sistémica inflamatoria independientemente del estímulo por lo que debe descartarse primero infección o procesos sistémicos.

El efecto benéfico de las estatinas parece benéfico en pacientes con SICASEST y PCR elevada.

### **Marcadores de desempeño miocárdico**

En este sentido se cuenta con el valioso aporte en el diagnóstico y pronóstico que otorga el ecocardiograma transtorácico en reposo así como algunos marcadores séricos como los péptidos natriuréticos.

### **Marcadores de disfunción renal**

La disfunción renal es común en los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST. Aproximadamente 40% tienen disfunción renal y en un meta-análisis

tienen un riesgo incrementado de mortalidad. La disfunción renal tiene importantes implicaciones para la elección de fármacos. La función renal se puede valorar al calcular la depuración de creatinina, edad y peso de los pacientes.

### **Angiografía**

Se realiza para el diagnóstico y pronóstico o previo a un procedimiento de revascularización. En dos estudios separados, la proporción de pacientes quienes no tenían estenosis y aquellos con 1, 2 y 3 vasos varió grandemente siendo 9-19, 26-38, 29-29 y 15-37% respectivamente. Pacientes con depresión del ST comparados con esos tanto inversión de onda T sola o sin cambios en el ST tuvieron una mayor proporción (70%vs42%) de lesiones coronarias de alto riesgo definidas en este estudio por la presencia de enfermedad trivascular o afección proximal de la descendente anterior (no necesariamente una lesión compleja) o afección de tronco de la coronaria izquierda. La proporción de pacientes quienes no tuvieron estenosis significativa fue menos de la mitad de la proporción de esos quienes no tenía alteraciones en el ST-T (7% vs 17%). La presencia de placas inestables y trombo fue más frecuente en paciente con angina inestable que en paciente con angina estable. La evaluación pronóstica de pacientes con cardiopatía isquémica un número incrementado de vasos con estenosis significativa se ha asociado a resultados adversos. En el estudio de Luchi la mortalidad a 2 años con tratamiento médico de pacientes con angina inestable fue de 5% si tenían un vaso afectado, 8% si contaban con dos vasos afectados y 11% si tenía tres vasos afectados.





**Arteria coronaria descendente anterior con estenosis grave y ulceración en paciente con angina inestable**

### **Estratificación de riesgo**

El proceso de estratificación de riesgo debe iniciarse a la admisión, a través de una historia clínica cuidadosa, exploración general, obtener electrocardiograma de 12

derivaciones y muestra de sangre para tropininas, química sanguínea y PCR si es posible; seguido por determinaciones seriadas de enzimas cardíacas y monitorización electrocardiográfica continua. Pacientes quienes tiene varios de estos factores tiene riesgo intermedio al menos y son candidatos a procedimientos de intervencionismo temprano y manejo agresivo. Lo contrario a pacientes con mínimos datos de alto riesgo. Varios modelos para evaluar el riesgo de estos pacientes se ha presentado, de ellos, la puntuación de riesgo TIMI para angina inestable e infarto del miocardio sin elevación del segmento ST es la mas conocida y estudiada. Esta puntuación engloba cada una de las áreas de interés para estratificar el riesgo por lo que actualmente se la mas completa con excepción de parámetros de inflamación. Este sistema de selección parece ser útil para establecer un tratamiento, incluyendo invasivo versus no invasivo y terapia antiplaquetaria.

## **JUSTIFICACIÓN**

---

La información existente sugiere que debe existir una correlación lineal entre la puntuación de riesgo TIMI (riesgo bajo, medio y alto) y el alto riesgo angiográfico. Esto en relación a múltiples estudios (54, 55) que ha demostrado la estrategia invasiva temprana, así como el empleo de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa para el tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST con

una puntuación de riesgo TIMI alto (5-7) mostrando en esto mejores resultados en cuanto a pronóstico.

La información obtenida a través de este estudio puede orientar para intentar predecir los hallazgos angiográficos que determinan un riesgo alto y por lo tanto justificar un manejo más intensivo con intervencionismo lo antes posible en el grupo de pacientes con riesgo TIMI intermedio o alto. Es decir, se justifica realizar intervencionismo temprano, así como la administración de un manejo intensivo con inhibidores de la agregación plaquetaria, antitrombinicos, etc, en pacientes con un riesgo alto e intermedio, determinado por la puntuación de riesgo TIMI (5-7 y 3-4 respectivamente) y por lo tanto no realizar un manejo intervencionista temprano en pacientes con un riesgo bajo de la puntuación de riesgo TIMI. Esto en virtud de que se pueda predecir con esta puntuación la presencia hallazgos angiográficos de gravedad.

Los hallazgos de este estudio nos permitirán identificar si todos los elementos del riesgo TIMI (edad  $\geq$  65 años,  $\geq$  3 factores de riesgo de enfermedad arterial coronaria, estenosis coronaria significativa conocida, desviación del ST  $>$  0.5 mm.

Marcadores de necrosis cardiaca elevados, síntomas de angina severa, uso de aspirina en los previos 7 días) deben recibir la misma puntuación (1 punto) o podrá existir algún factor del mismo riesgo que de forma independiente pueda predecir mejor el alto riesgo angiográfico.

## **OBJETIVOS**

---

---

Objetivos generales:

1. Evaluar la relación entre la puntuación de riesgo TIMI y los hallazgos angiográficos en pacientes con SICASEST.

Objetivos específicos:

- 1.1. Determinar la utilidad de la puntuación de riesgo TIMI como predictor de riesgo angiográfico:
  - 1.1.1. Determinar si existe correlación y que tan fuerte es, entre la puntuación de riesgo TIMI para AI/IMSEST y los hallazgos angiográficos de alto riesgo.
  - 1.1.2. Determinar si la puntuación de riesgo TIMI alto es capaz de predecir un alto riesgo angiográfico en el grupo de pacientes con AI/IMSEST
  - 1.1.3. Determinar la correlación que existe entre los diversos factores de la puntuación de riesgo TIMI para AI/IMSEST y los hallazgos angiográficos de alto riesgo.

## **HIPÓTESIS**

---

---

Dados los conceptos antes mencionados y la importancia de definir la existencia de una correlación que puede existir entre la puntuación de riesgo TIMI para angina inestable e infarto del miocardio sin elevación del ST en pacientes que ingresan al servicio de urgencias y de esta forma poder predecir los hallazgos angiográficos, específicamente la presencia de enfermedad multivascular, trombo, lesiones significativas flujo angiográfico TIMI menor de 3, se planeo el presente estudio el cual tiene las siguientes hipótesis:

H0: No existe correlación entre el riesgo angiográfico y la puntuación de riesgo TIMI para el SICASEST.

Hi: Existe correlación entre el riesgo angiográfico y la puntuación de riesgo TIMI para el SICASEST.

## **MATERIAL Y METODOS**

---

### **Diseño:**

Abierto, observacional, comparativo, prospectivo, prolectivo. Estudio transversal.

Estudio realizado en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” en el departamento de Urgencias y Unidad Coronaria, 2º piso. Se incluyeron 60 pacientes de mayo a diciembre de 2005 que ingresaron al servicio de urgencias y posteriormente a la Unidad coronaria por angina inestable o infarto del miocardio sin elevación del segmento ST en forma consecutiva y a quienes se les realizó, de forma completa al ingreso, la evaluación de riesgo TIMI para SICASEST siendo sometidos a procedimiento de hemodinámica dentro de las primeras 96 horas desde su ingreso, independientemente de la puntuación del riesgo TIMI determinada.

Los pacientes acudieron al servicio de urgencias por síntomas como dolor precordial en estudio, disnea de esfuerzos y/o en reposo, diaforesis, fatiga, deterioro de la clase funcional, ansiedad, palpitaciones. Todos los pacientes fueron atendidos por personal que labora en el servicio de urgencias del Instituto. Algunos pacientes ya contaban con registro en el Instituto Nacional de cardiología siendo conocidos por los diagnósticos de cardiopatía isquémica, infarto previo, cardiopatía hipertensiva, diabetes mellitus, dislipidemia. Todos los antecedentes fueron registrados a su ingreso y analizados sin se confirmaba el diagnóstico de SICASEST. Así mismo

algunos pacientes ya contaban con procedimientos de hemodinámica con colocación de prótesis endovasculares y/o cirugía de revascularización coronaria. Algunos pacientes recibían tratamiento con aspirina (100 mg c/24hrs), bloqueadores beta (metoprolol 25-100 mg/día, atenolol 50-100 mg/día, propranolol 30-80 mg/día), inhibidores de los canales del calcio (diltiacem 90-180 mg/día, amlodipina 5-10 mg/día), clopidogrel (75mg c/24hrs), estatinas (rosuvastatina 20 mg c/24hrs, simvastatina 20-40 mg c/24hrs, atorvastatina 20-40 mg c/24hrs, pravastatina 20 mg c/24hrs), inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (enalapril 20 mg/día, captopril 25 mg c/8 hrs, ramipril 2.5-10 mg/día), inhibidores de los receptores de la angiotensina (losartan 50-100 mg/día, candesartan 8-16 mg/día) nitratos (dinitrato de isosorbide 10 mg c/8hrs, mononitrato de isosorbide 20-60 mg/día). Todos los medicamentos se consideraron en el análisis de grupos. Se realizó evaluación clínica, electrocardiográfica inicial, a su ingreso a servicio de urgencias estableciéndose el diagnóstico confirmatorio de angina inestable o infarto del miocardio sin elevación del segmento ST una vez que se contaban con marcadores séricos en este caso. El riesgo cardiovascular determinado en riesgo bajo, intermedio y alto por la puntuación de riesgo TIMI se registró a su ingreso.

Todos los pacientes ingresaron al servicio de Unidad Coronaria para tratamiento intensivo y vigilancia así como para programar y realizar procedimiento de hemodinámica. El manejo en la Unidad Coronaria corrió a cargo de los médicos tratantes cardiólogos subespecialistas en Cuidados Coronarios de acuerdo a su juicio clínico. Se emplearon antitrombóticos (Heparina no fraccionada o heparina de

bajo peso molecular) en todos los pacientes a dosis habituales, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (captopril, ramipril) a dosis óptimas si la condición del paciente lo permitía, bloqueadores de los receptores de la angiotensina, bloqueadores de los receptores beta (metoprolol) si no existía datos de choque cardiogénico o inestabilidad hemodinámica, congestión pulmonar, aspirina (100 mg c/24hrs), estatinas (simvastatina y atorvastatina 80 mg c/24hrs), nitroglicerina en infusión (50 mg en 250 cc SG5% a DR) a todos los pacientes hasta la desaparición de síntomas, angina o equivalentes o hasta la presencia de presión sistólica  $\leq 90$  mm Hg. Cuando se empleó heparina no fraccionada, su utilización se monitorizó a través de la determinación de tiempo de tromboplastina parcial de 2 a 2.5 veces el control. En caso de empleo de heparina de bajo peso molecular, no se realizó determinación de anti-Xa, solo se empleó la dosis por peso calculada 1mg/kg c/12hrs. El empleo de clopidogrel e inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa también se prescribió a juicio del médico tratante, en relación al riesgo cardiovascular y la posibilidad de realizar procedimiento de intervencionismo. La administración de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa también fue registrada y analizada por grupos de riesgo debido a que este factor puede generar diversas tendencias al momento de la interpretación de resultados sobretodo al analizar la presencia de trombo intracoronario. El tiempo promedio de realización del procedimiento angiográfico fue de 48 hrs.



Al ingreso al servicio de urgencias se realizó interrogatorio detallado de las características del dolor precordial, duración, tiempo, intensidad, fenómenos asociados, para establecer si se trata de un cuadro de angina o dolor de otro origen.

Se realizó interrogatorio de los antecedentes de infarto o angina previa, antecedentes para enfermedad aterosclerosa, o antecedentes de cirugía de revascularización coronaria o colocación de endoprótesis vascular.

También se interrogaron antecedentes heredofamiliares y empleo de aspirina en los últimos 7 días.

Se realizó también a su ingreso al servicio de urgencias, exploración física completa, cardiológica y general para determinar cualquier alteración asociada, alteraciones del ritmo cardiaco, soplos, o ruidos agregados, estertores o sibilancias, datos de congestión pulmonar o venosa sistémica.

Se realizó electrocardiograma de superficie en urgencias de 12 derivaciones, derivaciones derechas y circulo torácico completo para descartar la presencia de Infarto posterior asociado a infradesnivel del ST en V1-V2. Se consideró diagnóstico sugerente de SICASEST en presencia de infradesnivel del ST > 0.5 mm en dos derivaciones contiguas que describen la circulación coronaria de un determinado territorio. La presencia de ondas T negativas si bien se consideró anormal, no se cuantificó en la puntuación de riesgo TIMI como se ha publicado.

La presencia de supradesnivel del ST agudo en dos o más derivaciones excluyó al paciente del protocolo.

Se determinó junto con los estudios de ingreso generales, niveles de enzimas cardíacas CK, CKMB, TpnI. Para el análisis de los pacientes como se describe en la puntuación de riesgo TIMI se consideró exclusivamente una elevación de la troponina I a su ingreso o durante la curva enzimática a las 6, 12 y 24 hrs. La elevación se consideró diagnóstica de necrosis miocárdica si era mayor al percentil 90 determinado en el laboratorio del instituto ( $>0.04$ ).

**Criterios de inclusión:**

- Pacientes en forma consecutiva ingresaron al servicio de urgencias y unidad coronaria por el diagnóstico de SICASEST.
- Pacientes que durante su estancia en la Unidad de cuidados coronarios presentaron SICASEST.
- Cateterismo cardíaco en sus primeras 96 horas de internamiento y después del diagnóstico de SICASEST.
- Hombres y mujeres de cualquier edad con diagnóstico de certeza de SICASEST y con estudio angiográfico.

**Criterios de exclusión:**

- Diagnóstico síndrome coronario agudo con elevación del ST.
- Dolor precordial no anginoso o de origen no cardiológico.
- Imposibilidad para completar la evaluación de la puntuación de riesgo TIMI al ingreso o al establecerse el diagnóstico de SICASEST.
- Imposibilidad para completar la evaluación angiográfica en un término de 96 horas.

**Definiciones operacionales**

A su ingreso a urgencias se estableció el diagnóstico de angina inestable o infarto del miocardio sin elevación del segmento ST, así como se registraron todos los antecedentes en relación a las definiciones aprobadas de forma internacional por los organismos rectores en cada caso.

*Angina inestable.* Angina de pecho (o equivalente de molestia isquémica) con al menos una de las tres características siguiente:

1. Aparece en reposo o con ejercicio mínimo y dura generalmente más de 20 minutos.
2. Es intensa y el paciente la describe como un dolor manifiesto de aparición reciente (menos de 1 mes).
3. Muestra un patrón de aumento progresivo de intensidad (más intensa prolongada y frecuente).

*Infarto del miocardio sin elevación ST.* Mismo patrón de dolor isquémico, especialmente dolor prolongado en reposo, signos de necrosis miocárdica en función de los marcadores cardíacos séricos.

*Edad.* Se determinó la edad cronológica en años.

*Diabetes mellitus.* Se definió a su ingreso referido por los pacientes y/o familiares así como por la ingesta de medicamentos hipoglucemiantes o la administración de insulina. Independientemente de su referencia por familiares, se corroboró el diagnóstico en base a los criterios de la ADA como Diabetes mellitus tipo 1 cuando cursa con poliuria, polidipsia, pérdida de peso ahocada con determinación de glucosa aleatoria  $\geq 200$  mg/dL; glucosa plasmática de 126 mg/dL o mayor después de ayuno de 12 horas documentada en más de una ocasión; cetonemia, cetonuria o ambos. La presencia de diabetes mellitus tipo 2 se consideró en pacientes mayores de 40 años y de predominio obesos (IMC  $> 27$ ); después de una carga de glucosa oral de 75 g vía oral los valores diagnósticos de 200 mg/dL o mayores a las 2 horas de la carga de glucosa.

*Obesidad* se consideró en población mexicana como un Índice de masa corporal (IMC)  $> 27$ . Un IMC de 25 a 27 se consideró sobrepeso.

*Hipertensión arterial sistémica.* Se definió de acuerdo a las directrices del Seven Joint National Comité (7-JNC) como una presión arterial sistémica superior o igual a 140/90 mm Hg. Para el análisis de los grupos la presencia de prehipertensión (7-JNC) o presión arterial normal alta (6-JNC) no se consideró como se define como

pacientes con hipertensión sin bien en la última reunión del comité conjunto se consideró a estos pacientes como con un riesgo mayor que las personas sanas. También se consideró la ingesta de medicamentos antihipertensivo a su ingreso. No se presentaron pacientes con hipertensión arterial secundaria.

*Dislipidemia.* Se definió de acuerdo a los criterios de la OMS como hipercolestolemia con colesterol sérico  $> 200$  mg/dL y más importante  $> 220$  mg/dL, así como hipertrogliceridemia con determinación de triglicéridos  $> 150$  mg/dL después de ayuno de 12 hrs, LDL  $> 100$  mg /dL.

*Infarto previo.* Se definió por la presencia de un antecedentes referido por el paciente o familiar de dolor precordial intenso de  $> 30$  min que no respondió al manejo con nitratos o no recibió tratamiento medico específico, con datos sugerentes de descarga adrenérgica o bajo gasto cardiaco y hasta 24 hrs previas a su ingreso con solución total del cuadro de dolor. Así mismo se consideraron los hallazgos electrocardiográficos a su ingreso como la presencia de una zona eléctricamente inactivable en al menos dos derivaciones que describen una misma región de la topografía cardiaca, la presencia de supradesnivel fijo del ST  $> 1$  mm en dos derivaciones contiguas ya documentado en estudios previos y asociadas a cambios en la repolarización, en la polaridad de la onda T. También se consideró el antecedente de infarto previo por la administración de terapia de repercusión, catecismo cardiaco y cirugía de revascularización coronaria documentado esto a través del expediente clínico.

*Angina previa.* Variable clínica, definida por la presencia de uno o varios cuadros de dolor precordial de características anginosas, ya sea en esfuerzo o reposo de duración variable con respuesta también variable al reposo o a la administración de nitratos, ya hasta 24 hrs previas a su ingreso. La presencia de angina en mismo día de su ingreso o antes de las 24 hrs se consideró como un mismo cuadro.

*ACTP previa.* Para pacientes con registro en el instituto, el antecedente de angioplastia está documentado en el mismo. Para pacientes sin expediente clínico en el Instituto se requirió la presencia de un reporte verbal, escrito o incluso video o CD con las imágenes de los estudios realizados, demostrándose en ellos un procedimiento de intervencionismo coronario.

*Variables angiograficas:*

*Trombo.* Se definió como imagen angiográfica anormal por la presencia de defecto de contraste, persistencia localizada de contraste, borde luminal nebuloso, lesión con borde convexo o morfología compleja cuyos contornos carecen de nitidez.

*Enfermedad de 1, 2 o 3 vasos.* Se define como afección significativa coronaria angiográfica de 1, 2 o 3 vasos de la circulación principal (arteria descendente anterior, circunfleja y arteria coronaria derecha)

*Enfermedad significativa.* Se definió como la obstrucción extrema mayor o igual al 70% de luz coronaria

*Enfermedad de tronco de la coronaria izquierda.* Placa obstructiva igual o mayor de 40% en el tronco de la coronaria izquierda (criterio varia entre mayor 30% a mayor 50%)

*Flujo TIMI angiográfico disminuido.* Se consideró como flujo angiográfico disminuido cuando era menor del flujo normal, esto es flujo TIMI 0, 1, 2.

### **Angiografía coronaria**

Los 60 pacientes incluidos en el protocolo fueron sometidos a angiografía coronaria antes de las 96 horas de hospitalización.

Médicos Cardiólogos intervencionistas del servicio de hemodinámica del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” realizaron el procedimiento angiográfico en los laboratorios de hemodinámica e interpretaron los estudios angiográficos, características de perfusión y morfología de las lesiones coronarias, en cada caso. Algunos pacientes fueron sometidos a colocación de prótesis endovasculares, sin embargo dichas variables no fueron analizadas en este estudio. Cada estudio angiográfico fue gravado y almacenado en formato JPG para computadora y analizado por médicos investigadores en este trabajo. Se analizaron las arterias tronco de la coronaria izquierda, arteria descendente anterior, arteria circunfleja, ramas de la coronaria izquierda y la arteria coronaria derecha. El tronco de la arteria coronaria se consideró con tres segmentos proximal del ostium 2-3 mm,

medio 18 mm 0-40 mm y distal con la unión a la arteria descendente anterior y corcan fleja y/o ramo intermedio, de acuerdo a la clasificación de BARI. La arteria coronaria descendente anterior se consideró con tres segmentos proximal desde el ostium hasta la 1ª perforante septal, medio desde la 1ª perforante septal hasta la siguiente gran arteria diagonal, y distal desde el final del segmento medio hasta el final de la arteria descendente anterior; se analizaron 1-3 arteria diagonales como ramas de la arteria descendente anterior, así como varias perforantes septales. La arteria circunfleja se consideró con tres segmentos de acuerdo a la clasificación de BARI; ostium y circunfleja proximal del origen de la circunfleja hasta el origen de la 1ª marginal obtusa, segmento medio entre la 1ª y 2ª marginales obtusas, segmento distal desde el origen de la 2ª marginal obtusa hasta la 3ª marginal obtusa, así mismo se consideraron 1-3 marginales obtusas antes del margen agudo. También se consideraron como ramas de la arteria circunfleja 1-3 arterias posterolaterales y arteria descendente posterior en caso de pertenecer a la circulación izquierda y por lo tanto tratarse de dominancia ipsilateral. La arteria coronaria derecha se consideró en tres segmentos, ostium desde su origen hasta 2-3 mm, medio desde el la arteria coronaria derecha ostial hasta una arteria del margen agudo, segmento distal desde el origen del la arteria del margen agudo hasta el origen de una posterolateral o arteria coronaria descendente posterior en caso de ser dominancia derecha. Lo anterior de acuerdo a la clasificación de BARI. Para este análisis no se incluyeron puentes arteriales de mamaria interna, hemoductos arteriales de radial o venosos de safena en pacientes postoperados de cirugía de revascularización coronaria. Las



lesiones angiográficas se describieron como coronarias normales, lesiones significativas, presencia de trombo, enfermedad multivascular, se valoró el flujo angiográfico disminuido. Todos los estudios se realizaron en condiciones de reposo sin someterse a los pacientes a pruebas con estrés físico o farmacológico. Se consideraron para el análisis estadístico, las lesiones de la diagonales, septales como pertenecientes a la arteria descendente anterior pero se cuantificó por segmentos, siendo dos territorios pero con varios segmentos afectados; las lesiones de las marginales obtusas se consideraron con afección de la circulación de la arteria circunfleja pero se respetaron los segmentos para el análisis; las lesiones de la marginal aguda y descendente posterior se consideró como afección de la circulación derecha, en este último caso cuando se contaba con dominancia derecha, en caso contrario se consideró afección de la circulación de la arteria circunfleja.

*Enfermedad multivascular* se definió como evidencia angiográfica de enfermedad de  $\geq 2$  vasos.

Una *lesión* se determinó como *severa* si  $\geq 70\%$  de estenosis de la luz arterial coronaria estaba presente.

*Flujo deteriorado* se definió flujo TIMI  $< 3$  (0-2).

Se consideró también la presencia de *trombo* al momento de la angiografía y la enfermedad de tronco de la coronaria izquierda.

### **Puntuación de riesgo TIMI**

La puntuación de riesgo TIMI para SICASEST se calculó como la suma de números de marcadores de riesgo presentes:

- 1) Edad  $\geq$  65 años.
- 2)  $\geq$  3 factores de riesgo de enfermedad arterial coronaria.
- 3) Estenosis coronaria significativa conocida.\*
- 4) Desviación del ST  $>$  0.5 mm.
- 5) Marcadores de necrosis cardiaca elevados.
- 6) Síntomas de angina severa.
- 7) Uso de aspirina en los previos 7 días.

La puntuación de riesgo se estratificó como:

- Riesgo bajo 0 a 2 puntos.
- Riesgo intermedio 3 y 4 puntos.
- Riesgo alto 5 a 7 puntos.

\*Un punto se asignó por enfermedad coronaria conocida o documentada, incluyendo infarto previo, cirugía de revascularización coronaria, intervencionismo percutáneo.

La puntuación de riesgo TIMI fue aplicado a todos los pacientes de cualquier género y edad con o sin antecedentes de relevancia que acudían al servicio de urgencias y unidad coronaria del Instituto Nacional de cardiología y en quienes se confirmaba la presencia de angina inestable o infarto del miocardio sin elevación del segmento ST.

Todos los elementos de la puntuación de riesgo TIMI para SICASEST, clínicos, y paraclínicos se recabaron y almacenaron en expedientes individuales para cada paciente.

Determinación de variables:

Edad (Continua)

Diabetes mellitus (dicotómica)

Hipertensión arterial sistémica (dicotómica)

Dislipidemia (dicotómica)

Tabaquismo (dicotómica)

Infarto previo (dicotómica)

Angina previa (dicotómica)

ACTP previa (dicotómica)

Falla cardiaca (dicotómica)

Variables de la puntuación de riesgo TIMI (Discreta)

Variables angiograficas:

Trombo (dicotómica)

Enfermedad de 1, 2 o 3 vasos (Discreta)

Enfermedad significativa (dicotómica)

Enfermedad de tronco de la coronaria izquierda (dicotómica)

Flujo TIMI angiográfico disminuido (dicotómica y discreta)

### **Análisis estadístico**

Análisis estadístico se realizó en programa SPSS 11 con chi cuadrada y prueba exacta de Fisher. Coeficiente de correlación de Pearson en caso de que la población tuviera una distribución normal (Gausiana), y coeficiente de correlación de Kendall`s y Spearman para muestra que no tiene distribución normal. Un valor de p de 0.05 fue requerido.

### **RESULTADOS**

---

---

Se analizaron 60 pacientes, de mayo de 2005 a diciembre de 2005 que acudieron al servicio de urgencias y Unidad coronaria del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” y a quienes se les confirmó el diagnóstico de SICASEST y se les realizó angiografía diagnóstica en un tiempo de 96 hrs desde su ingreso. Se ingresaron 38 pacientes (62.7 %) hombres y 22 pacientes (37.3 %) mujeres en forma consecutiva. (Tabla 1). En la figura 1 se observa el algoritmo de inclusión de

pacientes al protocolo, al servicio de urgencias y unidad coronaria, se realizó estratificación de riesgo TIMI y posteriormente se sometió a angiografía coronaria en un tiempo de 96 hrs. Si no se cumplían los criterios de SICASEST o no se realizaba la angiografía los pacientes no ingresaban al protocolo.

En la figura 2 se observa el cálculo del tamaño de muestra, que inicialmente en base a la prevalencia del SICASEST se consideró en 45 pacientes, sin embargo, se obtuvo en forma inicial una distribución no normal por lo que se agregaron 15 pacientes más hasta contar un una muestra poblacional de 60 pacientes. En la figura 2 se observa una distribución casi normal con una  $n = 60$  pacientes.

En la tabla 1 se observa la distribución por grupos de factores de riesgo para enfermedad aterosclerosa. Se incluyeron 13 pacientes (22%) con riesgo bajo de la puntuación TIMI, 32 pacientes (53%) con riesgo intermedio y 15 pacientes (25%) con riesgo TIMI alto. La edad promedio fue de 66 años con una media de 65 años (44-70 años) en el grupo de riesgo TIMI bajo, 66 años (51-71 años) en el grupo con riesgo intermedio y 68 años en el grupo de alto riesgo TIMI (58-82 años). Se observa una tendencia a mayor edad en las medias de los tres grupos hacia el grupo de alto riesgo TIMI pero sin existir diferencia estadística. La diabetes mellitus se presentó de forma igual en los dos grupos de riesgo intermedio y alto con 19 pacientes (53%) y 8 (53%) y en el 40% de los pacientes (6 pacientes) de los de riesgo bajo. Nuevamente se observa mayor frecuencia de diabetes mellitus en los grupos de riesgo mayor sin existir una diferencia estadística significativa. La presencia de hipertensión fue mayor en los grupos de riesgo alto y bajo con 67 y 64 % respectivamente (10 y 9 pacientes)

y alcanzó el riesgo el 57% en el grupo de riesgo intermedio (17 pacientes). La dislipidemia con antecedente se documentó en 4 pacientes del grupo de riesgo TIMI bajo (29%), 13 pacientes (43%) del grupo de riesgo intermedio y 8 pacientes (53%) de los de riesgo TIMI alto. El tabaquismo definido por el consumo de tabaco en el último año se documentó en 93 % de los pacientes con riesgo alto (14 pacientes), 83% en el grupo de riesgo intermedio (25 pacientes) y 71% del grupo de riesgo bajo (10 pacientes) exhibiéndose una tendencia mayor en el grupo de alto riesgo pero sin alcanzar valor estadístico. El infarto previo se documentó más en el grupo de alto riesgo con 80 % (12 pacientes), 37% (11 pacientes) en el grupo de riesgo intermedio y 29% (4 pacientes) del grupo de riesgo TIMI bajo. Nuevamente se observa una tendencia hacia mayor concentración de factores de riesgo en el grupo de alto riesgo TIMI. La presencia de angina y ACTP previo también tuvo un comportamiento similar. De los pacientes con La edad de los pacientes fue de  $\geq 65$  años 26 pacientes (44.1 %) y  $< 65$  años 34 pacientes (55.9 %), sin existir diferencia estadística

Se registraron  $>3$  factores de riesgo para enfermedad coronaria en 27 pacientes (45.8 %) y  $< 3$  factores de riesgo en 33 pacientes (54.2 %).

El antecedente de estenosis coronaria significativa se documentó en 35 pacientes (57.6 %) y 25 pacientes (42.4 %) no tenía antecedentes de estenosis coronaria.

La media de puntuación de factores de riesgo TIMI fue de 3.5 puntos,  $+SD$  1.4 (1-7 puntos).

La presencia de enfermedad multivascular se observó en 33 pacientes de los tres grupos de riesgo TIMI.

En la tabla 3 se observa la distribución de medicamentos al momento del ingreso y en la tabla 4 la administración de inhibidores de la GP IIb/IIIa en pacientes de los tres grupos de riesgo TIMI. La administración de aspirina estuvo presente en los tres grupos de riesgo pero más frecuente en el grupo de riesgo TIMI alto donde alcanzó un 73.3% (11 pacientes), 40.6% en pacientes con riesgo intermedio (13 pacientes) y solo el 15.3% en el grupo de riesgo bajo (2 pacientes). Los pacientes del grupo de riesgo alto también venían recibiendo mas frecuentemente fármacos como beta bloqueadores, inhibidores de los canales de calcio, Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y bloqueadores de los receptores de la angiotensina. Sólo 26% de los pacientes con riesgo TIMI alto estaban recibiendo en forma efectiva clopidogrel, comparado con 15.6% en el grupo de riesgo intermedio y 0% en el grupo de bajo riesgo. La administración de estatinas también fue más significativa en el grupo de riesgo alto con 40% comparado con el grupo de riesgo bajo con 7.6% y riesgo intermedio, 28.1%. A su ingreso como se describe en la tabla 4, los pacientes con alto e intermedio riesgo TIMI recibieron más frecuentemente inhibidores de la GP IIb/IIIa como se describe en la literatura, ya que estos grupos de pacientes se benefician más de un manejo invasivo temprano y la administración de potentes inhibidores de la agregación plaquetaria.

Al comparar la presencia de enfermedad multivascular con la puntuación de riesgo TIMI se obtuvo que los pacientes con riesgo bajo (0-2 puntos) tienen menos enfermedad multivascular 4 vs 29 ( $p = 0.018$ ) (Figura 3).

Al comparar la presencia de enfermedad multivascular con el riesgo TIMI se obtuvo que los pacientes con riesgo alto tienen más enfermedad multivascular (13 de 15 pacientes vs 20 de 45 pacientes) ( $p = 0.005$ ). (Figura 4)

Al comparar los pacientes con riesgo TIMI alto con la presencia de enfermedad trivascular se observó una correlación importante (9 de 15) ( $p = 0.0001$ ). (Figura 5)

La presencia de estenosis coronaria  $> 70\%$  correlacionó con el riesgo TIMI alto ( $p = 0.017$ ). (Figura 6).

No existió correlación angiográfica entre enfermedad multivascular y la presencia de riesgo TIMI intermedio siendo este un grupo heterogéneo en cuanto a los hallazgos angiográficos.

Tampoco se observó una correlación directa entre la presencia de trombo, enfermedad de tronco de la coronaria izquierda, flujo TIMI angiográfico.

No se observó correlación de los diversos puntos del riesgo TIMI con la enfermedad multivascular, sin embargo existió una pequeña correlación entre la enfermedad multivascular y la enfermedad coronaria documentada y  $> 3$  factores para enfermedad coronaria ( $p = 0.04$ ).



La presencia de marcadores de necrosis miocárdica correlacionaron con la presencia de trombo intracoronario ( $p= 0.039$ ) y el flujo TIMI angiográfico disminuido o ausente (TIMI 0) (0.018).

Al establecer la correlación de gravedad entre la puntuación de riesgo TIMI bajo, intermedio y alto con la presencia de trombo no se encontró que existiera dicha correlación. En el grupo de bajo riesgo TIMI se encontró un 15.38% de pacientes con presencia de trombo en al menos un vaso coronario, superior a este porcentaje se presentó en pacientes de riesgo TIMI alto en donde se documentó angiográficamente la presencia de trombo en 20%. No obstante, como se mencionó en cuanto a los hallazgos heterogéneos del grupo con riesgo intermedio se encontró en este mismo, trombo sólo en 6.4%. Por lo tanto no fue posible documentar una correlación acaso lineal entre estos dos factores. (Figura 7).

Con la misma intención, se realizó una correlación entre la presencia angiográfica de flujo coronario deteriorado o menor de 3, y los diferentes riesgos de la puntuación de TIMI. Así, se documentó una tendencia favorable como era de esperarse aunque sin ser estadísticamente significativa. Los pacientes de riesgo angiográfico alto tenían un flujo TIMI  $< 3$  en un 80%, comparado esto con el 58% de los pacientes de riesgo TIMI intermedio y el 53.8% de los pacientes con riesgo TIMI bajo. (Figura 8).

Una correlación muy adecuada se encontró entre la presencia de enfermedad multivascular (> 2 vasos) y el riesgo TIMI alto. Esto es, los pacientes de riesgo TIMI alto tenían enfermedad multivascular en el 86.8%, al compararse con los hallazgos de los otros grupos, riesgo TIMI intermedio con enfermedad multivascular en un 51.6% y riesgo TIMI bajo con enfermedad multivascular en 30.7%, se encontró una  $p= 0.009$ . (Figura 9)

Una correlación casi perfecta se documentó al comparar la presencia de lesión coronaria > 70% y el riesgo TIMI. Los pacientes con riesgo TIMI bajo solos tenían lesiones graves en 61.5%, los pacientes con riesgo TIMI intermedio mostraron un mayor porcentaje de lesiones graves hasta 74% y los pacientes con riesgo TIMI alto mostraron una correlación exacta del 100%, teniendo así, todos lesiones graves. (Figura 10).

En el análisis por segmentos tanto a través de la ecuación de Pearson, Spearman, Kendall's la correlación es pobre entre la puntuación TIMI y la extensión de los vasos (correlación de '0,271).

Correlación perfecta es +1 y -1, debajo de 1 o -1 disminuye la potencia de la correlación y se considera una buena correlación encima de 0,7 por debajo de 0,5 es una mala correlación.

## **DISCUSIÓN**

---

---

La puntuación de riesgo TIMI es una de las formas de determinar el riesgo de un paciente con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST que integra la información de múltiples predictores clínicos con la finalidad de producir una estimación cuantitativa del riesgo de muerte es isquemia recurrente. Nuestro presente análisis demuestra una asociación entre la puntuación de riesgo TIMI y algunos hallazgos de riesgo angiográfico como la presencia de enfermedad multivascular, lesión significativa > 70% que pueden reflejar la patobiología que sostiene la puntuación de riesgo TIMI para síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Específicamente la puntuación de riesgo identificó a pacientes quienes tienen enfermedad multivascular y lesión significativa al menos de un vaso. Esto es sobresaliente ya que como se describe en el trabajo, la evidencia hasta el momento orienta a una fisiopatología del síndrome coronario agudo en relación a la presencia de trombo y ruptura de placa inestable más que a la presencia de estenosis coronaria significativa. Con este estudio se demuestra que los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST con más de 5 factores de riesgo determinado por la puntuación de TIMI para SICASEST tiene más patología coronaria de la que se ha demostrado en estudios previos, la mayoría basados en estudios y bases de datos de forma retrospectiva como se describe. Esto es sobresaliente, ya que a través de este estudio y otros de mayor envergadura que

podrían iniciarse posteriormente tendiente este como principio se puede confirmar que los pacientes con puntuación de riesgo TIMI elevado o de alto riesgo si presentan patología coronaria, más allá de la presencia de trombo exclusivamente. La presencia de trombo no fue significativamente dispuesta en grupos de mayor riesgo según la puntuación de riesgo TIMI y esto en nuestro estudio se puede explicar debido a la administración de inhibidores de la GP IIb/IIIa preferentemente en los grupos de alto riesgo como se ha descrito y que por motivos éticos no fue controlado, pudiendo de esta manera reducir la carga de trombo presente hasta antes del estudio angiográfico. No obstante, nuestro estudio es válido ya que describe una correlación directa entre la presencia de trombo y la elevación de marcadores de lesión miocárdica como se ha demostrado ya en otros estudios. También existió una correlación aunque pequeña entre la presencia de flujo angiográfico TIMI disminuido y la presencia de una mayor puntuación de riesgo TIMI. Estos hallazgos pueden soportar y explicar la necesidad de realizar procedimientos intervencionistas en pacientes con riesgo TIMI intermedio y alto, esto en base a los hallazgos angiográficos de lesión significativa en caso todos los pacientes con esta puntuación. Debido nuevamente a que no se controló la administración de inhibidores GP IIb/IIIa en este estudio no fue posible demostrar con claridad la correlación entre la presencia de trombo y el riesgo angiográfico elevado.

No obstante lo antes mencionado si existió una distribución de las variables de mayor riesgo angiográfico hacia el grupo de mayor riesgo TIMI si bien esta correlación no fue estadísticamente significativa. Lo anterior demostrado a través de

una correlación tanto de Pearson, como de Spearman y Kendall en la cual se consideraron los segmentos coronarios, siendo la resultante realmente pobre. Lo anterior se puede explicar debido a que no se controlaron el número de segmentos por vasos siendo mayor en algunos vasos. Para corregir esto se propone estandarizar el número de segmentos por lo que se requerirá de otro nuevo estudio.

Los factores que integran la puntuación de riesgo TIMI correlacionaron de manera independiente con los factores de riesgo angiográfico. De tal manera que la presencia de antecedentes de enfermedad coronaria documentada previamente y más de tres factores de riesgo para enfermedad coronaria fueron los factores con mayor poder para determinar un mayor riesgo angiográfico. Lo anterior puede explicarse claramente con el antecedente que muchos pacientes tenían ya cirugías de revascularización coronaria o stents previamente colocados durante algún evento coronario agudo. No se pudo demostrar que la presencia de marcadores elevados de necrosis miocárdica o un mayor desnivel del ST se correlacionaran más fuertemente con los factores de riesgo angiográfico. Esto se puede explicar primero, nuevamente en relación a la administración de inhibidores de la GP IIb/IIIa más en el grupo de riesgo alto y a que muchos pacientes contaban ya con un electrocardiograma anormal lo cual disminuye la especificidad de dicha prueba al momento del análisis.

El grupo de riesgo TIMI bajo correlacionó más con hallazgos angiográficos de menor riesgo, el grupo de riesgo TIMI alto correlacionó más con hallazgos de riesgo alto como se describió. Sin embargo, el riesgo TIMI intermedio determinado por una puntuación de 3-4 factores de riesgo correlacionó más siendo muy heterogéneo en

cuanto a su presentación clínica y hallazgos angiográficos. En base a esto, algunos respetables médicos de nuestra institución ha postulado por la modificación de los criterios de TIMI para angina inestable e infarto del miocardio sin elevación del ST, tanto para otorgar más valor a algunos factores independientemente como el antecedentes de cardiopatía coronaria previa documentada y en otro caso el desnivel del segmento ST > 0.5 mm. Por otro lado se ha sugerido que la puntuación de riesgo TIMI con sus 7 puntos y por lo tanto factores a determinar en cada paciente con síndrome coronario agudo sin elevación del ST, debe tener solo dos grupos de riesgo, esto es riesgo bajo y riesgo alto. Lo anterior debido como se dijo al comportamiento tan heterogéneo en cuanto a hallazgos angiográficos del grupo de riesgo TIMI intermedio. Deberá por lo tanto, de existir un criterio o más para estratificar a estos pacientes con riesgo intermedio y que por cierto, son la mayoría según la curva de distribución poblacional, en riesgo bajo o riesgo alto. Sin embargo esto será motivo de otro estudio.

Los hallazgos de este estudio son plausibles basándose en estudios previos observacionales y retrospectivos. La puntuación de riesgo TIMI para SICASEST está compuesto de 7 indicadores, varios de los cuales ha sido relacionados individualmente relacionados al grado de aterosclerosis o a la presencia de trombos. La edad por ejemplo ha sido relacionado con un incremento de cardiopatía isquémica silente o subclínica. Anormalidades electrocardiográficas en reposo y elevación de biomarcadores han correlacionado con severidad de la lesión, deterioro del flujo angiográfico, miocardio en riesgo y extensión de enfermedad coronaria.

Pacientes con angina severa tienen comúnmente lesiones complejas, trombos intracoronarios y flujo TIMI disminuido. No se ha demostrado un mecanismo específico, pero se sabe que quienes desarrollan angina mientras consumen aspirina tienen mayor riesgo de enfermedad coronaria y peor pronóstico. La puntuación de riesgo TIMI captura esta información relacionada a enfermedad aterosclerótica generalizada, así como la presencia de inestabilidad de la placa y trombosis. No obstante la puntuación de riesgo TIMI carece de una evaluación del perfil inflamatorio del paciente que hoy en día se ha demostrado que es uno de los factores más importantes en este grupo de pacientes en cuanto a la génesis de la inestabilidad de la placa. Posiblemente agregado a la puntuación de riesgo TIMI una evaluación del perfil inflamatorio del paciente como puede ser la determinación de PCR se logre optimizar el manejo y el enfoque clínico terapéutico de los pacientes con SICASEST.

## **CONCLUSIONES**

---

La puntuación de riesgo TIMI predijo enfermedad trivascular, lesión coronaria significativa >70 % en forma significativa para el riesgo TIMI alto.

Los 7 puntos de la puntuación de riesgo TIMI no predijeron trombo, enfermedad de tronco o deterioro de flujo TIMI de forma significativa. Sin embargo la presencia de trombo se asoció a elevación de marcadores de necrosis miocárdica.

Existió una pequeña correlación entre la enfermedad multivascular y la enfermedad coronaria documentada y > 3 factores para enfermedad coronaria. En forma independiente solo estas variables del riesgo TIMI se relacionaron mejor con la presencia hallazgos angiográficos de alto riesgo y nosotros sugerimos que deberían se considerarse de forma independiente o aportarles un mayor valor que al resto.

Cada uno de los factores se relaciona de forma independiente con los múltiples hallazgos angiográficos, como son la presencia de trombo con marcadores de necrosis miocárdica elevados y un flujo TIMI angiográfico disminuido.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Antman EM, Cohen M, BerninK. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication an therapeutic decision making. JAMA 2000; 284:835-42
2. Antman EM, McCabe CH, Gurfunkel EP. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in instable angina/non.Q-wave myocardial infarction. Result of the Thrombolysis in Myocardial infarction (TIMI) 11 B trial. Circulation 1999; 100:1593-601.
3. Cannon CP, Weintraub WS, Demapoulos LA. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with instable coronary síndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. N Engl J Med 2001; 344:1879-87.
4. Morrow DA, Antman EM, Snapinn SM, Cohen M Gibson MS et al. AN integrated clinical approach to predicting the Benefit of tirofiban in non-SR elevation acute coronary síndromes. Applications of TIMI risk score for UA/NSTEMI in PRISM-PLUS. Eur Heart J 2002; 23:223-9.
5. Budaj A, Yusuf S, Mehta SR, McCabe CH, Gurfunkel EP et al. Benefit of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation in various risk groups. Circulation 2002; 106:1622-6.

6. Scirica BM, Cannon CP, Antman EM, Cohen M, BerninK .et al. Validation of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) risk score for instable angina pectoris and non-ST-elevation myocardial infarction in the TIMI III registry. Am J Cardiol 2002; 90: 303-5.
7. Morrow DA. New insight into clinical risk scores for pacientes with acute coronary síndromes. Am Heart J 2003; 146: 754-6.
8. Hamm CW, BraunWald E A classification of unstable angina revisited. Circulation 2000; 102: 118-22.
9. Libby O. Currente concepts of the patogénesis of acute Coronary síndromes. Circulation 2001; 104: 365-72.
10. Theroux P, Fuster V. Acute Coronary syndromes, unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Ciculation 1998; 97: 1195-206.
11. Second Joint Task Force of European and other societies on Coronary prevention. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendation. Eur Heart J 1998; 19: 1434-503.
12. DeWood Ma, Stifter WF, Simpson CS. Coronary arteriography findings soon alter non-Q-wave myocardial infarction. N Engl J Med 1986; 315: 417-23.
13. Ambrosse Ja, Hjemdahl-Monsen CE, Borrico S, Gorlin R, Fuster V et al. Angiography demostration of a common link between instable angina pectoris and non- Q- wave acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1988; 61: 244-7.

14. de Feyter PJ, Ozaki Y, Baptista J. Ischemia-related lesion characteristics in patients with stable and unstable angina. Study with angiography coronary and ultrasound. *Circulation* 1995; 92: 1408-13.
15. Falk E. Morphologic features of unstable atherothrombotic plaques underlying acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 1989; 63: 114E-120E.
16. Falk E. Coronary Thrombosis: pathogenesis and clinical manifestations. *Am J Cardiol* 1991; 68: 28B-35B.
17. Davies MJ. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1996; 94: 2013-20.
18. Davies MJ. The composition of coronary artery plaques. *N Engl J Med* 1997; 336: 1312-14.
19. Noll G, Luscher TF. The endothelium in acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 1998; 19:C30-8
20. Fuster V. Mechanisms leading to myocardial infarction; insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994; 90:2126-46.
21. Ross T. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-26.
22. Libby P, Egan D, Skarlatos S. Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis; an assessment of evidence and need for future research. *Circulation* 1997; 96: 4095-103.
23. Falk E, Shank PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-71

24. Libby P, Rodker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105:1135-43.
25. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 365-72.
26. Gu L, Okada Y, Clinton S, Libby P, Geng YJ et al. Absence of monocyte chemoattractant protein 1 reduces atherosclerosis in low-density lipoprotein deficient. *Mol Cell* 1998; 2:275-81
27. Geng YJ, Libby P. Evidence for apoptosis in advanced human atheroma. Colocalization with interleukin 10 converting enzyme. *Am J Pathol* 1995; 147: 251-66
28. Schonberck U, Libby P. CD40 signaling and plaque instability. *Circ res* 2001; 89:1092-1103
29. Clemetson KJ. Platelet activation: Signal transduction via membrane receptors. *Thromb Haemostas* 1995; 74:111-16
30. Nurden AT. Human platelet membrane glycoproteins. *Haemostasis and thrombosis* 1994; 115-65.
31. Byzova TV, Plow EF. Networking in haemostatic system: integrin  $\alpha$ IIb  $\beta$ 3 binds prothrombin and influences its activation. *J Biol Chem* 1997; 272: 272-183
32. Palabrita T, Lobb R, Furie RC, August D, Furie B, et al. Leukocyte accumulation promoting fibrin depositions is mediated in vivo by P selectin on adherent platelets. *Nature* 1992; 359: 848-51

33. Celi A, Pellegrini G, Lorenzet R. P selectin induces the expression of tissue factor on monocytes. *Nature* 1994; 91: 8767-71
34. Lindmark E, Tenno T, T Siengbahn. A role of platelet P selectin and CD 40 ligand in the induction of monocytic tissue factor expresión. *Thromb vasc Biol* 2000; 20:2322-8.
35. Kjalke M, Monroe D, Hoffman M, Oliver J, Ezban M, Roberts H, et al. Active site-inactivated factors VIIa, Xa y IX a inhibit individual steps in a cell based model of tissue gactors initiated coagulation. *Thromb Haesmost* 1998: 80: 578-84
36. McNamara Ca, Sarembock IJ, Bachhuber BG. Thrombin and vascular smooth muscle cell proliferation: implications for atherosclerosis and restenosis. *semin Thromb hemost* 1996; 22: 139-44.
37. Colotta F, Sciarca FL, Sironi M, Luini W, Rabiet Mj, Mantavani A. Expression monocyte chemotactic protein 1 by monocytes and endothelial cells exposed to thrombin. *Am J Pathol* 1994; 144: 975-85.
38. Wilcox JN, Smith KM, Schwartz SM, Gordon D. Localization of tissue factor in the normal vessel walland in a atherosclerotic plaque. *Nature* 1989; 86:2839-43.
39. Annex BH, Denning SM, Channon KM. Differential expression of tissue factor protein in directionalatherectomy specimens from patients with stable an unstable coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 619-22.

40. Moons A, Levi M, Peters R. Tissue factor and coronary artery disease. *Card Res* 2002; 53: 313-25.
41. Toschi VT, Gallo R, Lettino M. Tissue factor modulates the thrombogenicity of human atherosclerotic plaques. *Circulation* 1997; 95:594-9.
42. Fernandez Ortiz, Badimon JJ. Characterization of the relative thrombogenicity of atherosclerotic plaque components; implications for consequences of plaque rupture. *J Am Coll cardiol* 1994; 23: 1562-9
43. Moreno PR, Bernardi VH, López-Cuellar J. Macrophages, smooth muscle cells and tissue factor in unstable angina. Implications for cell mediated thrombogenicity in acute coronary syndromes. *Circulation* 1996; 94: 3090-7
44. Brand K, Banka CL, Mackman N, Terkeltaub RA, Fan SST et al. Oxidized LDL enhances lipopolysaccharide induced tissue factor expression in human adherent monocytes. *Arterioscl Thromb* 1994; 14: 790-7
45. Ernsfsson M, Siegbahn M. Platelet derived growth factor BB and monocyte chemoattractant protein 1 induce human peripheral blood monocytes to express tissue factor *Thromb* 1996; 83: 307-20.
46. Meade TW, Mellows S, Brozovic M, Chakrabarti RR. Haemostatic function and ischemic heart disease: principal results of the Nornwich part Heart study. *Lancet* 1986; 2: 533-7
47. Kannel WB, d'Agostino RB, Belanger RJ. Fibrinogen, cigarette smoking and risk of cardiovascular disease. Framingham. *Am Heart J* 1987; 113: 1006-10.

48. Hamsten A, de Faire U, Walldius G. Plasminogenactivator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* 1987; 2:3-9
49. Harker LA, Ross R, Slichter SJ, Scott CR. Homocysteine-induced atherosclerosis: the role of the endothelial cell injury and platelet response in its genesis. *J Clin Invest* 1976; 58: 731-41
50. Majors E, Erhardt LA, Ross R, Slichter SJ, Scott CR et al. Homocysteine as a risk factor for vascular disease. *Arterioscler thromb vasc Biol* 1997; 17: 2074-81.
51. Nyman J, Areskog M, Areskog NH, Swahn E, Wallentin L. Very early risk stratification by electrocardiogram at rest in men with suspected unstable coronary heart disease. *J Intern med* 1993; 234: 293-301.
52. Diderholm E, Andren B, Frostfeldt G, Genberg M, Jernberg T, Lagerqvist B et al. ST depression in ECG at entry indicates severe coronary lesions and large benefit of an early invasive treatment strategy in unstable coronary artery disease. *FRISC II. Eur Heart J* 2002; 23: 41-9
53. Diderholm E, Andren B, Frostfeldt G, Genberg M, Jernberg T, Lagerqvist B et al. The prognostic and therapeutic implications of increased troponin T levels and ST depression in unstable coronary artery disease. *Am heart J* 2002; 143: 760-7
54. Jessica L, Morrow D, Sabatine MS, Xue-Qiao Zhao, Snapinn SM, et al. Correlation between the TIMI risk score and high-risk angiographic findings in

non-ST –elevation acute coronary syndromes. PRISM PLUS. Am Heart J 2005; 149: 846-50

55. Santiago García, Canoneiro M, Meter A, de Marchena E, Ferreira A. Correlation of TIMI risk score with angiographic severity and extent of coronary artery disease in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes. Am J cardiol 2004; 93: 813-816



Figura 1. Algoritmo de ingreso al protocolo, criterios de inclusión y maniobras.

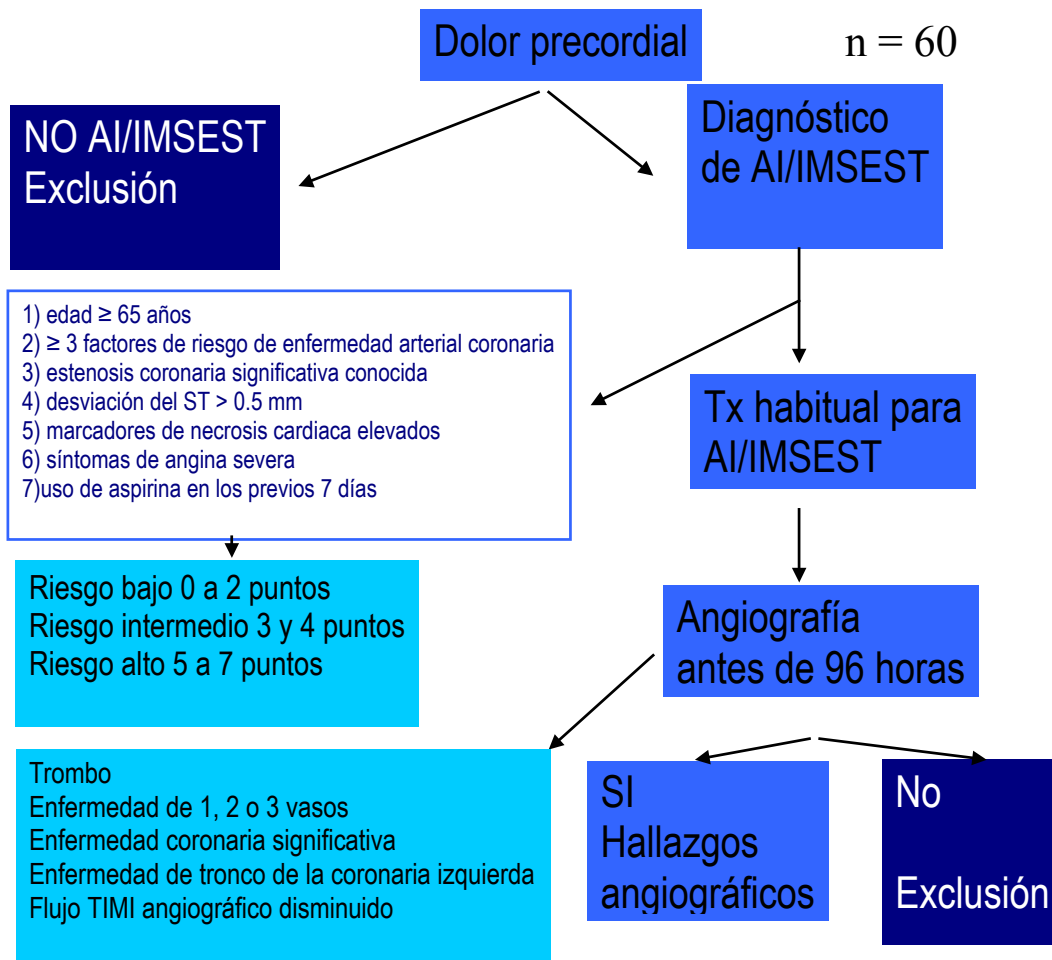
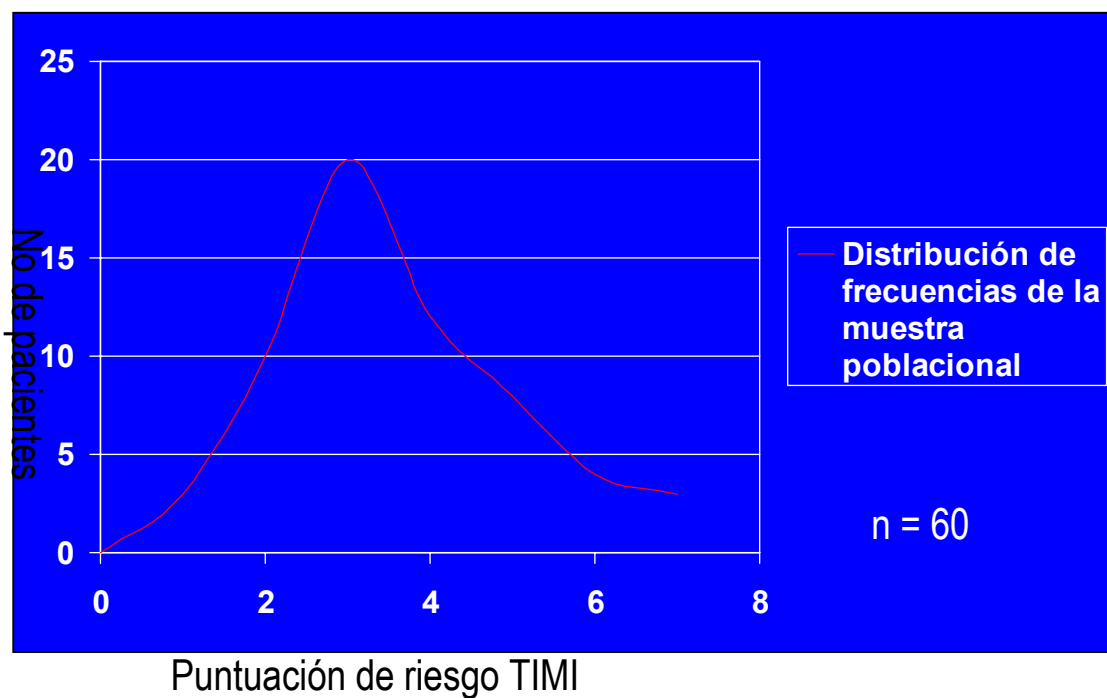


Figura 2. Distribución de la muestra poblacional



Correlación entre la puntuación de riesgo TIMI y el riesgo angiográfico en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

---

Tabla 1. Distribución de factores de riesgo

	<b>Bajo</b>	<b>Intermedio</b>	<b>Alto</b>
	13(22%)	32(53%)	15(25%)
<b>Edad</b>	44-70 (65 <sup>a</sup> )	51-71 (66 <sup>a</sup> )	58-82 (68 <sup>a</sup> )
<b>DM</b>	6 (40)	19 (53)	8 (53)
<b>HTA</b>	9 (64)	17 (57)	10 (67)
<b>Dislipidémicos</b>	4 (29)	13 (43)	8 (53)
<b>Tabaquismo(1 año)</b>	10 (71)	25 (83)	14 (93)
<b>Infarto previo</b>	4 (29)	11 (37)	12 (80)
<b>Angina previa</b>	6 (43)	13 (43)	10 (67)
<b>ACTP previa</b>	4	17 (57)	10 (67)

Tabla 2. Estadística descriptiva de la puntuación de riesgo TIMI y el numero de vasos afectados.

	Media	Std. Deviation	N
VASOS	1,34	1,268	60
TIMIRISK	3,5932	1,48694	60

Tabla 3. Distribución de medicamentos al momento del ingreso

	Riesgo bajo (%)	Riesgo intermedio (%)	Riesgo alto (%)
<b>Aspirina</b>	2 (15.3)	13 (40.6)	11 (73.3)
<b>Bloqueador beta</b>	3 (23.07)	13 (40.6)	8 (53.3)
<b>Bloqueador de canales de calcio</b>	2 (15.3)	7 (21.87)	3 (20)
<b>IECAs</b>	3 (23.07)	10 (31.25)	6 (40)
<b>Clopidogrel</b>	0 (0)	5 (15.6)	4 (26.6)
<b>Estatinas</b>	1 (7.6)	9 (28.1)	6 (40)

Tabla 4. Uso de inhibidores de la glucoproteína IIB/IIIA

	Riesgo bajo (%)	Riesgo intermedio (%)	Riesgo alto (%)
<b>Inhibidor de la glucoproteína IIB/IIIA</b>	0 (0)	12 (37.5)	10 (66.6)

Correlación entre la puntuación de riesgo TIMI y el riesgo angiográfico en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

---

Tabla 4. Correlación entre la puntuación de riesgo TIMI y los factores que definen el alto riesgo angiográfico en pacientes con SICASEST

	Riesgo bajo (13)	Riesgo intermedio (32)	Riesgo alto (15)
No enfermedad significativa	5 (38.46)	9 (28.12)	0 (0)
Enfermedad 1 vaso	2 (15.38)	3 (9.37)	3 (20)
Enfermedad vasos	24 (30.76)	14 (43.75)	3 (20)
Enfermedad vasos	32 (15.38)	6 (18.75)	9 (60)
Flujo TIMI < 3	7 (53.84)	18 (56.25)	12 (80)
Trombo	2 (15.38)	2 (6.25)	3 (20)
Enfermedad multivascular	4 (30.76)	16 (50)	13 (86.66)
Enfermedad coronaria significativa	8 (61.53)	23 (71.87)	15 (100)
Enfermedad de tronco de la coronaria izquierda	0 (0)	3 (9.37)	0 (0)

Figura 3. Comparación de enfermedad multivascular con el riesgo TIMI bajo. 4 vs 29 (p = 0.018)

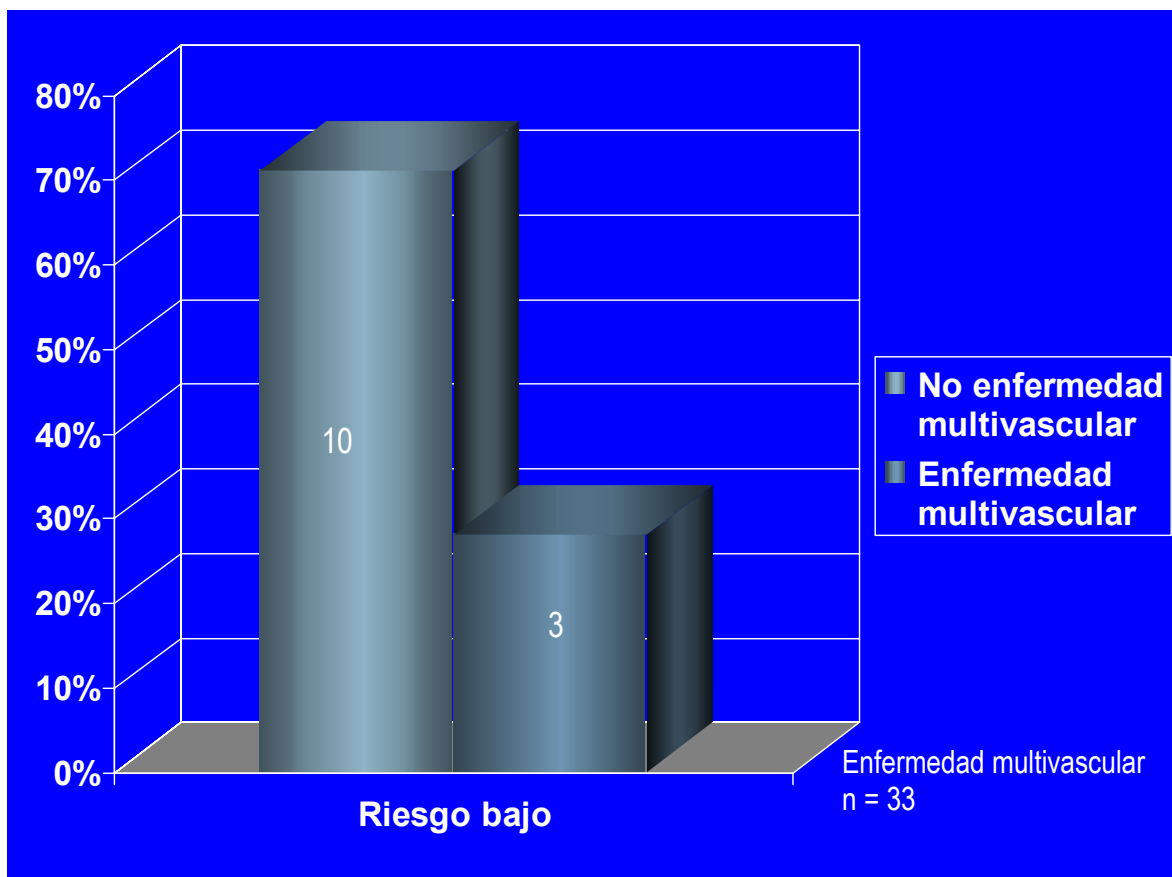


Figura 4. Comparación de la presencia de enfermedad multivascular con el riesgo TIMI alto (13 de 15 pacientes vs 20 de 45) ( $p = 0.005$ ).

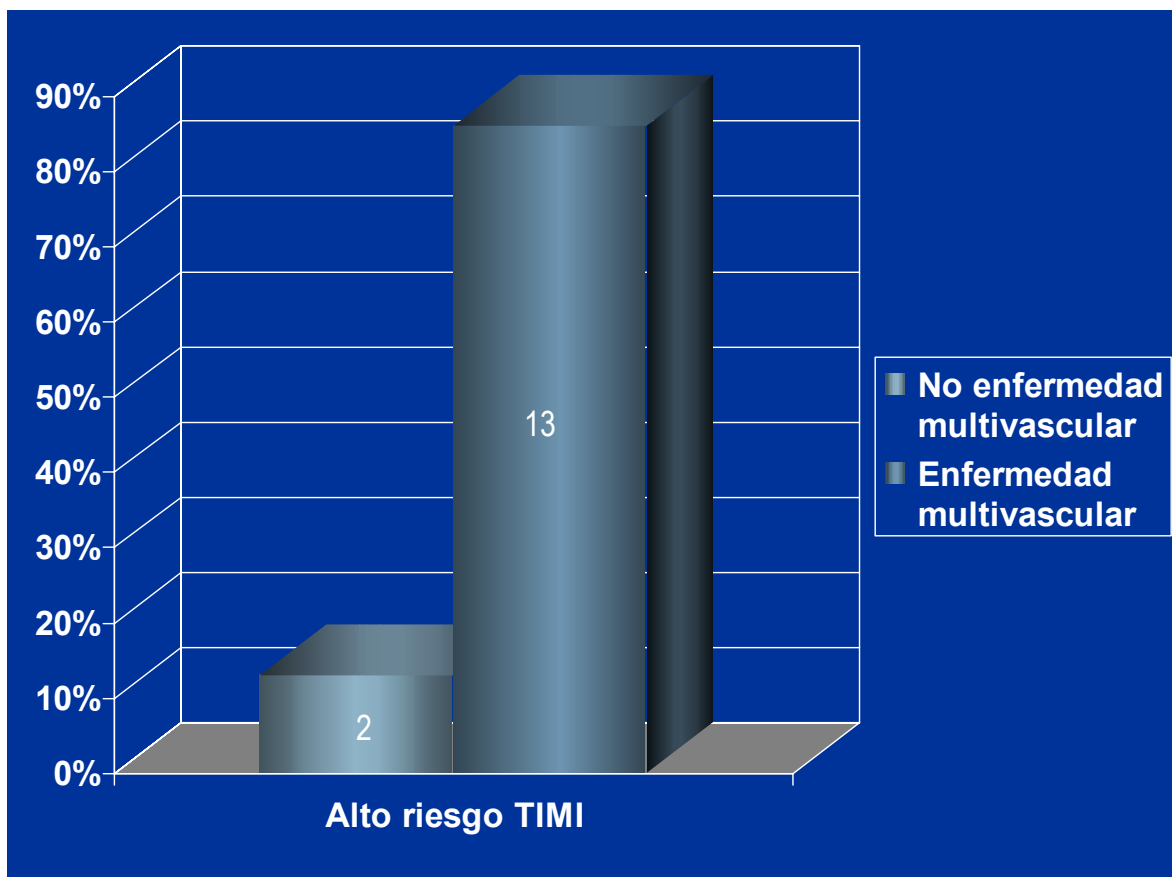


Figura 5. Comparación de los pacientes con riesgo TIMI alto con la presencia de enfermedad trivascular (9 de 15) (  $p = 0.0001$ ).

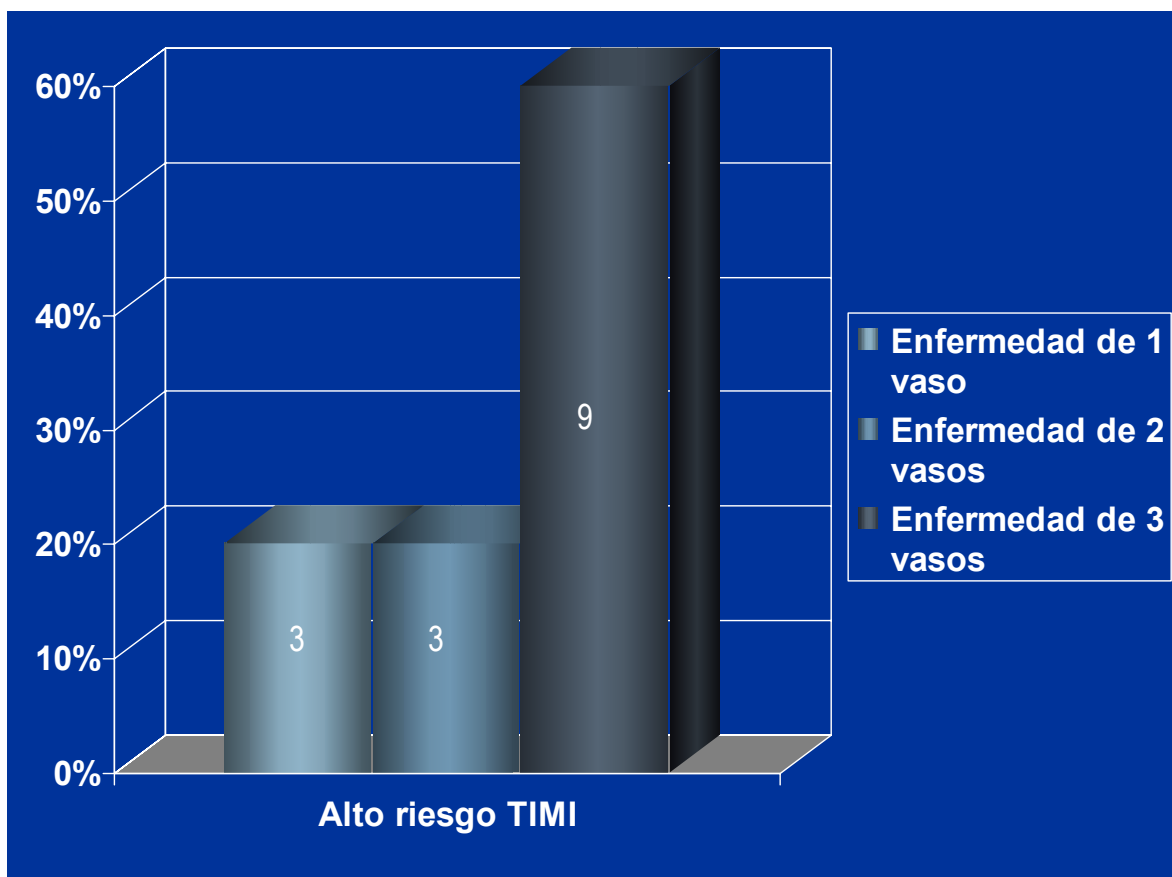




Figura 6. La presencia de estenosis coronaria > 70% correlacionó con el riesgo TIMI alto (p = 0.017).

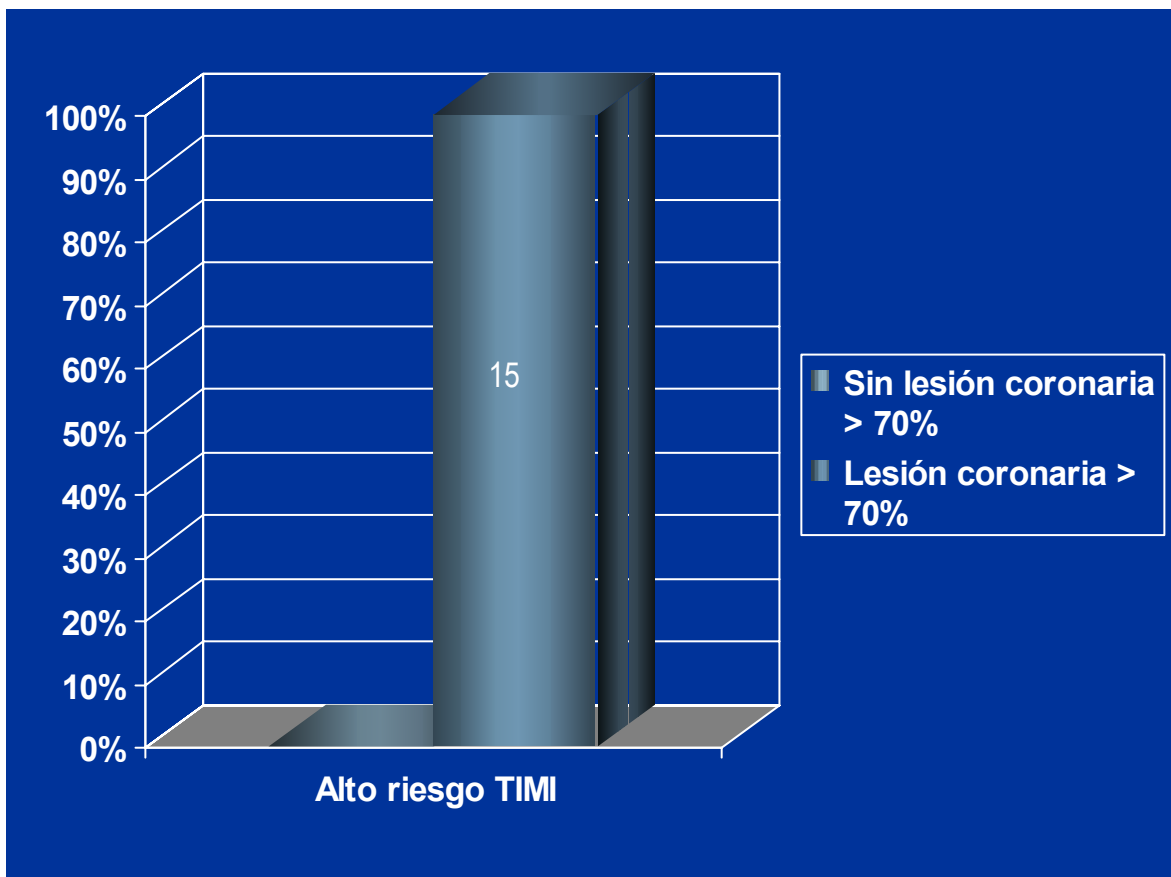


Figura 7. Presencia de trombo por grupo de riesgo TIMI

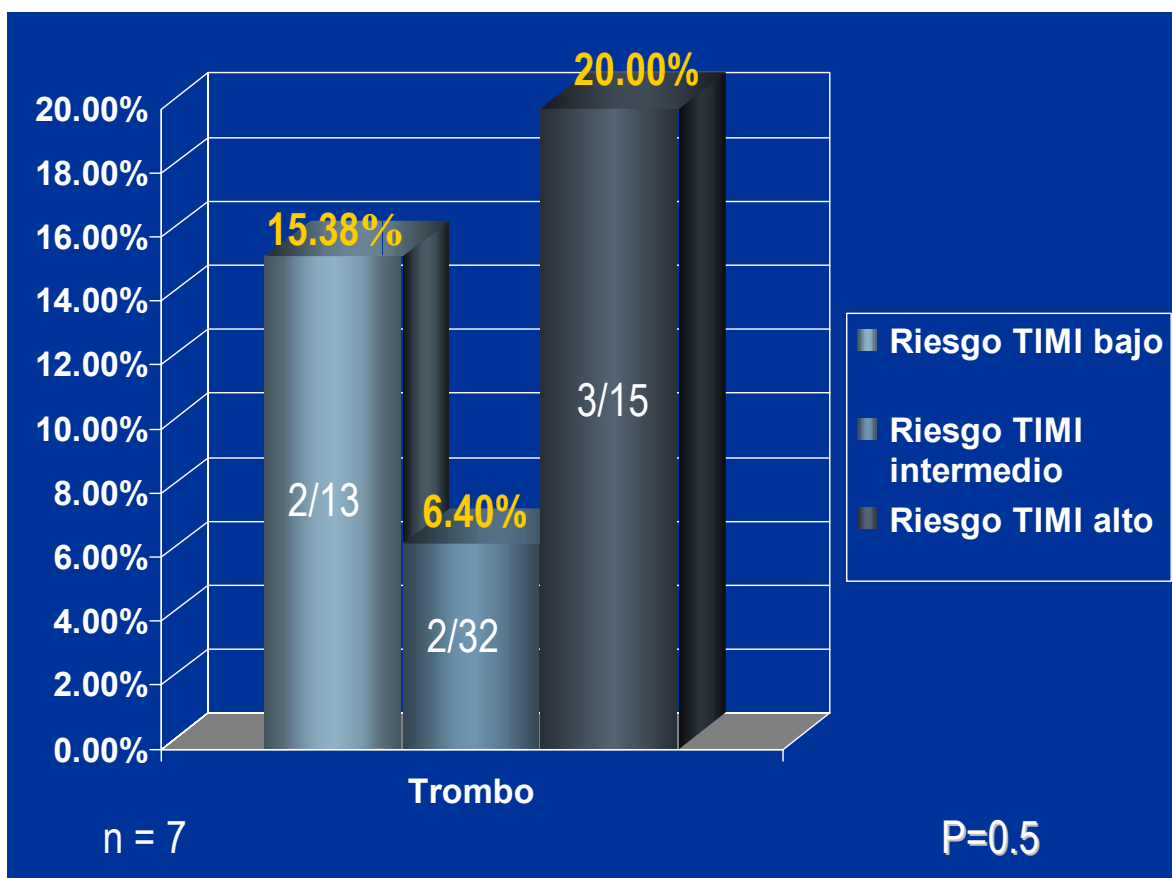


Figura 8. Presencia de flujo deteriorado por grupos de riesgo TIMI

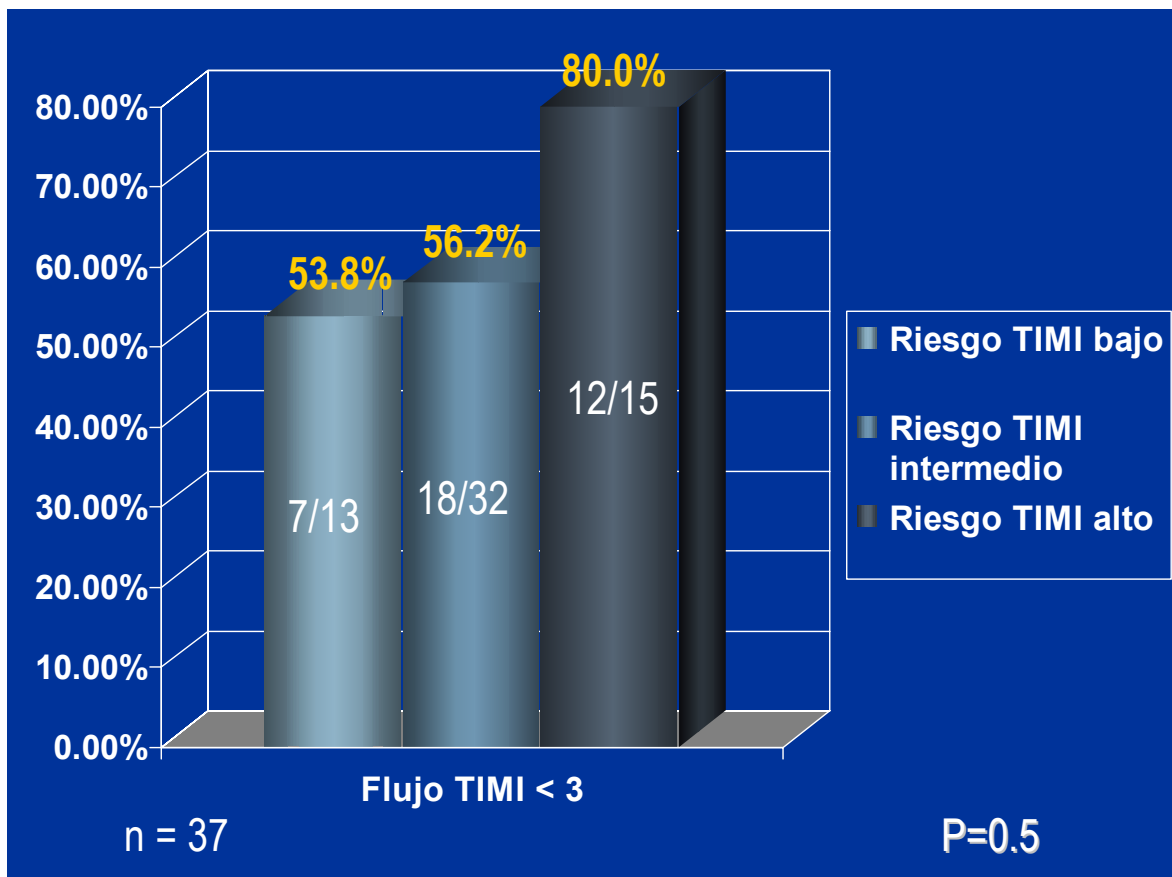


Figura 9. Comparación de enfermedad trivascular por grupo de riesgo TIMI

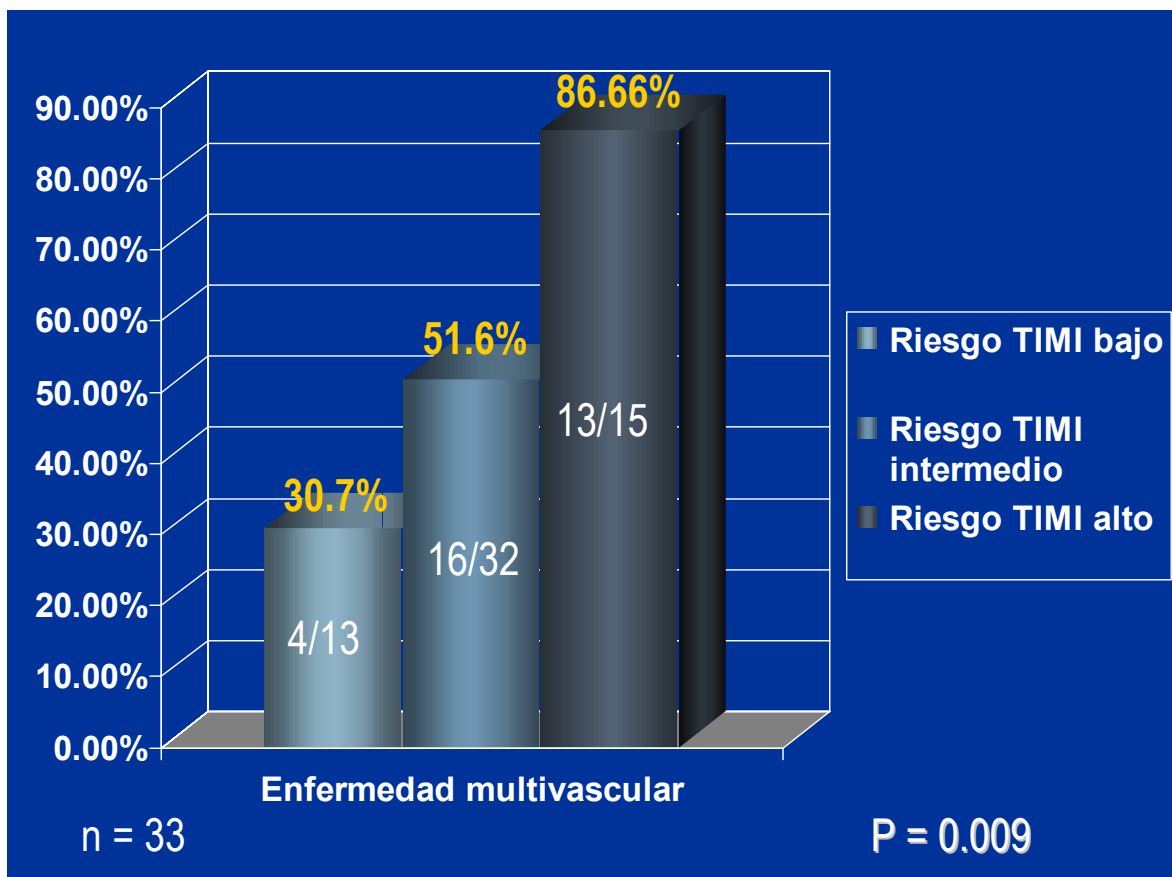


Figura 10. Comparación de pacientes con lesión > 70 % de la luz vascular coronaria por riesgo TIMI

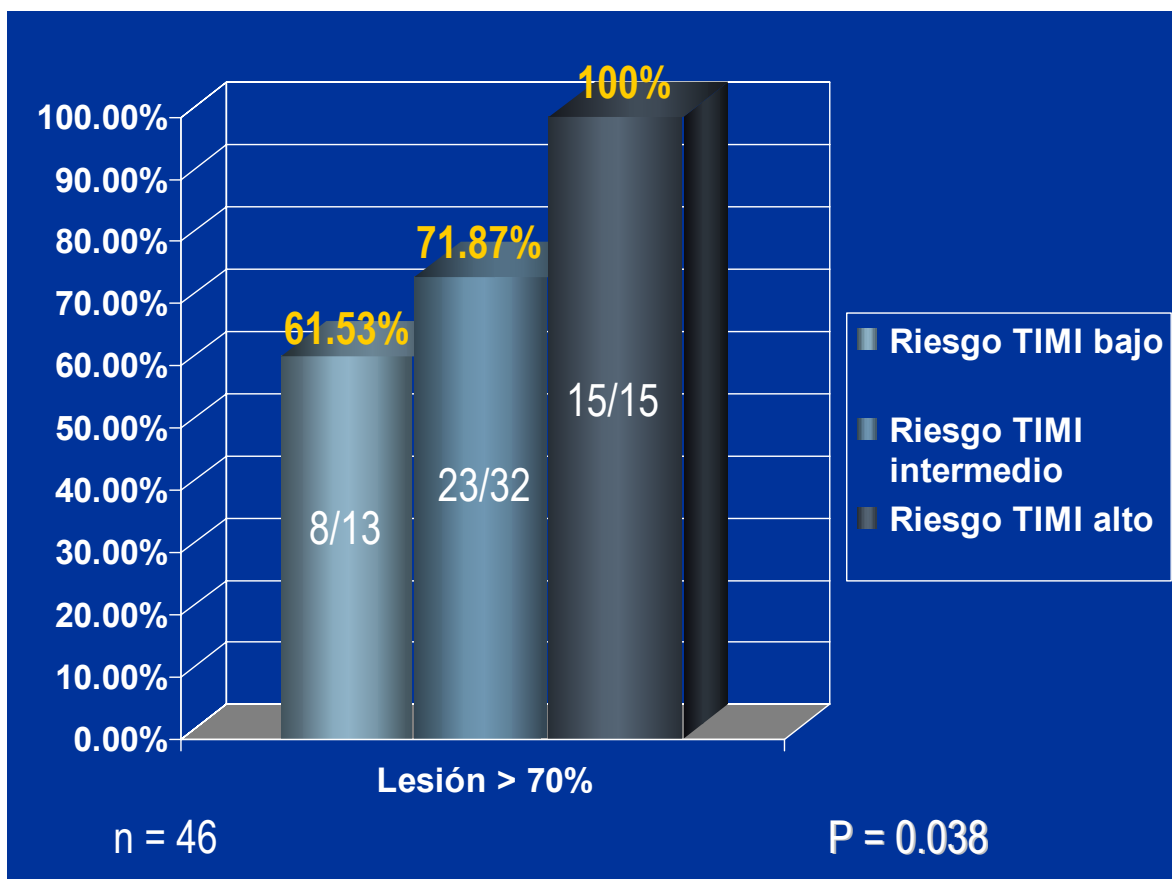


Figura 11. Correlación de Spearman y Kendall para puntuación de riesgo TIMI y número de segmentos afectados.

