



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL ÁNGELES CLÍNICA LONDRES

ASOCIACIÓN DEL PÉPTIDO NATRIURÉTICO VENTRICULAR CON LA
ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO DE ANGINA INESTABLE

TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN
MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO

PRESENTA

JESUS ISIDRO SÁNCHEZ GONZÁLEZ

DIRECTOR DE TESIS

DRA. MIRIAM VILLADA MENA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

A Dios

Padre amoroso siempre presente en mi caminar, luz infinita que ilumina mis conocimientos, guiándome para ejercerlos por el bien del prójimo.

A mis Padres

Por darme el apoyo incondicional y estar presentes en todos los momentos de mi preparación.

A mi Novia

Patricia por siempre estar a mi lado en las buenas y en las malas; por su comprensión, paciencia y amor, dándome fuerza y valor para seguir adelante.

A mis grandes Maestros

A la Dra. Miriam Villada y el Dr. Arturo Maya porque con sus enseñanzas me inculcaron el valor del conocimiento.

A mis Amigos

Su aprecio, solidaridad y compañía en todos mis buenos y malos momentos, que de manera incondicional me brindaron, siempre estarán en mi corazón.

ÍNDICE

	Páginas
TITULO	I
AGRADECIMIENTOS	II
ÍNDICE	III
GLOSARIO	IV
RELACIÓN DE TABLAS Y GRÁFICAS	VII
ABREVIATURAS	VIII
RESUMEN	1
SUMMARY	2
INTRODUCCIÓN	3
ANTECEDENTES	8
JUSTIFICACIÓN	17
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
• Pregunta de investigación	
OBJETIVO GENERAL Y ESPECIFICO	18
HIPÓTESIS	18
MATERIAL Y MÉTODOS	19
• Descripción general del estudio	
• Tipo, lugar y periodo de estudio	
• Unidad de estudio	
CRITERIOS DE SELECCIÓN	20
• Criterios de inclusión	
• Criterios de exclusión	
• Criterios de eliminación	
DEFINICIÓN DE VARIABLES	21
• Variable dependiente	
• Variables independientes	
OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	21
DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO	28
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	29
CONSIDERACIONES ÉTICAS	29
RESULTADOS	30
DISCUSIÓN	33
CONCLUSIONES	35
RECOMENDACIONES	36
BIBLIOGRAFÍA	37
ANEXOS	41

GLOSARIO

Angina Inestable: Dolor, opresión, disnea, diaforesis o malestar, generalmente torácico, atribuible a isquemia miocárdica transitoria.

BNP: Neurohormona que se segrega en los ventrículos como respuesta a la dilatación volumétrica y a la sobrecarga de presión.

Cardiopatía: termino general para las enfermedades del corazón. Comprende las afecciones inflamatorias, tóxicas y degenerativas, así como las debidas a malformaciones congénitas.

Creatinfosfoquinasa: enzima expresada por varios tejidos y tipos celulares, cataliza la producción de fosfocreatina a través de la fosforilación de una molécula de creatina, consumiendo una molécula de ATP en el proceso. La creatina quinasa (CK) es una enzima dimérica compuesta por dos tipos de subunidades monoméricas, M (muscular) y B (cerebral) que se combinan para formar tres isoenzimas.

Diabetes Mellitus: conjunto de trastornos metabólicos, que afecta a diferentes órganos y tejidos, dura toda la vida y se caracteriza por un aumento de los niveles de glucosa en la sangre.

Dislipidemia: condición patológica cuyo elemento común es la alteración del metabolismo de los lípidos, con su consecuente alteración en la concentración de lípidos y lipoproteínas en la sangre.

Edad: tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.

Enfermedad coronaria: enfermedad cardíaca que provoca un suministro inadecuado de sangre al músculo cardíaco, una afección potencialmente

perjudicial. La enfermedad coronaria también se conoce como cardiopatía coronaria

Factor de Riesgo: toda circunstancia o situación que aumenta las probabilidades de una persona de contraer una enfermedad o cualquier otro problema de salud.

Género: categoría taxonómica inmediatamente superior a la especie e inferior a la familia.

Hiperglucemia: cantidad excesiva de glucosa en sangre.

Hipertensión Arterial: enfermedad crónica caracterizada por un incremento continuo de las cifras de la presión sanguínea en las arterias. De acuerdo con consensos internacionales, es una presión sistólica sostenida por encima de 139 milímetros de mercurio o una presión diastólica sostenida mayor de 89 milímetros de mercurio.

Infarto del Miocardio: Necrosis del musculo cardiaco que resulta por la obstrucción al flujo a través de las arterias coronarias; esta obstrucción, en la mayoría de los casos resulta de un evento trombótico agudo sobre una placa arterioesclerótica previa.

Insuficiencia Cardiaca: Incapacidad del corazón para mantener un adecuado volumen latido y gasto cardiaco.

Interleucina-6: glicoproteína segregada por los macrófagos, células T, células endoteliales y fibroblastos. Es una citosina con actividad antiinflamatoria y proinflamatoria.

Obesidad: enfermedad crónica de origen multifactorial prevenible que se caracteriza por acumulación excesiva de grasa o hipertrofia general del tejido adiposo en el cuerpo.

Prevalencia: número total de los individuos que presentan un atributo o enfermedad en un momento o durante un periodo dividido por la población en ese punto en el tiempo o en la mitad del periodo.

Proteína C Reactiva: PCR o CPR por sus siglas en inglés, es una proteína plasmática, que aumenta sus niveles en caso de inflamación, por lo que es miembro de los reactivos de fase aguda. Se une a la fosfocolina para activar el complemento.

Sedentarismo: Es la falta de actividad física, entendiendo como tal cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos que da como resultado un gasto calórico para lo cual debe tener una duración mínima de 30 minutos y una frecuencia mínima de tres días a la semana.

Síndrome Metabólico: conjunción de varias enfermedades o factores de riesgo en un mismo individuo que aumentan su probabilidad de padecer una enfermedad cardiovascular o diabetes mellitus. Requiere la presencia de diabetes mellitus, tolerancia anormal a la glucosa, glucemia de ayuno anormal o resistencia a la insulina más la presencia de 2 criterios como presión arterial $\geq 140/90$ mmHg, dislipidemia, obesidad central y microalbuminuria.

Sobrepeso: es el aumento del peso corporal por encima de un patrón dado en relación con la talla.

Tabaquismo: es la adicción al tabaco, provocada principalmente por uno de sus componentes muy activos, la nicotina; la acción de dicha sustancia acaba condicionando el abuso de su consumo

Triglicérido: es un acilglicerol, tipo de lípido, formado por una molécula de glicerol, que tiene esterificados sus tres grupos hidroxílicos por tres ácidos grasos, ya sean saturados o insaturados.

Troponina: es una proteína globular de gran peso molecular presente en el músculo estriado y en el músculo cardíaco. Cada una de sus tres subunidades es de estructura terciaria prácticamente globular y reciben un nombre específico, que está directamente relacionado con la característica funcional que llevan a cabo. Así, la proteína está constituida por las troponinas T, I y C de pesos moleculares aproximados y respectivamente de 37, 23 y 18 kilodaltons.

RELACION DE TABLAS Y GRÁFICAS

Tabla		Página
1	Estratificación de Braunwald para riesgo de angina inestable	16

Gráfica		Página
1	Frecuencia y porcentaje de genero	30
2	Frecuencia y porcentaje por grupos de edad	30
3	Frecuencia y porcentaje de estratificación de riesgo de angina inestable	31
4	Frecuencia y porcentaje de valores de BNP	31
5	Asociación de niveles de BNP y estratificación de riesgo de angina inestable	32

ABREVIATURAS

AI: Angina Inestable

ANP: Péptido Auricular Natriurético

BNP: Péptido Cerebral Natriurético

CK-MB: Creatininkinasa fracción MB

CNP: Péptido Derivado de las Células Endoteliales Natriurético

ECG: Electrocardiograma

FEVI: Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo

GMPc: Guanidilmonofosfato cíclico

IAM: Infarto Agudo de Miocardio

IAMCESST: Infarto Agudo de Miocardio con Elevación del Segmento ST

IAMSSEST: Infarto Agudo de Miocardio con Elevación del Segmento ST

IC: Insuficiencia Cardíaca

IECA: Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina

IL-6: Interleucina 6

NT-proBNP: Extremo Amino Terminal de la Pro Hormona

PCR: Proteína C Reactiva

SICA: Síndrome Isquémico Coronario Agudo

SRAA: Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

TnI: Troponina I

TnT: Troponina T

RESUMEN

Objetivo General: Determinar las concentraciones en sangre de Péptido Natriurético Ventricular y asociarlas con la estratificación de riesgo en pacientes con Angina Inestable.

Material y Métodos: Estudio analítico, observacional, transversal que se realizó en pacientes que acudieron al servicio de urgencias e ingresaron a la unidad de cuidados coronarios del Hospital Ángeles Clínica Londres con el diagnóstico de Angina Inestable se recabaron variables demográficas y niveles de BNP así como estratificación de riesgo en 75 pacientes mayores de 18 años de ambos sexos. Se realizó un análisis descriptivo de frecuencia simple y porcentajes; así como pruebas de significancia estadística (Chi cuadrado de Pearson).

Resultados: de los 75 casos estudiados 61% (n=46) correspondieron a hombres y 39% (n=29) a mujeres, la edad promedio fue de 68.9 años con una DS +/- 11.7. Se utilizó la clasificación de Braunwald para la estratificación de riesgo de angina inestable encontrándose que el 28% (n=21) correspondió a riesgo bajo, 39% (n=29) a riesgo intermedio y 33% (n=25) a riesgo alto. Se formaron grupos de BNP de acuerdo a Triage Profiler S.O.B. observando que el 52%(n=39) correspondió al grupo de 0-40 pg/ml, el 20% (n=15) al grupo de 40-80 pg/ml y el 28% (n=21) a >80 pg/ml. Se relacionó el valor de BNP y la estratificación de riesgo de angina inestable de acuerdo al test de Chi cuadrada obteniéndose una p=0.63.

Conclusión: No se encontró relación de los valores de BNP con la estratificación de riesgo de la angina inestable cuando se determinaron en la fase aguda del síndrome isquémico coronario agudo.

SUMMARY

General Objective: To determine blood concentrations of Ventricular Natriuretic Peptide and associate with risk stratification in patients with unstable angina.

Material and Methods: analytical, observational, cross-sectional study was performed in patients presenting to the emergency room and admitted to the coronary care unit of Hospital Angeles Clinica Londres with the diagnosis of Unstable Angina demographic variables and BNP levels were collected and risk stratification in 75 patients over 18 years of both sexes. Simple descriptive analysis was performed frequency and percentages; and tests of statistical significance (Pearson Chi Square).

Results: Of the 75 cases studied, 61% (n = 46) were men and 39% (n = 29) women, the average age was 68.9 years with a DS + / - 11.7. Braunwald classification for risk stratification of unstable angina was found that 28% (n = 21) corresponded to low risk, 39% (n = 29) at intermediate risk and 33% (n = 25) was used to high risk. BNP groups were formed according to Triage Profiler SOB observed that 52% (n = 39) corresponded to the group of 0-40 pg / ml, 20% (n = 15) to the group of 40-80 pg / ml and 28% (n = 21) to > 80 pg / ml. The value of BNP and risk stratification of unstable angina according to Chi square test was related being obtained $p = 0.63$.

Conclusion: No found relationship of BNP with risk stratification of unstable angina when measured in the acute phase of acute coronary ischemic syndrome.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome Isquémico Coronario Agudo (SICA) se refiere a un conjunto de signos y síntomas producidos por isquemia miocárdica aguda, incluye Angina Inestable (AI), Infarto Agudo de Miocardio con elevación del segmento ST (IAMCESST) e Infarto Agudo de Miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSESST). Cada una de estas patologías tiene como origen fisiopatológico la inestabilidad y ruptura de una placa aterosclerótica vulnerable. La angina inestable y el IAMSESST se diferencian una de otra primeramente por su severidad, dado que si la isquemia se prolonga lo suficiente causará daño estructural miocárdico y liberación de marcadores de lesión miocárdica. Cerca de 8 millones de pacientes con dolor precordial son evaluados cada año en las salas de urgencias en los Estados Unidos. Aproximadamente, el 50% de estos individuos serán internados para evaluación y tratamiento. El 25 a 30% reunirá los criterios diagnósticos de un SICA¹⁻².

El péptido cerebral natriurético (BNP) por sus siglas en inglés, es una neurohormona cardiaca que se segrega en los ventrículos, aunque también se segrega un poco en el tejido auricular. En condiciones fisiopatológicas, como la sobrecarga de presión o volumen crónicas, los cardiocitos de los ventrículos re expresan genes que se expresaban en la vida fetal en los ventrículos.

El gen que expresa el BNP aumenta rápidamente en respuesta a dichos estímulos. Se mide utilizando el aminoácido terminal (N-terminal), y los ensayos generalmente miden ambos: el BNP intacto y N-terminal. En 1998 fue aislado en el cerebro porcino el segundo componente de la familia conocido como péptido natriurético cerebral, que constituye el de mayor relevancia clínica.

Consta de 32 aminoácidos, es segregado tanto por los miocitos auriculares como ventriculares aunque procede fundamentalmente de los ventrículos, en respuesta al aumento de la presión y/o volumen ventricular por mecanismos que no están

claramente definidos. Es almacenado en la forma de pro-BNP y se divide en dos moléculas en el momento de su excreción: la porción N-terminal inactiva (NT-proBNP) y el BNP activo, las cuales son medibles fácilmente con radioinmunoanálisis y con técnicas ultrarrápidas¹. Así, surge el estudio del Péptido Cerebral Natriurético (BNP) y el extremo amino terminal de la pro hormona (NT-proBNP) como elementos complementarios al uso de los clásicos marcadores bioquímicos que aportan información pronóstica en la estratificación de riesgo de los SICA.

El uso de las características clínicas del paciente, los hallazgos electrocardiográficos, los niveles de los marcadores séricos tradicionales de necrosis miocárdica como la isoenzima MB de la creatinquinasa (CK-MB) y las troponinas, han aportado información valiosa en el diagnóstico inicial y en la estratificación del riesgo³. Otros marcadores representativos de actividad inflamatoria como la Proteína C Reactiva (PCR) también son utilizados.

En este escenario, los importantes avances en las técnicas de revascularización, como la angioplastia con Stent han ido de la mano del desarrollo farmacológico. Un abordaje típico para los SICA podrían incluir las siguientes opciones terapéuticas: aspirina, beta bloqueadores, nitratos, heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, angioplastia con Stent, Clopidogrel, agentes trombolíticos, estatinas e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs).

Sin embargo, uno de los más importantes desafíos es identificar que subgrupo de pacientes tienen mayor riesgo de eventos, con el objetivo de implementar las estrategias terapéuticas más agresivas en ellos, ya sean farmacológicas, intervencionistas o ambas. En contraparte, los pacientes de bajo riesgo pueden requerir un tratamiento conservador con una tasa baja de complicaciones y efectos adversos³.

Hay tres tipos de péptidos natriuréticos: el péptido natriurético auricular o ANP (identificado por primera vez en 1981), el péptido natriurético cerebral o BNP (aislado en cerebros porcinos en 1988) y el más recientemente descrito CNP, derivado de las células endoteliales y expresado en el sistema nervioso central y riñón. Todos comparten un anillo común de 17 aminoácidos⁴.

La liberación de péptidos natriuréticos a partir de las células cardíacas es provocada por una variedad de estímulos como la hipoxia, isquemia, ejercicio, tensión parietal aumentada, y dilatación auricular o ventricular, esta última ya sea provocada por isquemia transitoria (incluso silente, aturdimiento o hibernación miocárdica)⁴⁻⁵.

Existen tres tipos de receptores para los péptidos natriuréticos identificados en los mamíferos: A, B y C. El receptor A es el ligando de tanto el ANP como el BNP, y este unido a una cascada de segmentos mensajeros dependiendo del GMP cíclico. La gran mayoría de los efectos cardiovasculares y renales de los péptidos natriuréticos se realizan a través de este receptor. El receptor B es el ligando natural para el CNP y predomina en el cerebro. El receptor C está envuelto en la depuración de los péptidos natriuréticos. Una vez que se unen a este receptor, son internalizados y degradados enzimáticamente, luego de lo cual el receptor vuelve a la superficie celular. Los péptidos natriuréticos circulantes también son inactivados por el clivaje de su estructura anillada común por endopeptidasas neutras presentes dentro de las células tubulares renales y vasculares⁶.

El BNP es sintetizado y liberado predominantemente por el miocardio ventricular en respuesta al estiramiento del miocito⁵. El BNP es producido como una pro hormona que es clivada a BNP y a su fragmento amino-terminal, el NT-proBNP (de 76 aminoácidos). Salvo el ANP, cuyo mayor sitio de acumulación incluyen las aurículas y los ventrículos, la mayor fuente de BNP es el miocardio ventricular. Esto sugeriría que el BNP puede ser más sensible y específico como marcador de alteraciones ventriculares en comparación con otros péptidos natriureticos⁷.

El BNP parece tener propiedades fisiológicas benéficas como vasodilatación balanceada, natriuresis, e inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) como del sistema nervioso simpático. Junto con el ANP, el BNP reduce las resistencias periféricas, la precarga, aumenta la capacitancia venosa y promueve la natriuresis. Reduce el tono simpático en la vasculatura periférica a través de la supresión de catecolaminas de las terminales nerviosas autónomas de los barorreceptores. Así mismo, disminuye el umbral de activación de los aferentes vágales, suprimiendo así la taquicardia y vasoconstricción que acompañaría a la reducción de la precarga y asegurando una reducción sostenida de la presión arterial. A nivel renal, estimula la dilatación de las arterias renales aferentes y la constricción de las eferentes, conduciendo a un incremento de la presión de filtración glomerular. Simultáneamente, inhibe el transporte de agua y sodio dependiente de la angiotensina II en el túbulo contorneado proximal. En el túbulo distal, antagoniza la acción de la vasopresina en cuanto al transporte de agua y bloquea la absorción de sodio medular⁴.

En contraste con los diuréticos de asa y muchos vasodilatadores, los péptidos natriuréticos causan inhibición en lugar de estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona⁶. Con miras a utilizar estas propiedades con fines terapéuticos, se ha desarrollado un péptido humano recombinante (Nesiritide) para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca descompensada y compuestos que inhiben las endopeptidasas neutras como el Candoxatrilat^{4,8}.

Tanto el BNP como el NT-proBNP han aportado información diagnóstica y correlación con el estatus funcional en pacientes con insuficiencia cardiaca⁹. La vida media del NT-proBNP es de 120 minutos, lo que sugiere que cambios significativos en la hemodinámica podrían ser reflejados a través de esta hormona cada 12 horas. La vida media del BNP, por su parte es de 22 minutos, pudiendo determinar cambios en la presión de enclavamiento cada 2 horas^{6,10}.

La liberación de ANP, BNP y NT-proBNP se incrementa marcadamente en pacientes con insuficiencia cardiaca, sea debida a disfunción sistólica o diastólica^{10,11}. Los niveles de péptidos natriuréticos tienen significado pronóstico en insuficiencia cardiaca, incluso en pacientes asintomáticos. Pueden predecir la respuesta al tratamiento, la probabilidad de re internación y hasta pueden ser usados para titular el tratamiento farmacológico con IECAs y diureticos¹² y como alternativa al monitoreo invasivo^{8,13}. No solo en estados patológicos se ha observado una elevación del BNP; también, se ha descrito su aumento en ancianos y mujeres⁶.

El NT-proBNP no es clivado por endopeptidasas neutras y podría ser más dependiente de la depuración a través de receptores, localizados en el riñón principalmente. De este modo, el NT-proBNP podría ser potencialmente menos útil en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo según un subestudio del GUSTO IV, para cada cuartil de depuración de creatinina la mortalidad se incrementa a medida que se re incrementaban los valores de NT-proBNP¹⁴.

ANTECEDENTES

Después de la descripción inicial de la elevación del BNP en pacientes con insuficiencia cardiaca, varias investigaciones se enfocaron en las implicaciones clínicas de la activación neurohormonal después del IAM.

Los primeros estudios sobre BNP en síndromes coronarios agudos fueron ensayos de grupos de casos control con menos de 200 pacientes, acotados principalmente en IAM con desnivel positivo del segmento ST, los que probablemente tendrían mayor oportunidad de desarrollar algún grado de disfunción ventricular izquierda¹⁵. Estos y otros pequeños estudios de cohorte sugerían que tanto el BNP como el NT-proBNP, aunque no el ANP, se elevan en pacientes con AI que en pacientes con angina crónica estable^{16, 17}.

El primer estudio en demostrar información pronóstica en el post IAM es con apenas 75 pacientes sin historia de IC al momento del ingreso. Durante un seguimiento de 2 años, demostró que el BNP era el mejor predictor de muerte y desarrollo de IC, y los autores argumentan también que la medición de BNP podría ser útil para seleccionar aquellos pacientes que más se beneficien del uso de IECAs¹⁸.

En el IAM, la concentración de BNP en un principio aumenta rápidamente, con un pico en las primeras 24 horas después del SICA y tiende a estabilizarse¹⁹. Si el IAM es de mayor tamaño, tienen un segundo pico aproximadamente 5 días después, reflejando probablemente el proceso de remodelado^{15, 20}. Además se ha demostrado que en pacientes con enfermedad arteria coronaria crónica sin disfunción del ventrículo izquierdo presentan niveles elevados de BNP y NT-proBNP²¹.

Hirayama et al demuestra en un estudio de 202 pacientes, que el BNP, medido al mes de un IAM de localización anterior, podría ser usado para predecir dilatación

ventricular a 6 meses²². Si el BNP es medido entre el 1ro y 7mo día post IAM, es capaz de predecir disfunción ventricular, IC y muerte⁸.

Richards y colaboradores reportan una asociación de niveles del NT-proBNP medido hasta los 4 días, pronóstico de muerte e IC posterior a un IAM a dos años²³.

La aplicación pronóstica del BNP se ha extendido a pacientes con AI e IAM sin supradesnivel del segmento ST. Omland y colaboradores encontraron que los niveles de NT-proBNP en 53 pacientes tomados del TIMI 11b eran mayores entre los pacientes con SICA sin supradesnivel del segmento ST que fallecían en comparación con los que sobrevivían. La relación era significativa después de ajustar ciertas variables como IAM previo, elevación de Troponina I (TnI), infradesnivel del segmento ST y presencia de IC clínicamente evidenciada al ingreso. Pero no se observó diferencia en los niveles de NT-proBNP entre aquellos con y sin IAM recurrente¹⁶.

Este estudio fue el primero en desafiar la visión tradicional de que debía de existir una reducción sustancial e irreversible en la función sistólica del ventrículo izquierdo para producir incrementos en los niveles de péptidos natriuréticos de suficiente magnitud para brindar información pronóstica¹⁶.

Este pequeño estudio fue seguido por un sub estudio del OPUS-TIMI 16²⁴, con 2525 pacientes, en el cual el BNP era medido 40 horas después del inicio de los síntomas. La tasa de muerte e IC a los 30 días y 10 meses se incrementaba a medida que los niveles de BNP aumentaban. La asociación se mantuvo para todo el espectro de los SICA, incluyendo pacientes con IAM con supradesnivel del segmento ST (22.4%), AI (44.9%) y aquellos con y sin aumento de TnI, con y sin evidencia clínica de IC. Estos hallazgos sugieren que la activación del sistema neurohormonal puede ser una característica común entre los pacientes con SICA de muy variado riesgo.

No encontró que el NT-proBNP predijera el riesgo de IAM a 30 días, como sí lo hicieron otros marcadores, entre ellos la depresión del segmento ST o la elevación de las troponinas; la explicación para este comportamiento podría ser que a diferencia de estos últimos indicadores que están relacionados con el accidente de placa y la trombosis, el BNP al ser una hormona reguladora estaría relacionado con la el aumento de la tensión parietal debida a isquemia o sobrecarga de volumen, y sus elevaciones señalarían una mayor tendencia a las arritmias ventriculares, ruptura de ventrículo izquierdo o insuficiencia cardiaca más que a infarto de miocardio.

Estos autores marcan un punto de corte de 80 pg/mL para determinar mayor probabilidad de muerte, infarto o IC, desviación del segmento ST, TnI y proteína C reactiva. Aun cuando los pacientes no tuvieron evidencia de necrosis miocitaria mínima (TnI negativa), la elevación del BNP señalaba peor pronóstico: la tasa de muerte a 10 meses se incrementaba desde menos de 1% para los pacientes en el tercio más bajo de nivel de BNP hasta >10% para el tercio más alto. Así mismo, a mayor nivel de BNP mayor número de arterias comprometidas y estenosis >50%; además, la probabilidad de tener pruebas de perfusión positivas. Por otro lado, no se encontró una relación consistente entre el nivel de BNP y tiempo desde el inicio de los síntomas, tampoco con aparición de eventos isquémicos recurrentes. Otro aspecto importante fue que la asociación entre BNP y el riesgo de muerte a largo plazo fue independiente de la presencia o ausencia de IC, falla renal, niveles plasmáticos de troponina I, cambios electrocardiográficos y otros predictores de muerte^{2, 24, 25}.

A diferencia de marcadores séricos tradicionales utilizados para predecir riesgo entre pacientes con SICA, el BNP podría tener un rol pronóstico en la respuesta a la isquemia. De esta manera, podría servir como un indicador tanto de la extensión o la severidad de la lesión miocárdica como del deterioro subyacente de la función ventricular izquierda^{8, 24}.

Jernberg y colaboradores publicaron un estudio en 775 pacientes que acudían a la sala de urgencias con dolor precordial y ECG sin supradesnivel del segmento ST en el cual los niveles de NT-proBNP medidos al ingreso se asociaron de forma estrecha con la mortalidad a largo plazo (40 meses), independiente de cambios en el ECG, niveles de Troponina y diagnóstico etiológico del dolor torácico (AI, IAM, causas cardíacas o no cardíacas). Una medición de NT-proBNP al ingreso identificó aquellos pacientes de bajo riesgo con una probabilidad de muerte del 3% y un grupo de alto riesgo con una probabilidad acumulativa del 55%. En la mayoría de los pacientes el nivel de NT-proBNP se incrementa a las 6 horas del ingreso, y aumentando en pacientes con IAM. De cualquier manera, el cambio relativo del NT-proBNP no aportó ninguna información pronóstica. Aunque el NT-proBNP y el BNP están estrechamente correlacionados, el incremento absoluto y proporcional de los valores de NT-proBNP excede al del BNP en pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo. Esto podría indicar que el NT-proBNP es un marcador más sensible del deterioro de la función sistólica del ventrículo izquierdo. Este es el primer estudio en demostrar que una única medición de NT-proBNP al ingreso provee importante información pronóstica en una extensa población heterogénea de pacientes con síntomas sugestivos de SICA y un ECG sin supradesnivel del segmento ST³.

En 2002, Omland y colaboradores publicaron la mortalidad a largo plazo de 609 pacientes con SICA en quienes se midió NT-proBNP. A diferencia de otros ensayos clínicos, que fueron sub estudios de estudios multicéntricos, este se diseñó primordialmente como estudio prospectivo para evaluar indicadores de riesgo en SICA, y reportó la FEVI. Las muestras de sangre fueron extraídas en la fase subaguda del SICA y se midió la FEVI dentro de los 5 días del ingreso al hospital. La población estudiada estaba constituida por 204 pacientes con IAM con elevación del ST, 202 con IAM sin elevación del ST y 185 con AI; el seguimiento se realizó por una media de 51 meses (rango 19-72) al cabo de los cuales 86 pacientes (14%) habían fallecido. Los niveles basales de NT-proBNP de los sobrevivientes fueron significativamente más bajos que los de los no

sobrevivientes (442 versus 1.306 pmol/L). El riesgo relativo (RR) no corregido de pacientes con niveles basales de NT-proBNP mayores que la media de 545 pmol/L, comparado con el de quienes tenían valores por debajo de la media fue de 4,7 (IC 95% 1,4-15,6) para el subgrupo de IAM con elevación del ST, de 5,6 (IC 95% 2,2-14,5) para los que tenían IAM sin elevación del ST y de 3.0 (IC 95% 1,4-7) para el subgrupo con AI. La FEVI media de los pacientes que tenían valores de NT-proBNP <545 pmol/L fue del 60% y la de los que tenían valores >545 pmol/L fue del 50% ($p < 0,0001$). La mortalidad de los pacientes sin signos clínicos de IC al ingreso o durante la hospitalización fue del 8.7% (44 de 501) al final del periodo de seguimiento. El RR no corregido para pacientes con niveles superiores a la media de NT-proBNP fue de 3,3 (IC 95% 1,7-6,3) comparado con aquellos con valores inferiores a la media. En el subgrupo con mediciones de la FEVI ($n=403$), el RR no corregido para valores supra medianos de NT-proBNP fue 3,7 (IC 95% 1,8-7,9). En un modelo multivariado corregido para la edad y la FEVI, el NT-proBNP aún permanecía asociado con mortalidad a largo plazo por todas las causas [RR 2,4 (IC 95% 1,1-5,4)]. Estos hallazgos permanecieron sin cambios a pesar de ajustarlos para los niveles de troponina T, en síntesis, este estudio demostró que el NT-proBNP es un poderoso indicador de mortalidad a largo plazo y que esta relación parece ser igualmente fuerte entre los pacientes con un SICA con y sin evidencia clínica de IC. Este estudio tiene la particularidad de que la mortalidad es mayor que la del subestudio OPUS-TIMI 16 probablemente debido a la mayor edad de los pacientes y alta proporción de pacientes con antecedentes de IC previa²⁶.

El nivel de BNP puede reflejar el tamaño o la severidad del daño isquémico, aun cuando no se produzca necrosis miocárdica⁸. Esta hipótesis es sustentada por varias observaciones. En primer lugar, el BNP está aumentado no solo en tejido infartado sino también en el no necrótico; y se ha descrito que la liberación del BNP puede ser secundario a la hipoxia²⁵. En segundo lugar, los niveles de BNP aumentan transitoriamente luego de una angioplastia no complicada, aun cuando no haya variación en las presiones de llenado²⁷. Finalmente, está descrito que el

BNP se incrementa rápido y de forma transitoria luego del ejercicio en pacientes con enfermedad coronaria estable, y la magnitud de este incremento es proporcional al tamaño del territorio isquémico, valorado por pruebas de perfusión miocárdica²⁸. En suma, estos hallazgos sugieren que la isquemia transitoria incrementa la tensión parietal e induce la síntesis y liberación de péptidos natriuréticos de forma proporcional al grado de isquemia provocada. La rapidez en el aumento de los niveles evidenciando post angioplastia o prueba de esfuerzo sugiere que debe existir una liberación de BNP previamente almacenado y no simplemente una síntesis de novo⁸.

Palazzuoli y colaboradores en su estudio de 208 pacientes con angina inestable, angina estable e infarto sin elevación del segmento ST mostraron que los niveles plasmáticos elevados de BNP son estrictamente relacionados con el nivel de enfermedad coronaria, demostrando que un incremento progresivo en los niveles de BNP y NT-proBNP obtenidos después de la fase aguda en pacientes con síndrome coronario agudo se encuentra en estrecha relación con la extensión de la enfermedad arterial coronaria²⁹.

En pacientes con SICA, tanto el BNP como el NT-proBNP claramente agregan importante información pronóstica³⁰. Dado que los niveles de BNP están asociados no solo a disfunción ventricular, sino también a extensión de la enfermedad coronaria²⁹, podría presumirse que los pacientes con SICA sin supradesnivel del segmento ST y elevados niveles de BNP podrían beneficiarse con una estrategia terapéutica invasiva precoz, como ha sido demostrado a través de la TnT y la Tnl.

Un sub estudio del TACTICC-TIMI 18³¹, no avalo esta hipótesis: no hubo diferencia a partir de una estrategia invasiva temprana entre 1676 pacientes con y sin elevación del BNP. Estos resultados son avalados por el estudio realizado por Molina et al. donde se estudiaron 100 pacientes en el año 2007, de todas formas, se determinó que los pacientes con niveles basales mayores de 80 pg/mL tuvieron

mayor riesgo de muerte a 30 días³², manteniéndose esta observación desde el 7mo día hasta los 6 meses de seguimiento. La capacidad predictora de mortalidad fue independiente de otras variables clínicas como la edad, sexo, diabetes mellitus, infradesnivel del segmento ST, historia o presencia al momento del ingreso de insuficiencia cardiaca y Tnl basal^{8, 31}.

Jernberg y colaboradores reportaron en un sub estudio del FRISC II, la asociación de los niveles de NT-proBNP (disponible en 2019 pacientes) y la mortalidad a 2 años. Estos datos agregan información pronóstica a la obtenida a partir de los datos clínicos, electrocardiográficos y de marcadores de necrosis miocitaria e inflamación. El NT-proBNP no se asoció a mayor riesgo de IAM en ningún grupo. Los autores evaluaron también la interleucina 6 (IL-6) como marcador de inflamación. Así como el NT-proBNP, observaron algún beneficio en cuanto mortalidad con la estrategia terapéutica invasiva del 5.7% (RR 0.42- IC 95%: 0.22-0.78) con IL-6 mayor o igual a 5 ng/L, la mortalidad fue más elevada, pero con una reducción del 7.3% con la rama invasiva (RR 0.46-IC 95%: 0.21-1.00). En resumen, solo aquellos pacientes con una respuesta inflamatoria obtienen beneficio a partir de una estrategia invasiva.

A partir de estos hallazgos, los autores sugieren que pacientes con elevación del NT-proBNP y una respuesta inflamatoria, tienen una condición reversible que es mejorada por la revascularización. Por otro lado, aquellos con altos niveles de NT-proBNP pero sin respuesta inflamatoria, pueden tener disfunción miocárdica irreversible que no se afectara por la intervención, atribuyendo esto a que pacientes con NT-proBNP y niveles de IL-6 aumentados pueden tener áreas de miocardio hibernante o aturdido que podrían ser revertidas con la revascularización^{13, 31, 33, 34}.

Morrow³² atribuye esta diferencia a la capacidad predictiva relativa de las troponinas y del BNP: este último se asocia fuertemente con muerte e insuficiencia cardiaca mientras que las troponinas son predictores de muerte y eventos

isquémicos recurrentes. Por otro lado, la elevación de BNP se asocia a muerte súbita en pacientes con insuficiencia cardíaca¹⁰.

La liberación de péptidos natriuréticos a partir de los miocitos en respuesta al aumento de la tensión parietal debido a isquemia o sobrecarga de volumen puede indicar una tendencia a desarrollar más arritmias ventriculares o insuficiencia cardíaca terminal que eventos isquémicos recurrentes³².

El momento óptimo para la medición del BNP aun no es claro, aunque los estudios realizados hasta la fecha revelan que la relación entre BNP y mortalidad parece ser relativamente independiente del tiempo en que se mide su concentración sanguínea. En el sub estudio del GUSTO IV, la mortalidad se incrementó exponencialmente a través del espectro entero de niveles de NT-proBNP, dosado en promedio a las 9.5 horas del inicio de los síntomas. Los autores demuestran que el NT-proBNP predice mortalidad a un año tanto si las muestras son obtenidas dentro de las 5 horas como luego de las 16.6 horas después de inicio de síntomas^{13, 14}.

Sabatine y colaboradores³⁰, han demostrado que es posible utilizar la combinación de tres marcadores (BNP, PCR y Troponinas) asignando 1 punto por cada marcador elevado, con el fin de mejorar la estratificación de riesgo. Dado que cada uno de estos marcadores refleja un eje único en la fisiopatología de los SICA, no sería sorprendente entonces, que sea necesaria una evaluación simultánea de los tres marcadores para brindar una información pronóstica independiente y complementaria^{9, 33, 35}.

Clasificar y estratificar el riesgo de complicaciones, muerte súbita y severidad isquémica, debe seguirse en todo enfermo con dolor torácico que se tenga la posible orientación clínica de isquemia aguda ocasionada por este tipo de cardiopatía. Se deben establecer las categorías de riesgo: alto, intermedio y bajo al momento de su presentación [Recomendación clase I, nivel de evidencia C].

Con el cuidadoso análisis de la historia clínica, con el examen físico, con el ECG de doce derivaciones y el círculo torácico y con los marcadores biológicos cardiacos [Recomendación clase I, nivel de evidencia B] es posible estimar el riesgo de posibles eventos isquémicos no fatales y el de muerte hoy día. Los primeros incluyen: infarto o reinfarto, recurrencia de angina, angina incapacitante que requiere de hospitalización, la necesidad de angiografía coronaria y de revascularización urgente³⁷. Existen varias clasificaciones que tienen como objetivo la descripción y categorización del riesgo en la angina inestable, algunas de estas, orientan al médico clínico en la toma de decisiones para el manejo ideal dependiendo de la severidad de presentación, como se ilustra en las siguientes tabla³⁸.

Tabla 1: Estratificación de Braunwald para riesgo para angina inestable

ANGINA DE RIESGO ALTO Al menos una de las siguientes situaciones:	ANGINA DE RIESGO INTERMEDIO Sin características de riesgo alto; una de las siguientes situaciones:	ANGINA DE RIESGO BAJO Sin características de riesgo alto o intermedio; una de las siguientes situaciones:
<p>Dolor prolongado continuo que no se alivia con el reposo (>20minutos).</p> <p>Angina con tercer ruido o estertores.</p> <p>Edema pulmonar cuya causa más probable es la isquemia.</p> <p>Hipotensión con angina.</p> <p>Cambios dinámicos del segmento ST (>ó = 1mm) con angina de reposo</p>	<p>Angina prolongada (>20 minutos), pero ausente en el momento de la evaluación.</p> <p>Angina nocturna.</p> <p>Angina de reposo que dura > 2º minutos, aliviada con nitroglicerina.</p> <p>Angina de comienzo reciente de <2 semanas.</p> <p>Cambios dinámicos en la onda T con dolor.</p> <p>Ondas tipo Q patológicas.</p> <p>Depresión del segmento ST <1 mm en múltiples derivaciones regionales.</p>	<p>Angina: aumento de la frecuencia, gravedad o duración; sin episodios en reposo o prolongados.</p> <p>Menor umbral de actividad antes de la angina.</p> <p>Angina de comienzo reciente de > 2 semanas< 2 meses.</p> <p>ECG normal.</p>

JUSTIFICACIÓN

El conocer los valores de BNP inicial durante el episodio isquémico (angina inestable), e identificar un valor de referencia de forma objetiva que correlacione con la estratificación clínica de severidad en estos pacientes a su ingreso al servicio de urgencias, permitirá estratificar su nivel de riesgo de manera objetiva para los pacientes así como su ubicación final para continuar su manejo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los síndromes coronarios isquémicos agudos son causa de una gran mortalidad en nuestro país siendo la tercera causa de muerte estadísticamente identificada de acuerdo al Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (I.N.E.G.I.).

Los estudios que se han realizado sobre el BNP han reportado discrepancia en sus resultados objetivos en cuanto a la estratificación de riesgo de los pacientes con cardiopatía isquémica del tipo AI. Hasta este momento no se han determinado puntos de corte del péptido natriurético que se relacionan con la estratificación de riesgo de AI.

El grado de severidad y complicaciones que presentan estos pacientes es variada, por lo que algunos de ellos ameritarán manejo en unidades de cuidados coronarios, terapia intensiva, observación u hospitalización.

Por lo anterior nos planteamos la siguiente pregunta:

¿Cuáles son las concentraciones de péptido natriurético ventricular que se asocian con la estratificación de riesgo en pacientes con Angina Inestable?

OBJETIVO GENERAL:

Determinar las concentraciones en sangre de Péptido Natriurético Ventricular y asociarlas con la estratificación de riesgo en pacientes con Angina Inestable.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Medir las concentraciones en sangre del péptido natriurético de los pacientes con angina inestable.
- Identificar los puntos de corte del péptido que mejor se relacionan con los diferentes estratos de angina inestable.

HIPÓTESIS

Hipótesis de Trabajo:

El péptido natriurético ventricular está directamente asociado con la estratificación de riesgo en pacientes con angina inestable.

Hipótesis Alterna:

El péptido natriurético ventricular esta inversamente asociado con la estratificación de riesgo en pacientes con angina inestable.

Hipótesis Nula:

El péptido natriurético ventricular no está asociado con la estratificación de riesgo en pacientes con angina inestable.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de Estudio: Analítico, observacional, transversal.

Periodo de Estudio: Del 01 de mayo de 2013 hasta el 30 de mayo del 2014.

Unidad de Estudio: Pacientes y expedientes.

Población de Estudio: Pacientes que acudieron al servicio de urgencias e ingresaron a la unidad de cuidados coronarios del Hospital Ángeles Clínica Londres con el diagnóstico de Angina Inestable establecido por el médico cardiólogo en base en criterios clínicos, electrocardiográficos y enzimáticos, que reunieron los criterios de selección.

Tamaño de la Muestra: Se obtuvo una muestra no probabilística, que incluyó 71 pacientes con diagnóstico de angina inestable.

Previo consentimiento informado, se aplicó al paciente una cedula de recolección validada por contenido posterior a evento agudo y algunos datos fueron obtenidos del expediente clínico como niveles de BNP. Se realizó un análisis descriptivo de frecuencia simples y porcentajes; así como pruebas de significancia estadística (Chi cuadrado de Pearson) con el programa SPSS 19 para Windows y Epi Info 7.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

1. Pacientes con cuadro clínico de SICA del tipo AI
2. Pacientes mayores de 18 años.
3. Sexo masculino y femenino.
4. Que acepten participar en el estudio firmando carta de consentimiento informado.

Criterios de exclusión

1. Infarto del miocardio en evolución

Criterios de no inclusión

1. Insuficiencia Renal Crónica
2. Insuficiencia Cardíaca previa conocida
3. Rechazo a participar en el estudio.
4. Pacientes trasladados a su hospital general de zona.
5. Pacientes en quienes no se les pudo realizar medición del BNP.
6. Pacientes sin expediente clínico completo
7. Muerte

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

Variables independientes

Péptido Natriurético Tipo B:

Definición conceptual.- Neurohormona que se segrega en los ventrículos, aunque también se segrega un poco en el tejido auricular, como respuesta a la dilatación volumétrica y a la sobrecarga de presión.

Definición operacional.- Se determina mediante la medición en suero a través de un aparato.

Tipo de variable.- Numérica

Escala de medición.- De razón

Codificación.- pg/MI

Angina Inestable:

Definición conceptual.- Dolor, opresión, disnea, diaforesis o malestar, generalmente torácico, atribuible a isquemia miocárdica transitoria³³.

Definición operacional.- Presencia de dolor torácico compatible con AI.

Tipo de variable.- Nominal

Escala de medición.- Nominal dicotómica

Codificación.- (SI), (NO)

Variables dependientes

Estratificación de riesgo de Angina Inestable:

Definición conceptual.- Es el grado de riesgo de tener infarto fatal o no fatal en los pacientes con AI³³.

Definición operacional.- El grado de riesgo se obtendrá al identificar los criterios clínicos y electrocardiográficos establecidos para los diferentes estratos de riesgo (Anexo 3).

Tipo de variable.- Ordinal

Escala de Medición.- Ordinal

Codificación.- Riesgo bajo, Riesgo intermedio, Riesgo alto.

Variables de confusión

Muerte

Definición conceptual.- Culminación de la vida de un organismo vivo³⁸.

Definición operacional.- Se determinará por la ausencia de signos vitales.

Tipo de variable.- Nominal

Escala de medición.- Nominal dicotómica

Codificación.- (Vivo), (Muerto)

Infarto del miocardio:

Definición conceptual.- Necrosis del músculo cardíaco que resulta por la obstrucción al flujo a través de las arterias coronarias; esta obstrucción, en la mayoría de los casos resulta de un evento trombótico agudo sobre una placa arterioesclerótica previa³³.

Definición operacional.- Se determinará por la presencia de dolor torácico opresivo, retro esternal, intenso, de duración de más de 20 minutos, con irradiación a cuello y brazo izquierdo o dorso, acompañado de sintomatología neurovegetativa, cambios electrocardiográficos y elevación de enzimas cardíacas³³.

Tipo de variable.- Nominal

Escala de medición.- Nominal

Codificación.- (Presente), (Ausente)

Insuficiencia cardíaca:

Definición conceptual: Incapacidad del corazón para mantener un adecuado volumen latido y gasto cardíaco

Definición operacional: Paciente que cuente con el diagnóstico confirmado previamente de IC y que este asentado en el expediente clínico.

Tipo de variable.- Nominal

Escala de medición.- Nominal dicotómica

Codificación.- (SI), (NO)

Insuficiencia renal crónica:

Definición conceptual.- Daño renal \geq 3 meses: anormalidad del riñón con o sin disminución de la velocidad de filtración glomerular (VFG) manifestado por: anormalidades anatómo-histológicas o marcadores de daño renal como anormalidades sanguíneas, urinarias o de imagen³⁹.

Tomando un valor indicador de falla renal: Depuración de creatinina menor de 15 mL/min más síntomas de uremia.

Definición operacional.- Se determinara de acuerdo a la fórmula de depuración de creatinina calculada Cockcroft Gault.

Depuración de Creatinina = $\frac{(140 - \text{edad})(\text{peso en kilogramos})}{72 \times \text{Creatinina sérica}}$ (0.85 mujer)

72x Creatinina sérica

Tipo de variable.- Continua

Escala de medición.- Nominal dicotómica

Codificación.- (SI), (NO)

Sexo:

Definición conceptual.- Distinción biológica que clasifica a las personas en hombres y mujeres³⁸.

Definición operacional.- Determinado por su fenotipo

Tipo de variable.- Nominal

Escala de Medición.- Nominal dicotómica

Unidad de medición.- 1) Hombre 2) Mujer

Edad

Definición Conceptual.- Es el tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento que ingresa al estudio.

Definición operacional.- Número de años al momento del estudio.

Tipo de variable.- Continua

Escala de medición.- De intervalo

Unidad de medición.- Años

Hipertensión arterial:

Definición conceptual.- Elevación de las cifras de Tensión arterial por arriba de sus valores normales, con o sin manifestaciones clínicas.

Definición operacional.- Se clasifica de acuerdo al “Séptimo Informe del Joint Nacional Comitee on Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial”. Anexo 5.

Tipo de variable.- Numérica

Escala de medición.- Nominal dicotómica

Codificación.- (SI), (NO)

Variables de control

Diabetes mellitus:

Definición conceptual.- Es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia resultante de defectos en la secreción y/o acción de la insulina que cumpla con los siguientes criterios:

- 1.- glucosa plasmática en ayuno más de 126 mg/dl en 2 ocasiones.
- 2.- prueba de tolerancia a la glucosa oral con valor a las 2 hrs mayor de 200 mg/dl.
- 3.- síntomas con una glucosa al azar más de 200 mg/dl.

Definición operacional.- Paciente que cuente con el diagnóstico confirmado previamente de diabetes mellitus y que este asentado en el expediente clínico.

Tipo de variable.- Nominal

Escala de medición.- Nominal dicotómica

Codificación.- (Si), (No).

Tabaquismo:

Definición conceptual: Intoxicación crónica secundaria por la inhalación y exhalación de humos producidos por la quema de tabaco³⁸.

Definición operacional.- Fumador activo consumiendo más de 1 cigarrillo al día en los últimos 6 meses.

Tipo de variable: Nominal

Escala de medición: Nominal dicotómica

Codificación: (Si), (No)

Obesidad

Definición conceptual: Se caracteriza por el exceso de grasa en el organismo y se presenta cuando el índice de masa corporal (IMC) en el adulto es mayor a 27 unidades ³⁸.

Definición operacional: Se cuantifica mediante el IMC (Kg/M²)

Tipo de variable: Ordinal

Escala de medición: Ordinal

Codificación: IMC 30-34.9 (Grado I), 35-39.9 (Grado II), > 40 (Grado III).

Sedentarismo

Definición conceptual: Es la falta de actividad física, entendiendo como tal “cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos que da como resultado un gasto calórico para lo cual debe tener una duración mínima de 30 minutos y una frecuencia mínima de tres días a la semana”³⁸.

Definición operacional: Persona que no realiza actividad física regular de duración mínima de 30 minutos tres días a la semana.

Escala de medición: Nominal dicotómica.

Codificación: (Si), (No)

Dislipidemia

Definición conceptual: Elevación de triglicéridos y colesterol por arriba de los valores normales.

Triglicéridos mayores de 200 mg/dL,

Colesterol mayor de 250 mg/dL.

Definición operacional: Paciente que cuente con el diagnóstico confirmado previamente de dislipidemia y que este asentado en el expediente clínico.

Tipo de variable: Numérica

Escala de medición: Nominal dicotómica.

Codificación: (SI), (NO)

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Una vez autorizado el estudio por el Comité Local de Enseñanza e Investigación y el Comité de Bioética, se realizó un estudio analítico, observacional, transversal, en pacientes que acudieron al servicio de urgencias e ingresaron a la unidad de cuidados coronarios del Hospital Ángeles Clínica Londres con el diagnóstico de Angina Inestable establecido por el médico cardiólogo en base en criterios clínicos, electrocardiográficos y enzimáticos, aplicando correctamente criterios de inclusión y exclusión, otorgándose al paciente o familiar más cercano toda la información acerca del objetivo del estudio de manera clara y precisa plasmado en la Carta de Consentimiento Informado.

Previo consentimiento informado, se aplicó al paciente una cedula de recolección validada por contenido posterior a evento agudo y algunos datos fueron obtenidos del expediente clínico como: edad, género y niveles séricos de BNP. Se realizó un análisis descriptivo de frecuencia simples y porcentajes; así como pruebas de significancia estadística (Chi cuadrado de Pearson, OR, IC) con el programa SPSS 19 para Windows y Epi Info 7.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo y comparativo de frecuencias simples y porcentajes; así como pruebas de significancia estadística (OR, IC, Chi cuadrado de Pearson).

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Esta investigación de acuerdo con el "Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud", en su Título 2º, Capítulo 1º, Artículo 17, Fracción I, se considera este estudio Tipo 1 como "investigación sin riesgo".

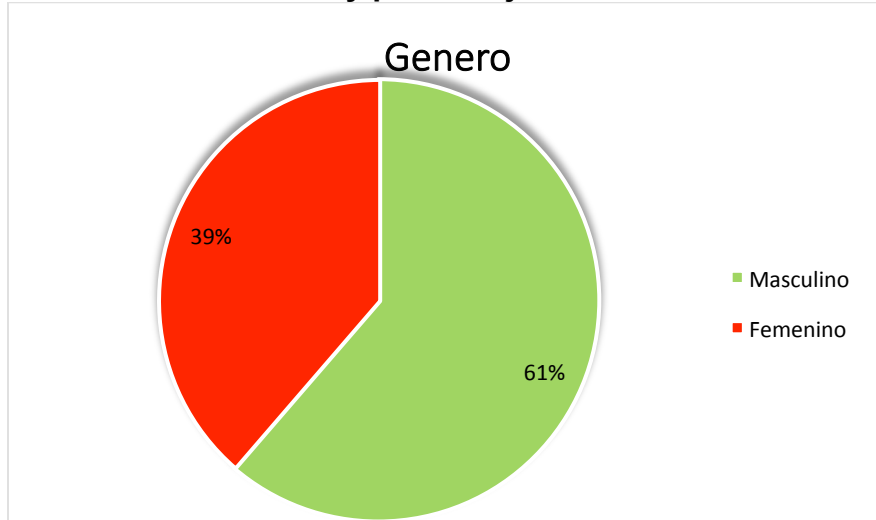
Para la realización de este estudio no se contravino la "Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial" que establece los principios éticos para las investigaciones médicas en los seres humanos, Asamblea General 52º, en Edimburgo, Escocia en el año 2000, y en base a lo establecido en la enmienda realizada en Tokio en 1975. Se apega a las normas establecidas en el Instructivo de Investigación Médica de la Clínica Londres contenidas en el Manual de Organización de la Dirección de Prestaciones Médicas y Coordinación de Investigación Médica de 1996. El presente estudio fue revisado y aprobado por el Comité Local de Investigación y Enseñanza y el Comité de Ética del Hospital Ángeles Clínica Londres

En cada caso se obtuvo una carta de consentimiento informado que contuvo los propósitos y objetivos de la investigación, los beneficios y posibles riesgos como las molestias e inconvenientes de la participación del paciente y sus familiares, así como también el derecho de retirarse en cualquier momento y por cualquier motivo de la investigación, sin detrimento en su atención médica. Los resultados de la investigación son confidenciales.

RESULTADOS

De los 75 casos analizados 46 correspondieron a hombres (61%) y 29 a mujeres (39%). (Gráfico 1)

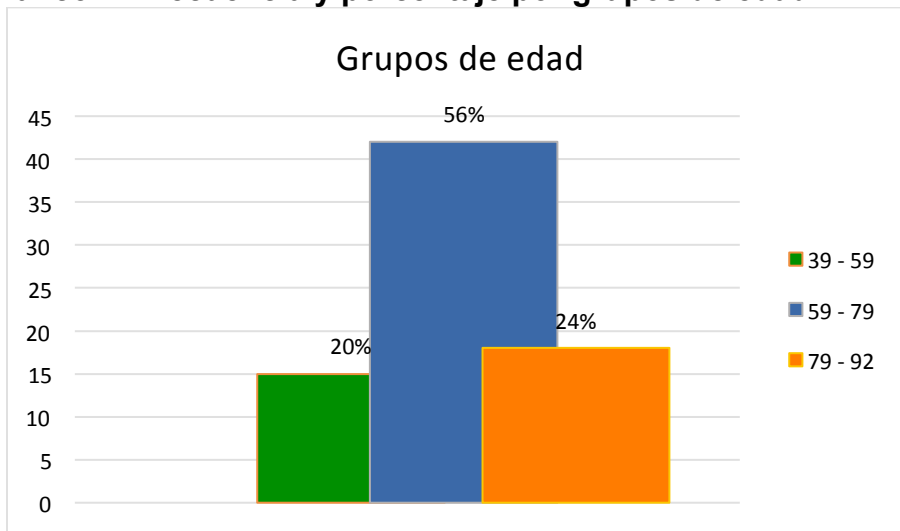
Gráfico 1: Frecuencia y porcentaje de Genero



FUENTE: Cedula de recolección

La edad promedio fue 68.9 años con una DS +/- 11.7, se formaron 3 grupos observándose que en el rango de los 39 a 59 años se situaron el 20% (n=15), en el rango de los 60 a los 79 años 56% (n=42) y de los 80 a 92 años el 24% (n=18). (Gráfico 2)

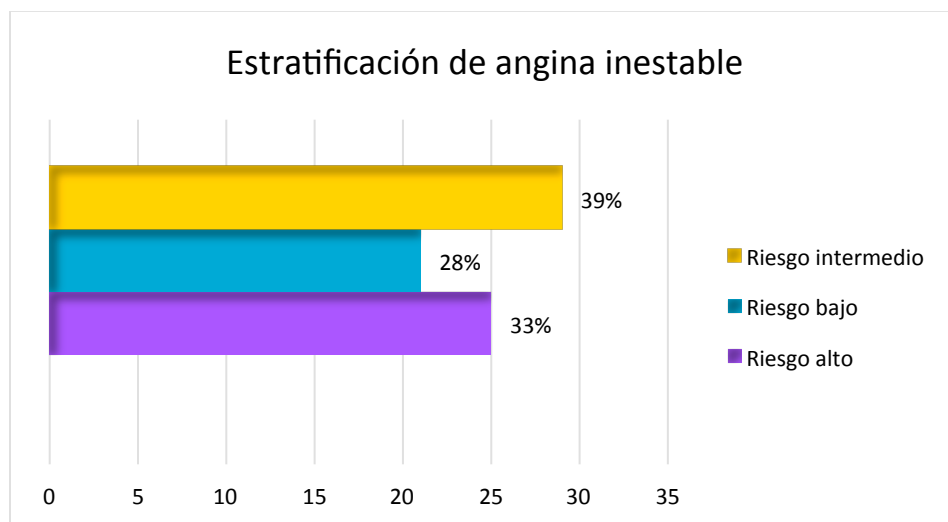
Gráfico 2: Frecuencia y porcentaje por grupos de edad



FUENTE: Cedula de recolección

De acuerdo a la estratificación de riesgo que se realizó en base a la clasificación de Braunwald se encontró que el 28% (n=21) corresponde a riesgo bajo, el 39% (n=29) a riesgo intermedio y el 33% (n=25) a riesgo alto. (Gráfico 3)

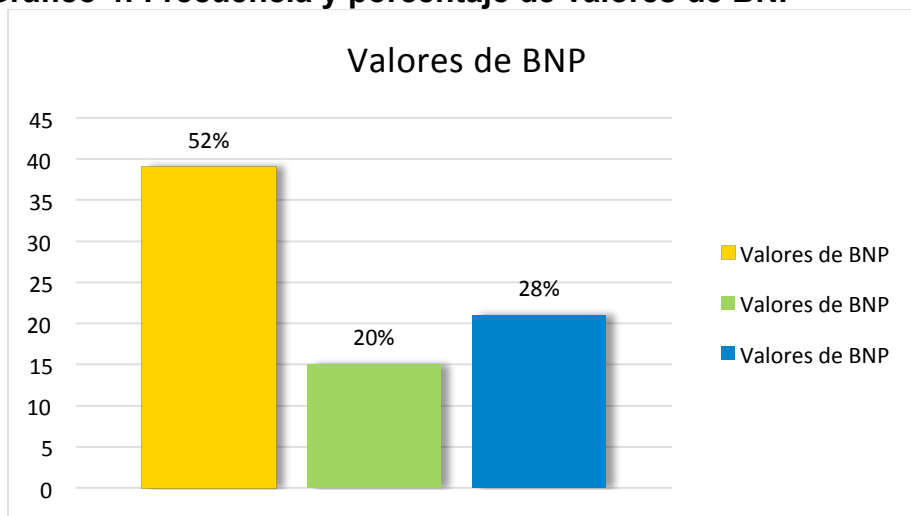
Gráfico 3: Frecuencia y porcentaje de estratificación de riesgo de angina inestable



FUENTE: Cedula de recolección

Se formaron grupos de BNP de acuerdo al Triage Profiler S.O.B. encontrándose que el 52% (n=39) se encontró en el grupo de 0-40 pg/ml, el 20% (n=15) en el grupo de 40-80 pg/ml y el 28% (n=21) en el grupo mayor de 80 pg/ml. (Gráfico 4)

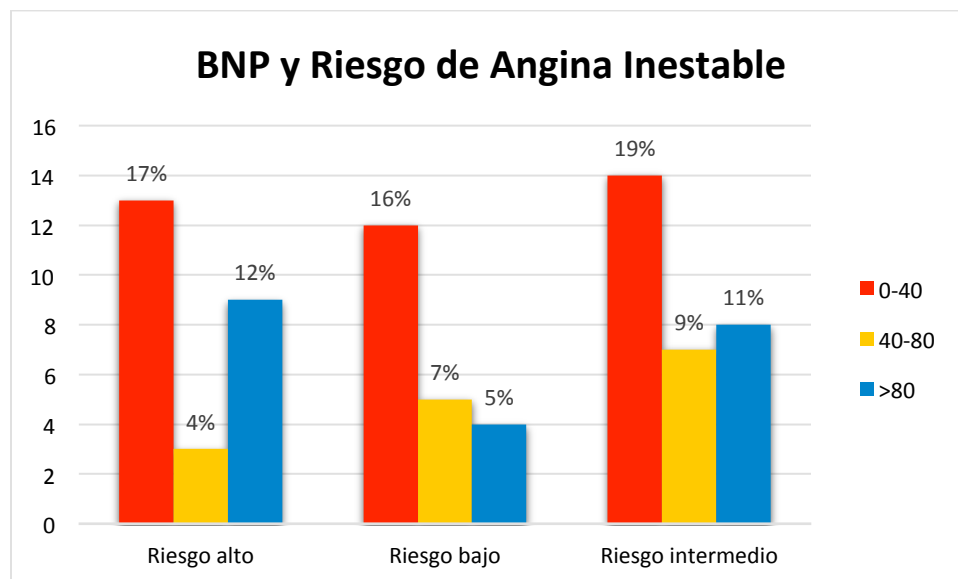
Gráfico 4: Frecuencia y porcentaje de valores de BNP



FUENTE: Cedula de recolección

Se relacionaron los niveles de BNP con la estratificación de Braunwald para riesgo de angina inestable encontrándose que el 28% (n=25) son de riesgo bajo de los cuales el 16% (n=12) se encontraron en el grupo de 0-40 pg/ml de BNP, el 7% (n=5) en el grupo de 40-80 pg/ml y el 5% (n=4) en el grupo mayor de 80 pg/ml. El 39% (n=29) son de riesgo intermedio, de los cuales el 19% (n=14) se encontraron en el grupo de 0-40 pg/ml de BNP, el 9% (n=7) en el grupo de 40-80 pg/ml y el 11% (n=8) en el grupo mayor de 80 pg/ml. El 33% (n=25) corresponden a riesgo alto de los cuales el 17% (n=13) se encontraron en el grupo de 0-40 pg/ml de BNP, el 4% (n=3) en el grupo de 40-80 pg/ml y el 12% (n=9) en el grupo mayor de 80 pg/ml. No se encontró relación entre el valor de BNP y la estratificación de riesgo de angina inestable ($p= 0.63$ de acuerdo al test de Chi cuadrada). (Gráfico 5)

Gráfico 5: Asociación del nivel de BNP con la estratificación del riesgo de angina inestable



FUENTE: Cedula de recolección

DISCUSIÓN

Los hallazgos obtenidos por De Lemus hacen referencia al valor pronóstico a largo plazo de sufrir insuficiencia cardíaca o muerte súbita en aquellos pacientes con valores elevados de BNP, lo observado en nuestro estudio es que no encontramos relación entre los valores de BNP determinado en las primeras 8 horas y su desenlace con infarto del miocardio o insuficiencia cardíaca puesto que en nuestro estudio la muerte fue un criterio de exclusión y no se siguió a largo plazo la evolución para establecer una asociación, probablemente se requiera evaluar a largo plazo la FEVI de dichos pacientes y correlacionarlos con sus valores iniciales haciendo referencia a lo mencionado en la literatura.

En nuestros pacientes el valor inicial de BNP no fue estadísticamente significativo para estratificar el nivel de riesgo de angina inestable al momento de su llegada al servicio de urgencias e ingreso a la unidad coronaria lo que pudiera ser atribuido a la modificación de los valores basales del BNP asociados a insuficiencia cardíaca previa no conocida por el paciente o sin diagnóstico; a la presencia de hipertensión arterial sin diagnóstico o no conocida también por el paciente; ambas patologías condicionando estrés de la pared ventricular con la subsecuente liberación de BNP no relacionado con el grado de isquemia, lesión o hipoxia del evento agudo; o a la baja proporción de pacientes que presentaron algún grado de insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica o diastólica en las primeras horas del evento agudo, a diferencia del infarto del miocardio en evolución el cual condiciona disfunción ventricular en las primeras horas de inicio del cuadro dependiendo su extensión.

En los estudios de Omland y Kikuta se correlaciono el nivel elevado de BNP y la severidad de la angina inestable crónica. Consideramos que mediciones seriadas de BNP durante la fase aguda de la AI podrían mostrar el patrón de comportamiento o curva de BNP durante los cuadros isquémicos agudos, de esta manera, conoceremos el mejor momento para la determinación del mismo y así reflejar el grado de severidad de la AI, como en los estudios realizados por Morita et al en infarto del miocardio en donde se encontró un pico de BNP a las 24 horas,

y si el infarto era de mayor extensión, se encontraba un segundo pico al quinto día, finalmente cabe mencionar que debido a la condición aguda de la angina inestable el BNP no es un buen indicador, por sí solo, para estratificar su riesgo en los pacientes que ingresan a la sala de urgencias y unidad coronaria.

CONCLUSIONES

Los hallazgos encontrados en el presente estudio, no mostraron relación de los valores de BNP con la estratificación de riesgo de la angina inestable cuando se determinaron en la fase aguda del síndrome isquémico coronario agudo.

RECOMENDACIONES

1. Realizar estudios en poblaciones más representativas puesto que hay pocos estudios realizados en grandes poblaciones.
2. Recomendamos dar seguimiento a mediano y largo plazo de este marcador ya que los estudios que apoyan el uso de BNP en el síndrome isquémico coronario agudo se enfoca en las complicaciones generadas a los 30 días y seis meses del evento agudo.
3. No se recomienda el uso de BNP como marcador para la estratificación de riesgo de angina inestable de forma sistematizada

BIBLIOGRAFÍA

1. Cheng V, Kasanagra P, Garcia A, Lenert L, Krishnaswamy P, Gardetto Net al. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment out in patients admitted for descompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:386-391.
2. Gibler WB. Evaluation of chest pain and heart failure in the emergency department: impact of multimarker strategies and B-type Natriuretic Peptide. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4(Suppl 4): S47- S55
3. Jernberg T. N- terminal Pro Brain Natriuretic Peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST- segment elevation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 40: 437-45.
4. Levin ER, Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339:321-8.
5. Sagnella GA. Measurement and significance of circulating natriuretic peptides in cardiovascular disease. *Clinical Science* 1998; 95: 519-29.
6. Valli N. Review of 10 years of the clinical use of brain natriuretic peptide in cardiology. *J Lab Clin Med* 1999; 134: 437-44.
7. Mc Cullough PA. B-type natriuretic peptides: diagnostic breakthrough for clinicians. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4(2): 72-80.
8. De Lemos JA. Brain natriuretic peptide measurement in acute coronary síndromes. Ready for clinical application? *Circulation* 2002; 106: 2868-70.
9. Morrow DA. Future of biomarkers in acute coronary síndromes. Moving toward a multimarker strategy. *Circulation* 2003; 108: 250-2
10. Mc Cullough PA. Sorting out the evidence on natriuretic peptides. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4 (Suppl): S13-9.
11. Bettencourt P. Clinical significance of brain natriuretic peptide in patients with postmyocardial infarction. *Clin Cardiol* 2000;23:921-7.
12. Troughton RW. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000; 355:1126-30.
13. White HD. Use of brain natriuretic peptide levels for risk assessment in non-ST elavation acute coronary síndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1917-20.

14. James SK. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease. A Global Utilization of Strategies To Open occlude arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation* 2003;108:275-81.
15. Morita E. Increase plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88:82-91.
16. Omland T. Prognostic value of N-terminal pro-atrial and pro-brain natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2002; 89:463-5.
17. Kikuta K. Increase plasma levels of B-type natriuretic peptide in patients with unstable angina. *Am J Cardiol* 1996; 132:101-7. Abstract.
18. Darbar D. Diagnostic value of B-type natriuretic peptide concentrations in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 78:284-7.
19. Leory G. The value of repeated determinations of brain natriuretic peptide for the diagnosis of unstable angina. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2003; 96(4):305-10
20. Nagaya N. Plasma brain natriuretic peptide is a biochemical marker for prediction of progressive remodeling after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1998; 135:21-8.
21. Goetze JP, Christoffersen C, Perko M, et al. Increased cardiac BNP expression associated with myocardial ischemia. *FASEB J*. 2003; 17: 1105-7.
22. Hirayama A. Usefulness of plasma brain natriuretic peptide after acute myocardial infarction in predicting left ventricular dilatation six months later. *Am J Cardiol* 2001; 88:890-3.
23. Richards AM. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97:1921-9.
24. De Lemos JA. The prognostic value of B-type natriuretic in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345:1014-21.

25. De Lemos JA. Combining natriuretic peptides and necrosis markers in the assessment of acute coronary síndromes. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4(Suppl): S37-S46.
26. Omland T. N-terminal pro-B.type natriuretic peptide and long term mortality in acute coronary síndromes. *Circulation* 2002, 106:2913-8.
27. Tateishi J. Transient increase in plasma brain (B-type)natriuretic peptide after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Cardiol* 2000; 23:776-80. Abstract.
28. Marumoto K. Increase secretion of atrial and brain natriuretic peptides during acute myocardial ischaemia induced by dynamic exercise in patients with angina pectoris. *Clin Sci (Colch)* 1995; 88:561-6. Abstract.
29. Palazzuoli A. Brain Natriuretic Peptide and Other Risk Markers for Outcome Assessment in Patients With Non-ST-Elevation Coronary Syndromes and Preserved Systolic Function. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1322-8.
30. Ahmed W. Plasma levels of B-type natriuretic peptide in patients with unstable angina pectoris or acute myocardial infarction: prognostic significance and therapeutic implications. *Angiology* 2007; 58 (3): 269-74. Abstract.
31. Morrow DA. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction. B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18. *J Am Cardiol*; 41:1264-72.
32. Molina Mora MJ. Prognostic value of B-type natriuretic peptide in unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. *Med Clin (Barc.)* 2009; 133 (15): 569-73.
33. Jernberg T. N-terminal Pro-brain natriuretic peptide in relation to inflammation, myocardial necrosis, and the effect of an invasive strategy in unstable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1909-16.
34. Sabatine MS. Multimarker approach to risk stratification in non-Stelevation acute coronary síndromes. Simultaneous assessment of TroponinI, C-reactive Protein, and B-type Natriuretic Peptide. *Circulation* 2002; 105:1760-3.

35. McCullough PA. B-type natriuretic peptide and multimarker approaches in cardiovascular medicine. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4(suppl 4):S1-S2.
36. Trapanainen, JM. Natriuretic peptides as predictors of nonsudden and sudden cardiac death after acute myocardial infarction in beta-blocking era. *J Am Coll Cardiol* 2004, 43:757-63.
37. Fernández PC, Bardají JL, Concha CR: Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en la angina estable. *Esp Cardiol* 2000;53:967-966.
38. Varnauskas E, and The European Coronary Surgery Study Group . Twelve year follow up of survival in the randomized European Coronary Surgery Study. *N Engl J Med* 1998; 319:332-337.
39. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation*. 1989 Aug; 80(2):410-4.
40. Braunwald E. Diagnosing and managing unstable angina. *Circulation* 1994; 90:613-622.
41. A Koch. Normal values of type natriuretic peptide in infants, children and adolescents. *Heart* 2003; 89: 875-78.
42. Enciclopedia Universal Larousse 2003.
43. Johnson C, Levey A, Coresh J, Levin A. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease in Adults:Part I. Definition, Disease Stages, Evaluation, Treatment, and Risk Factors. *American Family Physician* 2004;70 (5): 869-876.
44. Fascículo de Bioseguridad. Secretaria de salud Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires 1999.

ANEXO 1: CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACION EN PROYECTO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA.

México, D.F. a ____ de _____ de 20__

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación clínica titulado: ASOCIACIÓN DEL PÉPTIDO NATRIURÉTICO VENTRICULAR CON LA ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO DE ANGINA INESTABLE, registrado en el Comité Local de Investigación en Salud.

El objetivo del estudio es medir niveles séricos de Péptido Natriurético Ventricular (BNP) en los pacientes que presentan Síndrome Isquémico Coronario Agudo de tipo Angina Inestable y correlacionarlos con su estratificación de riesgo clínico.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en aceptar que se tomen muestras de sangre al llegar al servicio de Urgencias de la Clínica Londres para procesar por medio del Triage Profilel S.O.B. y hacer medición de BNP. Los resultados serán utilizados para buscar alguna asociación entre los valores de BNP y la severidad de mi padecimiento (Angina Inestable).

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes y beneficios de mi participación en el estudio que son los siguientes:

Riesgo; Ninguno, ya que la muestra será tomada desde mi ingreso junto con el resto de estudios de sangre adicionales necesarios. Inconveniente: Ninguno; ya que la medición solo se realizará en una ocasión. Beneficio: Podrá determinarse una aproximación objetiva de la severidad de mi padecimiento desde mi llegada a urgencias. Si se encuentra algún resultado favorable podrá ser útil en mis siguientes ingresos.

El investigador principal y colaborador se han comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento (en caso de que el proyecto modifique o interfiera con el tratamiento habitual del paciente el investigador se compromete a dar información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento).

Entiendo que conservo el derecho a retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.

El investigador principal me ha dado seguridad de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio aunque este pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre y firma del paciente.

Nombre, firma y número de matrícula del investigador principal.

Números telefónicos a los cuales puede comunicarse en caso de emergencia, dudas o preguntas relacionadas con el estudio: con el Dr. Jesús Isidro Sánchez González, residente de segundo año en Medicina del enfermo en Estado Crítico.

Testigos:

ANEXO 2: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

PROTOCOLO: ASOCIACIÓN DEL PÉPTIDO NATRIURÉTICO VENTRICULAR CON LA ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO DE ANGINA INESTABLE

SERVICIO DE URGENCIAS Y UNIDAD DE CUIDADOS CORONARIOS.

HOSPITAL ANGELES CLINICA LONDRES

NOMBRE _____ AFILIACION _____

TELEFONO _____ DIRECCIÓN _____

DATOS DEMOGRAFICOS:

Tachar la respuesta correcta

- Género: (1) Masculino (2) Femenino
 - Edad _____
 - Comorbilidades
- (1) HAS, (2) EPOC, (3) Cardiopatía Isquémica, (4) Dislipidemia, (5) Arritmia, (6) Pericarditis, (7) EVC, (8) Enfermedad Vascular Periférica, (9) Diabetes Mellitus, (10) Tabaquismo, (11) Obesidad, (12) Sedentarismo.

SIGNOS VITALES INICIALES:

Tensión arterial sistémica: ___/___ mmHg.

Frecuencia respiratoria: _____ x min.

Frecuencia cardíaca: _____ x min.

Temperatura: _____ C°

<input type="checkbox"/> Dolor prolongado continuo que no se alivia con el reposo (>20 min). <input type="checkbox"/> Angina con tercer ruido o estertores. <input type="checkbox"/> Edema pulmonar cuya causa mas probable es la isquemia. <input type="checkbox"/> Hipotensión con angina <input type="checkbox"/> Cambios dinámicos del segmento ST (>ó = 1mm) con angina de reposo. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Angina prolongada (20 minutos), pero ausente en el momento de evaluación. <input type="checkbox"/> Angina nocturna <input type="checkbox"/> Angina de reposo que dura >20 minutos, aliviada con nitroglicerina. <input type="checkbox"/> Angina de comienzo reciente de <2 semanas. <input type="checkbox"/> Cambios dinámicos en la onda T con dolor. <input type="checkbox"/> Ondas tipo Q patológicas. <input type="checkbox"/> Depresión del segmento ST <1 mm en múltiples derivaciones regionales.	<input type="checkbox"/> Angina: aumento de la frecuencia, gravedad o duración; sin episodios en reposo o prolongados. <input type="checkbox"/> Menor umbral de actividad antes de la angina. <input type="checkbox"/> Angina de comienzo reciente de >2 semanas < 2 meses. <input type="checkbox"/> ECG normal.
---	---	---

() Riesgo Alto

() Riesgo Intermedio

() Riesgo Bajo

RESULTADOS DEL TRIAGE PROFILER S.O.B.

PÉPTIDO NATRIURÉTICO VENTRICULAR: _____ CKMB: _____ TROPONINA: _____

TIEMPO DE EVOLUCION DEL DOLOR: _____ (Horas) / (Minutos)

ANEXO 3: ESTRATIFICACION DE RIESGO PARA ANGINA INESTABLE

ANGINA DE RIESGO ALTO	ANGINA DE RIESGO INTERMEDIO	ANGINA DE RIESGO BAJO
<p>Al menos una de las siguientes situaciones:</p> <p>Dolor prolongado continuo que no se alivia con el reposo (>20 minutos).</p> <p>Angina con tercer ruido o estertores.</p> <p>Edema pulmonar cuya causa más probable es la isquemia.</p> <p>Hipotensión con angina.</p> <p>Cambios dinámicos del segmento ST (> o = 1mm) con angina de reposo</p>	<p>Sin características de riesgo alto; una de las siguientes situaciones:</p> <p>Angina prolongada (>20 minutos), pero ausente en el momento de la evaluación.</p> <p>Angina nocturna.</p> <p>Angina de reposo que dura > 2º minutos, aliviada con nitroglicerina.</p> <p>Angina de comienzo reciente de <2 semanas.</p> <p>Cambios dinámicos en la onda T con dolor.</p> <p>Ondas tipo Q patológicas.</p> <p>Depresión del segmento ST <1 mm en múltiples derivaciones regionales.</p>	<p>Sin características de riesgo alto o intermedio; una de las siguientes situaciones:</p> <p>Angina: aumento de la frecuencia, gravedad o duración; sin episodios en reposo o prolongados.</p> <p>Menor umbral de actividad antes de la angina.</p> <p>Angina de comienzo reciente de > 2 semanas < 2 meses.</p> <p>ECG normal.</p>