



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**PRONÓSTICO DEL NÚMERO DE BIOMARCADORES CARDIACOS
EN PACIENTES CON INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO
CON ELEVACIÓN DEL ST**

T E S I S

**PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN
CARDIOLOGÍA**

P R E S E N T A:

DRA. KARINA LUPERCIO MORA.

TUTORA:

M en C. GABRIELA BORRAYO SÁNCHEZ.





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.

Dr. Rubén Argüero Sánchez
Director General
UMAE, Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dr. Rodolfo Castaño Guerra.
Director Médico
Profesor Titular del Curso de Cardiología
UMAE, Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dr. Armando Mansilla Olivares.
Director de Educación e Investigación en Salud
UMAE, Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional Siglo XXI

M. en C. Gabriela Borrayo Sánchez
Tutora de Tesis.
Jefe del Servicio
Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares
UMAE, Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional Siglo XXI

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por darme la vida y con ella, todas las bendiciones que día a día he recibido.

A mi madre por su apoyo incondicional, su amor, su comprensión, gracias por acompañarme en este camino y no dejarme nunca sola en los momentos de flaqueza.

A Enrique y Paola quienes se han convertido en mi mejor aliciente para seguir adelante y cumplir todos mis objetivos. Gracias por existir y transformar mi vida.

A mi padre y mi abuela Amelia por el apoyo que en todo momento siempre de ustedes he recibido y transmitirme las ganas de salir adelante.

A mis tías **Carmen, Charo y Ruth** por sus consejos, cariño y comprensión en los momentos más importantes de mi vida.

A **Marycarmen** por ser como una hermana para mí, y mis primas **Ruth, Cinthya y Claudia**, por los momentos increíbles que hemos compartidos y por estar conmigo en los tiempos difíciles.

A la Dra. Gaby Borrayo, un agradecimiento especial, por su gran apoyo en el ámbito profesional y académico, además de permitirme aprender de su tenacidad, sentido de responsabilidad y disciplina.

A Eduardo Almeida por brindarme la confianza, comprensión y apoyo desde el primer año de residencia y particularmente para la realización de éste proyecto.

Al **Dr. Armando Mansilla y el Dr. Juan Carlos Necochea** en quienes encontré el apoyo y comprensión en situaciones clave para seguir en este camino.

A la **Dra. Alicia Contreras** y el **Dr. Carlos Benítez** por aceptar formar parte de este gran paso.

A **Suria, Lalo y Edgar** por su amistad desde el primer momento en que nos conocimos, haciendo de las situaciones más difíciles las más agradables. A **Toño y Víctor** en quienes he encontrado personas muy valiosas e incomparables y he compartido experiencias desde el 2º año de residencia, Y finalmente a **Juan y Ricardo** quienes a pesar de conocer recientemente, me han demostrado ser excelentes amigos, los mejores. A todos y cada uno de ustedes por ser partícipes de este recorrido, guardias interminables, noches de desvelo, y demostrarme su amistad en el momento más importante de mi vida.

A todas las personas increíbles que tuve la oportunidad de conocer en este hospital, mis compañeros de primero y segundo año, **Alejandro Solano, Alex Pacheco, Horacio, Erick etc.**

A todos y cada uno de mis maestros, personal médico y de enfermería, por ser parte importante en mi formación.

ÍNDICE	PÁGINA
1.- ANTECEDENTES.....	6
2.- JUSTIFICACIÓN.....	28
3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	29
4.- HIPÓTESIS.....	30
5.- OBJETIVOS.....	31
6.- MATERIAL Y MÉTODOS.....	32
7.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	38
8.- PROCEDIMIENTOS.....	38
9.- SEGUIMIENTO.....	40
10.- CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	40
11.- RECURSOS.....	41
12.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES..	42
13.- RESULTADOS.....	43
14.- DISCUSIÓN.....	45
15.- CONCLUSIONES.....	47
16.- BIBLIOGRAFÍA.....	48
17.- TABLAS Y GRÁFICAS.....	51
18.- ANEXOS.....	60

PRONÓSTICO DEL NÚMERO DE BIOMARCADORES CARDIACOS EN PACIENTES CON INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL ST

INTRODUCCIÓN

En años recientes, han surgido nuevos biomarcadores serológicos para el diagnóstico y la estratificación del riesgo de los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA), los cuales además de intervenir en su fisiopatología, como es el caso de la proteína C reactiva, intervienen también en su pronóstico. Diversos estudios han documentado la importancia en forma aislada de estos nuevos biomarcadores en el infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST (IAM CEST), sin embargo la determinación conjunta de mediadores de necrosis (Troponina I), inflamación (Proteína C Reactiva) y disfunción ventricular izquierda (Péptido Natriurético tipo B) pueden estratificar mas claramente a los pacientes con esta enfermedad.

OBJETIVO

Determinar el valor pronóstico de la elevación de los biomarcadores cardiacos, (Troponina I, proteína C reactiva y péptido natriurético tipo B) en forma combinada, en pacientes con IAM CEST.

MATERIAL Y MÉTODOS

Incluimos pacientes consecutivos con diagnóstico de IAM CEST, ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI de febrero a julio del 2007, con los criterios convencionales para IAM CEST. A quienes se les realizó determinación serológica de TnI, PCR y BNP, dentro de las primeras 72 hrs. de evolución. El seguimiento fue durante la fase hospitalaria, en relación a la presencia de complicaciones durante los primeros 30 días. El análisis estadístico se realizó con Chi 2 para variables cualitativas y t de student para continuas. Se calculo de RR con IC de 95% para MACE (eventos cardiovasculares mayores) y análisis Multivariado con regresión logística en las variables confusoras.

RESULTADOS

Estudiamos 110 pacientes, 86 del género masculino (78%) y 24 femenino (22%), con edad promedio de 61 años \pm 11.7 años. No existió diferencia estadísticamente significativa para MACE con respecto a los factores de riesgo. Se observaron eventos cardiovasculares mayores (MACE) en 1 paciente (0.9%) con 0 biomarcadores (RR 0.58 IC 95% 0.10-3.43, p0.51), en 4 con 1 biomarcador (3.6%), (RR 0.51 IC 95% 0.20-1.29 p=0.117), en 11 pacientes (10%) con 2 biomarcadores (RR 2.0 IC 95% 1.1-3.4, p=0.002), y en 21 pacientes (19%) con 3 biomarcadores (RR 3.67, IC 95% 2.24-6.0, p<0.0001). En el análisis multivariado la presencia de 3 biomarcadores positivos fue un factor de riesgo independiente para muerte en la fase temprana del infarto.

CONCLUSIONES

La determinación de niveles elevados en forma combinada de los biomarcadores: troponina I, proteína C reactiva y péptido natriurético tipo B, como mediadores de necrosis, inflamación y disfunción ventricular izquierda respectivamente, estratifican el pronóstico en pacientes con IAMCST. La presencia de 3 biomarcadores por arriba del punto de corte representa un factor de riesgo independiente para muerte en la fase temprana.

1. ANTECEDENTES.

1.1.- IMPACTO EPIDEMIOLÓGICO DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en el mundo en los inicios del tercer milenio (OMS, 2003).

A pesar de los avances en la prevención y el tratamiento de la enfermedad coronaria, ésta sigue siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en el mundo occidental, siendo notable su impacto epidemiológico, económico y social¹.

Es durante la primera mitad del siglo XX cuando los estudios epidemiológicos establecen las primeras relaciones entre esta enfermedad y su distribución entre los diferentes individuos y países, surgiendo la epidemiología cardiovascular como entidad².

Tras estos ambiciosos estudios epidemiológicos, comenzaron a proliferar estudios cuyo objetivo principal era identificar las diferentes tasas de aparición de cardiopatía isquémica en las poblaciones, y las diferencias de riesgo entre los individuos de una misma población³, lo cual se establece en el estudio de *Framingham*, que al mismo tiempo permitió a la epidemiología cardiovascular desarrollar instrumentos de medida fundamentales para su desarrollo⁴⁻⁵.

Pero hay que esperar hasta 1961 para que aparezca por primera vez el concepto de *factor de riesgo cardiovascular*⁶ y con ello el diseño de estudios de intervención que han permitido comprobar que la reducción de los mismos conlleva una disminución en las tasas de morbilidad y mortalidad por enfermedad isquémica coronaria, que tan sólo en el año 1990 causó alrededor de 6,3 millones de muertes en todo el mundo. En México la mortalidad por cardiopatía coronaria predomina entre las causas cardiovasculares, las cuales constituyen desde hace más de una década la principal causa de muerte.

La cardiopatía isquémica, tiene una incidencia aproximada del 30% que se mantiene más o menos estable desde 1980. Si consideramos solamente al grupo etario mayor de 65 años, la tasa llega casi al 40%, causando alrededor de 60% de las defunciones.

La aterosclerosis en todas sus formas es responsable de por lo menos la cuarta parte de todos los fallecimientos del país. Los datos combinados de mortalidad y morbilidad, indican que la mortalidad hospitalaria puede llegar a ser de 25% por Infarto Agudo del Miocardio (IAM).

De esta forma diversos estudios en años recientes han destacado el número de fallecimientos por IAM fue 35,453; las defunciones hospitalarias por IAM fueron de 2,859; mientras que la cifra por la misma causa admitidos a algún hospital fue 11,445. En estos datos se descubre que la mortalidad hospitalaria por IAM es de 24.9% (aproximadamente la cuarta parte). La proporción calculada de casos con IAM cuyo certificado procede de la hospitalización fue 8%; resalta la proporción restante, el 92%; no obstante la gravedad en la que se vio cada caso antes de morir, no acudió a centro hospitalario alguno, que de otra manera aparecería en el Registro. La estimación del número anual de casos con IAM si se considera que el número de fallecimientos es 35,453 y se acepta que la mortalidad calculada al medio hospitalario sea por lo menos análoga a la no hospitalaria, la estimación buscada es cuatro veces mayor que el número total de fallecimientos registrados al nivel nacional, o sea de 141,812, pero en números redondos 140 a 150 mil casos. (Ver referencia del INEGI del 2006).

Por lo que la enfermedad coronaria determina un importante daño a la salud de México, más importante de lo que se advierte al enterarse por cifras publicadas en el cuadro de las principales causas de muerte, no obstante ocupan el primer lugar. No hay indicio de que el daño a la salud se haya detenido o vaya disminuyendo, por el contrario sigue creciendo.

El problema que destaca más, por cifras, tendencias y las diferencias con otras poblaciones es el IAM, suceso clínico agudo y crítico, que involucra al aparato cardiovascular, genéricamente el Síndrome Isquémico Coronario Agudo (SICA).

1.2.- DIAGNÓSTICOS DE INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST.

Para el estudio de la Cardiopatía Isquémica (CI) se utilizan distintas fuentes de información que van desde los datos de estadísticas oficiales de mortalidad hasta los estudios prospectivos en población general, que son los que dan el nivel de fiabilidad más adecuado.

Aparece así la necesidad de los estudios poblacionales que obligo a la estandarización de definiciones y clasificaciones que hicieran comparables los datos de diferentes estudios. Resultó necesario la estandarización de la historia clínica mediante cuestionarios, así como la codificación y clasificación de los hallazgos electrocardiográficos⁷, que permitieran discriminar entre casos establecidos de CI y no casos, la incorporación de nuevos parámetros como los cambios electrocardiográficos durante el episodio agudo o los niveles sanguíneos de determinadas enzimas como la Creatinfosfokinasa (CPK) dieron origen a un detallado algoritmo diagnóstico para la cardiopatía isquémica aguda formulado por Guillium y colaboradores ⁸ utilizado en el proyecto MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) de la OMS.

Para el estudio de la CI pueden utilizarse diferentes indicadores como son la mortalidad, las tasas de incidencia e incidencia acumulada, la mortalidad y la prevalencia, todos ello expresados en porcentaje sobre la población total y que permiten comparar en función de edad, sexo, y raza.

La definición de infarto de miocardio había sufrido modificaciones progresivas en los últimos años. Así, en el primer informe técnico sobre infarto de miocardio de la OMS (1959) no se mencionaba el uso de marcadores de necrosis.

En 1970 los criterios para infarto de la OMS incluyen el término "enzimas", y en 1979 los nuevos criterios de la OMS (Proyecto Mónica) especifican que las enzimas deben superar el doble del nivel normal de referencia. En septiembre del 2000, la *Sociedad Europea de Cardiología y el American College of Cardiology* publicaron los nuevos criterios para definir un infarto de miocardio⁹, recomendando únicamente el uso de CKMB o de Troponina T o I como marcadores de necrosis (Figura 1), desaconsejando marcadores hasta entonces ampliamente utilizados como CPK total y fracción MB (CK-MB) determinado por actividad enzimática (Figuras 4 y 5), y por supuesto otros marcadores antiguos como aspartato aminotransferasa (TGO) o lactato deshidrogenasa (LDH) (Figuras 2 y 3). Además, se especifica que se considera que uno de estos marcadores recomendados está elevado cuando supera el 99 percentil de una muestra de referencia control, siempre que el coeficiente de variación de la técnica en el laboratorio local que analiza las muestras no supere el 10%.

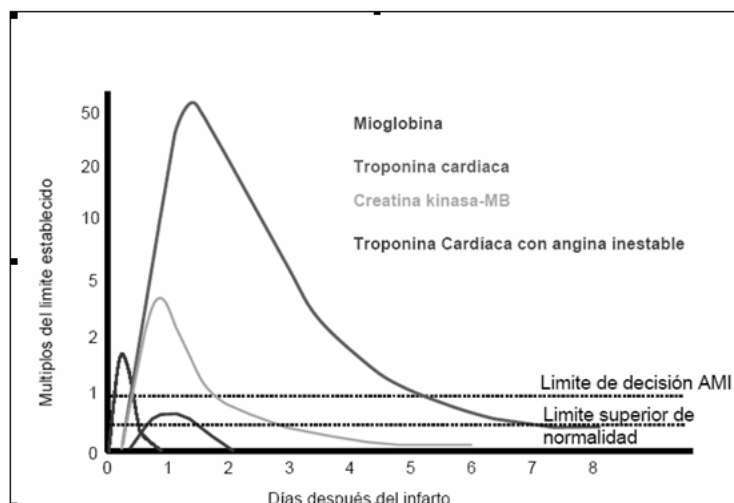


FIG. 1.- CURVA ENZIMÁTICA EN EL INFARTO DEL MIOCARDIO.

Nuevos criterios diagnósticos de infarto del miocardio.

Criterio de infarto agudo, en evolución o reciente

Cualquiera de los dos criterios siguientes:

1. Aumento característico y disminución progresiva (troponina) o aumento y disminución más rápida (CK-MB masa) de marcadores biológicos de necrosis miocárdica, acompañados de al menos uno de los siguientes:
 - Síntomas de isquemia.
 - Aparición de nuevas ondas Q de necrosis en el ECG.
 - Cambios en el ECG sugestivos de isquemia (elevación o depresión del segmento ST).
 - Intervención coronaria (angioplastia coronaria).
2. Hallazgos anatomopatológicos de infarto.

Criterio de infarto establecido (o antiguo)

Cualquiera de los dos criterios siguientes:

1. Aparición de nuevas ondas Q patológicas en ECG seriados. El paciente puede recordar o no síntomas previos. Los marcadores bioquímicos de necrosis miocárdica pueden haberse normalizado, dependiendo del tiempo transcurrido desde el proceso agudo.
2. Hallazgos anatomopatológicos de infarto cicatrizado o en proceso de cicatrización.

ESC: European Society of Cardiology; ACC: American College of Cardology ⁹.

1.3.- BIOMARCADORES CARDIACOS

1.3.1- BIOMARCADORES CONVENCIONALES

Una mejor comprensión en la fisiopatología de la cardiopatía isquémica y la capacidad de identificar biomarcadores potencialmente importantes ha conducido a una proliferación en el número de éstos, disponibles para los clínicos.

Hasta hace 10 años, la discusión de los biomarcadores cardiacos estaba limitada a las enzimas: CK-MB, aspartato aminotransferasa, y lactato deshidrogenasa.

Estas enzimas son liberadas durante la necrosis miocárdica, por lo que se han empleado como instrumentos para el diagnóstico de infarto del miocardio

10.

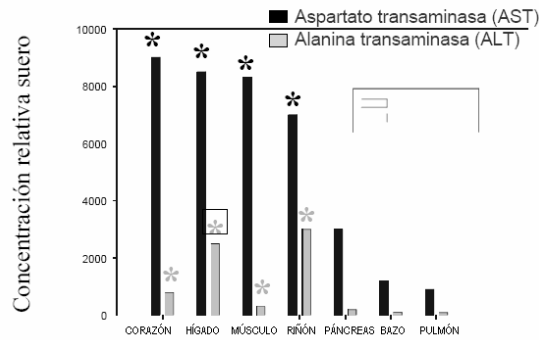


FIG. 2.- TRANSAMINASAS

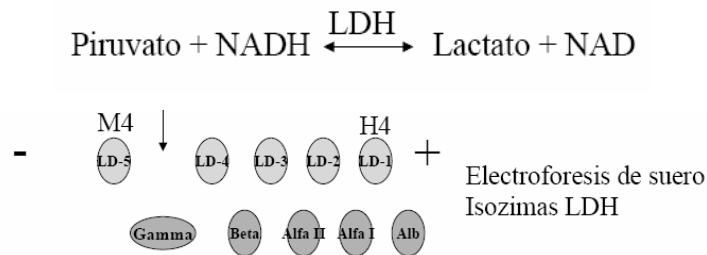


FIG. 3.- LACTATO DESHIDROGENASA



Isozimas: es un dímero de B y M. Combinaciones

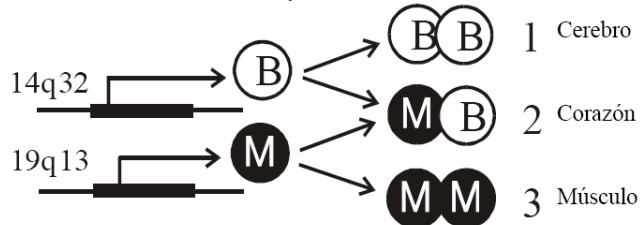


FIG. 4.- CREATINFOSFOKINASA

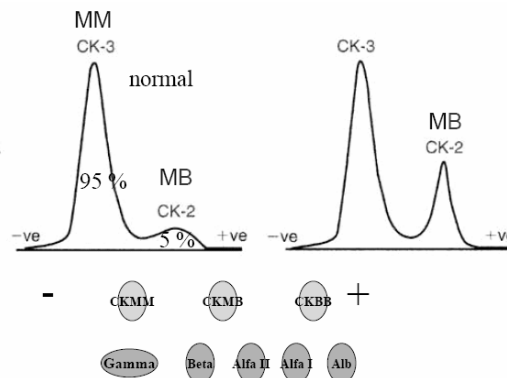


FIG. 5.- CPK. ISOENZIMAS EN EL INFARTO DEL MIOCARDIO

1.3.2.- TROPONINA.

La Troponina (Tn) es un *biomarcador de necrosis*, que se ha establecido para el diagnóstico de la cardiopatía isquémica, la cual es altamente específica y sensible para lesión cardíaca¹¹.

La Troponina I y la T son los marcadores más sensibles y específicos de necrosis del miocito que la CK-MB y pequeñas elevaciones proporcionan información pronóstica. Hasta 23% de los pacientes considerados con angina tienen necrosis miocárdica y elevación Tn.

Las troponinas son proteínas estructurales que intervienen en el acoplamiento actina-miosina que se produce durante la contracción muscular. Existen tres tipos: T (TnT), I (TnI) y C (TnC) que, actuando sobre los filamentos de actina, regulan la fuerza y la velocidad de la contracción muscular (Figuras 6 y 7).

Debido a que genes diferentes codifican las formas miocárdica y esqueléticas de las TnT y las TnI, existen secuencias de aminoácidos propias que se fijan a anticuerpos monoclonales específicos sin presentar reactividad cruzada entre unas y otras formas¹², lo que les permite ser identificadas por inmunoanálisis específicos.

Varios estudios en pacientes con síndrome coronario agudo han demostrado que tanto la troponina T como la I son buenas predictoras de acontecimientos adversos a corto y largo plazo y poseen una elevada sensibilidad y especificidad para la detección de daño miocárdico.

La gran especificidad miocárdica de la TnT cardiaca, la ausencia de valores detectables en plasma en individuos normales y la extracción controlada por el tiempo desde el inicio del dolor torácico explican que mínimas elevaciones de este marcador presenten connotaciones pronósticas¹³.

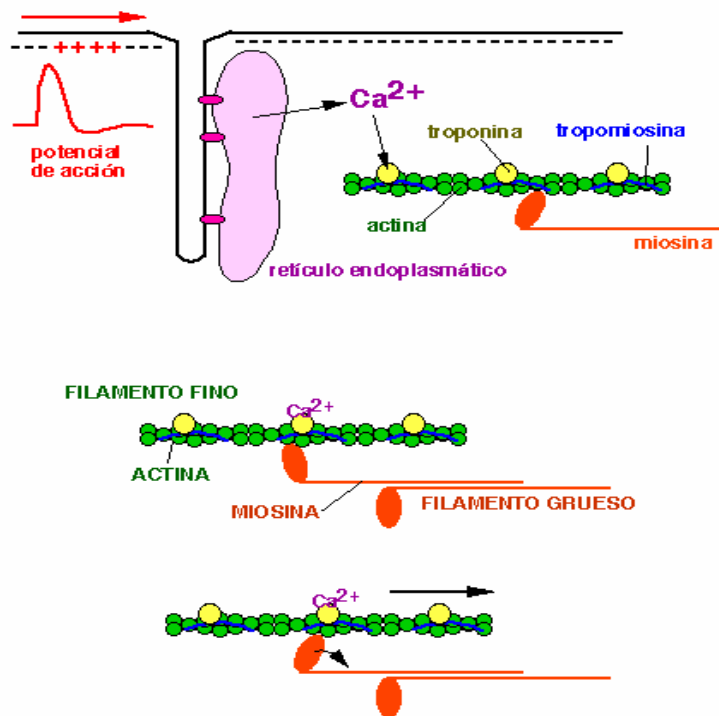


FIG. 6.- MECANISMO DE CONTRACCIÓN EN EL MÚSCULO ESQUELÉTICO.

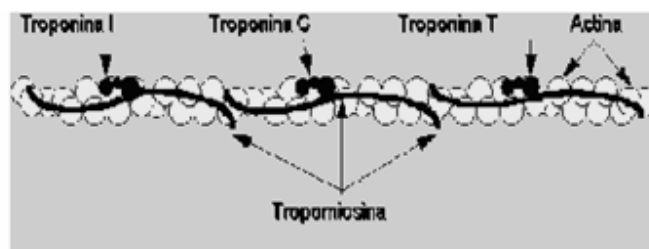


FIG. 7.- REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DEL FILAMENTO DELGADO DE LAS MIOFIBRILLAS DEL MÚSCULO ESTRIADO.

Un meta análisis sobre el valor predictivo de los valores anormales de troponinas en pacientes con SICA sin elevación del segmento ST, que incluye 7 ensayos clínicos y 19 estudios de cohortes, con un total de 11,963 pacientes, demuestra que los pacientes con TnT o TnI elevadas triplican la mortalidad con respecto a los que presentan concentraciones normales de troponinas, en un seguimiento que oscila entre 2 semanas y 1 año¹⁴.

En el estudio GUSTO II, la detección de valores de troponina T superiores a 0,1 ng/ml en pacientes con SICA de alto riesgo constituyó un predictor independiente de mortalidad dentro de los tres días siguientes. Entre los pacientes en los que el IAM, según criterios clásicos (elevación de la CPK-MB) fue excluido, valores elevados de troponina T identificaron un subgrupo (25% del total) con daño miocárdico menor, pero en el que la frecuencia de acontecimientos cardíacos en el seguimiento fue la misma que para aquellas con infarto confirmado.

Es de destacar que la TnT, al igual que la CPK-MB revelaba una capacidad predictiva de mortalidad, pero sólo la TnT mantenía un valor predictivo independiente cuando se efectuaba un ajuste multivariado para distintas características de los pacientes¹⁵.

Además su particular liberación hace de ellas una herramienta útil para la valoración de episodios sugerentes de cardiopatía isquémica, tanto agudos como cuando ya han transcurrido varios días desde su inicio. Esto se debe a su doble cinética, con una liberación rápida (3 a 4 horas), en relación con la fracción de TnT o TnI disuelta en el citoplasma de los cardiomiocitos, y una liberación más sostenida (concentraciones elevadas hasta 5 a 9 días, llegando a un máximo de 14 días) de una fracción mayoritaria que corresponde a la troponina ligada estructuralmente al complejo tropomiosina¹⁶.

Un estudio demostró que las tasas de IAM y muerte a los 6 meses fueron de 8,5 % en pacientes con TnT negativo y sin elevación del ST y de 26 % en pacientes con TnT positiva y con variación del ST ≥ 2 mm¹⁷. El hecho de contar con resultados negativos en las determinaciones de troponina se ha demostrado importante de cara al pronóstico.

En algunos estudios mas de pacientes con SICA, la mortalidad a corto plazo fue nula y los acontecimientos no fatales escasos dentro del grupo con concentraciones bajas de TnT.

En otros se obtuvo una frecuencia de acontecimientos de sólo el 1,1% entre los pacientes con determinaciones de TnT negativas a las 6 horas del ingreso. Sin embargo, su negatividad no debe interpretarse como sinónimo de ausencia de riesgo cardiovascular.

En una serie de Hamm et al, 4 de los 20 pacientes fallecidos y 3 de los 14 con IAM presentaron valores bajos de TnT. Al revisar la valoración pronóstica de la TnT en pacientes con SCA sin elevación del ST, el 11.92% del grupo TnT positivo presentó acontecimientos mayores en los tres meses posteriores, destacando un 3.97% de muertes y un 1.99% de IAM¹⁸⁻¹⁹.

Por otra parte, es probable que el punto de corte de 0,1 ng/ml sea algo elevado para diferenciar a los pacientes con daño miocárdico importante de los que no lo presentan, ya que el análisis del grupo placebo del GUSTO IV demuestra que la mortalidad o la aparición de infarto en los primeros 30 días tras un SICA sin supradesnivel del segmento ST aumentan claramente en los pacientes con cifras de TnT superiores a 0,03 ng/ml²⁰.

Por lo tanto la presencia de bajas concentraciones de TnT nos puede ayudar a incluir a un paciente dentro de un grupo de bajo riesgo, pero no descarta la existencia de cardiopatía isquémica.

1.3.3.- PROTEÍNA C REACTIVA. MARCADOR DE INFLAMACIÓN, ATEROGÉNESIS Y ATEROTROMBOSIS.

La inflamación de la pared arterial se ha consolidado como un mecanismo etiopatogénico implicado en la iniciación, el desarrollo y la inestabilización del proceso aterogénico. De hecho, la aterosclerosis es considerada actualmente una enfermedad inflamatoria, que influye tanto en la génesis de la aterosclerosis como en el desencadenamiento de los síndromes coronarios agudos. En este sentido, la inflamación de la pared vascular podría ser el principal precipitante de la rotura de la placa de ateroma, causante de estenosis severa u oclusión coronaria aguda. Como consecuencia de esta hipótesis, los marcadores de inflamación se están incorporando al conjunto de herramientas para la estratificación pronóstica de los síndromes coronarios agudos²⁰.

Es una proteína anormal (mioglobina cercana a la zona gamma) producido en el hígado, catalogado como reactante de fase aguda, que se eleva cuando hay una infección o inflamación aguda en el organismo (Figura 8).

En la fase aguda de un infarto del miocardio se produce una respuesta inflamatoria local y generalizada, con acumulación de polimorfo nucleares, macrófagos en el lugar de la lesión miocárdica y una alteración de los reactantes de fase aguda plasmática (leucocitos, proteína C, citocinas)²⁴⁻²⁵. La causa de esta elevación es motivo de controversia. Teóricamente, el origen de la actividad inflamatoria podría residir tanto en la placa de ateroma complicada como en el foco de necrosis miocárdica. Algunos estudios hacen hincapié en la inflamación de la pared del vaso coronario, mientras que otros destacan la necrosis del miocardio como el principal mecanismo²¹.

Entre los marcadores biológicos de este proceso inflamatorio (proteína sérica A del amiloide, fibrinógeno, recuento leucocitario, neopterina, moléculas de adhesión endotelial, citocinas), *la proteína C reactiva (PCR)* es el de elección por su disponibilidad, estabilidad, y debido a su prolongada vida media.

La evidencia acumulada hasta el momento actual sugiere que la PCR de alta sensibilidad representa un predictor de riesgo cardiovascular, tanto en pacientes con enfermedad coronaria como en sujetos aparentemente sanos. De hecho, recientemente se ha sugerido que la PCR es un predictor de riesgo más potente que los valores de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y añade valor pronóstico al de la escala convencional de Framingham²².

De hecho, la reciente guía clínica de la American Heart Association/Centers for Disease Control and Prevention (AHA/CDC) considera una indicación de *clase IIa* la determinación de PCR de alta sensibilidad en la estratificación del riesgo cardiovascular en prevención primaria, especialmente en los individuos con un riesgo global de eventos coronarios moderado (10-20% a los 10 años según la escala convencional de Framingham), en los que el médico necesita información adicional para decidir la realización de pruebas diagnósticas, para recomendar una modificación más agresiva del estilo de vida o para instaurar tratamientos cardioprotectores (aspirina, estatinas, Inhibidores de la ECA)²³.

La PCR es también un predictor de recurrencia de eventos cardiovasculares y muerte, tanto a corto como a largo plazo, en pacientes con síndromes coronarios agudos, e incluso se ha demostrado su capacidad pronóstica independiente de otros marcadores de riesgo, como las troponinas o el péptido natriurético tipo B²⁴.

La PCR ejerce una multitud de efectos en la biología endotelial, favoreciendo un fenotipo pro inflamatorio y pro aterogénico: disminuye la transcripción de la óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS), aumenta los valores de endotelina 1 (ET-1) y promueve la expresión de moléculas de adhesión endotelial (ICAM-1, VCAM-1) y de proteínas quimiotácticas (MCP-1).

Resultados de estudios preliminares sugieren que la PCR activa la vía de señalización del factor de transcripción nuclear kappa B (NF- κ B) en las células endoteliales, disminuyendo la diferenciación y supervivencia de las células progenitoras endoteliales.

Los efectos pro aterogénicos de la PCR no quedan limitados a la afección endotelial, ya que aumenta la expresión del receptor de la angiotensina tipo 1 (AT1-R) en las células musculares lisas, promoviendo su proliferación y migración, así como la producción de radicales libres de oxígeno. En diversos estudios, se ha considerado además que la proteína C reactiva podría identificar a pacientes no sólo con lesiones coronarias más complicadas y con mayor grado de trombosis intracoronaria, sino también a los pacientes con lesiones aparentemente no complejas pero susceptibles de rotura y como consecuencia, de inestabilización.

La proteína C reactiva ha sido usada principalmente como un marcador de inflamación sistémica (Figura 8). Ahora es sabido, que la inflamación también juega un papel central en aterosclerosis (*aterogénesis*) y sus complicaciones. Así, la PCR no sólo puede reflejar el grado de inflamación en la Aterosclerosis, si no también puede jugar un papel directo en la ruptura de la placa y la trombosis (*aterotrombosis*)²⁵.

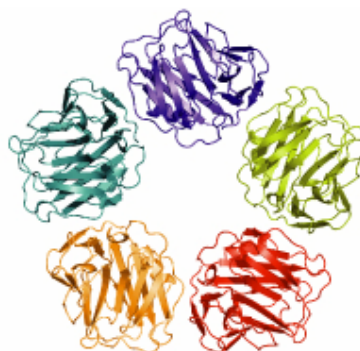


FIGURA 8. ESTRUCTURA TRIDIMENSIONAL DE PROTEÍNA C REACTIVA HUMANA. LA PCR SE SINTETIZA COMO UN POLIPÉPTIDO DE 206 AMINOÁCIDOS QUE SE PLIEGAN PARA FORMAR UN PENTÁMERO DE ESTRUCTURA SIMÉTRICA.

IMPLICACIONES PRONÓSTICAS DE LA PROTEÍNA C REACTIVA

En pacientes con SICA, un aumento de la concentración de proteína C reactiva se asocia a un peor pronóstico, como fue demostrado inicialmente por Liuzzo et al. De la misma forma, Toss et al²⁶, encontraron, en un análisis del estudio FRISC (Fragmin In unStable Coronary Artery Disease), que la elevación de la proteína C reactiva (> 10 mg/l) estaba asociada a un 8% de mortalidad e infarto no fatal a los 150 días en los casos de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, frente a un 2% en pacientes con concentración de proteína C reactiva inferior a 2 mg/l. Estos datos se confirmaron cuando el seguimiento se extendió a 2 años.

De acuerdo con esto, Ferreiros et al²⁷, han publicado un estudio de seguimiento de pacientes con angina inestable e infarto sin onda Q, y han confirmado que la elevación de la concentración de proteína C reactiva (> 15 mg/L) está asociada a un riesgo elevado de sucesos coronarios (angina refractaria, infarto de miocardio y muerte) a los 90 días.

Ridker et al también han descrito en el estudio CARE que entre los pacientes que han tenido un infarto del miocardio, la concentración de proteína C reactiva en el quintil más alto estaba asociada a la recurrencia de sucesos (RR 2,8). La persistencia de la elevación de proteína C reactiva en el momento del alta hospitalaria parece estar asociada a un pronóstico incluso peor.

Biasucci et al. Han encontrado una *odds ratio* (OR) de 8,7 para los nuevos sucesos isquémicos inestables durante 1 año de seguimiento en pacientes con una concentración de proteína C reactiva > 3 mg/L en el momento del alta, en comparación con los pacientes que tenían una concentración < 3 mg/L, valor que resultó ser estadísticamente significativo por análisis multivariable²⁸.

Las troponinas (T e I) son unos marcadores sensibles de daño isquémico miocárdico, y pueden ser detectadas de manera precoz tras un daño miocárdico menor. Las troponinas han demostrado ser extremadamente útiles para la estratificación del riesgo a corto y mediano plazo en pacientes con angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, lo que plantea la cuestión sobre si el valor pronóstico de los marcadores de inflamación, como la proteína C reactiva, es de tipo incremental respecto a los marcadores de mionecrosis.

Los primeros estudios que abordaron la cuestión del valor incremental de la proteína C reactiva sobre las troponinas fueron publicados en 1998. Morrow et al, mostraron, en un subestudio del ensayo TIMI 11A, que las concentraciones de proteína C reactiva y de troponina T tenían un impacto aditivo sobre el pronóstico de los pacientes, encontrando que las concentraciones bajas de proteína C reactiva y los valores negativos de troponina T estaban asociados a un riesgo de muerte menor del 1% a los 14 días, frente al 9% observado cuando la concentración de proteína C reactiva era elevada (15 mg/L) y existía positividad precoz para la troponina T obtenida a la cabecera del paciente.

Rebuzzi et al, estudiaron a 102 pacientes con angina inestable y confirmaron que la seronegatividad para los dos marcadores (troponina T y elevación de proteína C reactiva) estaba asociada a un riesgo muy bajo de infarto de miocardio (menos del 2% a los 3 meses), y que la proteína C reactiva es útil para la estratificación del riesgo de los pacientes con troponina T negativa, el 15% de los cuales, teniendo la proteína C reactiva elevada, presentaron un infarto de miocardio a los 3 meses.

Estas observaciones fueron posteriormente confirmadas por otros estudios y, en particular, por el ensayo FRISC²⁸. Es importante destacar que las troponinas parecen ser más útiles que la proteína C reactiva para predecir el pronóstico a corto plazo, ya que en general indican la presencia de lesiones ateroscleróticas coronarias complicadas asociadas a un alto riesgo de recurrencias a corto plazo.

Por el contrario, la proteína C reactiva es un marcador de estímulos desestabilizadores subyacentes y por tanto, puede ser un marcador mejor para el pronóstico a largo plazo.

En un análisis de un subgrupo de los estudios FRISC y TIMI 11B, la troponina T y la troponina I, respectivamente, fueron capaces de identificar a los pacientes que se podían beneficiar de una protección antitrombótica con heparina de bajo peso molecular. De manera similar, la administración de un inhibidor de la glucoproteína plaquetaria IIb/IIIa y una estrategia invasiva han demostrado ser beneficiosas en el manejo de pacientes inestables con elevación de troponinas, pero no en pacientes inestables con una concentración normal de troponinas. Por el contrario, el riesgo aumentado que se asocia a la elevación de proteína C reactiva no se reduce por los tratamientos actuales que incluyen regímenes antitrombóticos potentes y una estrategia invasiva.

Por tanto, parece que se han establecido las bases para la búsqueda de nuevos tratamientos capaces de contrarrestar de forma eficiente el aumento del riesgo conferido por el pico inflamatorio asociado a los síndromes coronarios agudos²⁹.

1.3.4.- PÉPTIDO NATRIURÉTICO TIPO B. MARCADOR DE FUNCIÓN VENTRICULAR.

Recientemente, el péptido natriurético cerebral tipo B (PNB) ha demostrado que aporta información pronóstica independiente en los síndromes coronarios agudos. A mediados de la década de 1950, se tuvo la certeza de que el corazón funcionaba como un órgano endocrino cuando se detectaron gránulos secretorios en la aurícula de animales de experimentación.

Años después se observó que la administración de homogenizado de aurícula a ratas, provocaba un aumento del volumen urinario y natriuresis, de esta forma en 1984, la estructura del péptido natriurético auricular fue identificada, y en 1988 el PNB fue aislado de cerebro de cerdos, con efecto diurético y natriurético similar al PAN, reconociendo que el principal sitio de síntesis de PNB es el miocardio ventricular³⁰.

Demostrando entonces que la aurícula bajo estrés, secreta péptido natriurético auricular (PAN) y que los ventrículos secretan pre-pro-péptido natriurético cerebral (PNB), un vasodilatador que actúa vía GMPc.

El estrés ventricular, o el estiramiento del músculo cardíaco, como consecuencia de la sobrecarga de volumen y presión como ocurren en la insuficiencia cardíaca, provocan una mayor expresión del RNA mensajero y una mayor síntesis de PN. La expresión del gen del PNB es inducida en aproximadamente una hora en respuesta a sobrecarga de presión y volumen.

El primer producto que se sintetiza es una preprohormona de 132 aminoácidos (AA), que luego es procesada en un precursor proteico de 108 AA, el proPNB. Posteriormente, la endoproteasa furina, cliva al proPNB y se generan dos péptidos biológicamente activos, el PNB y un fragmento terminal, el NT-proPNB. Cuando existen situaciones de sobrecarga de volumen o de presión, el PNB es sintetizado y constituye un mecanismo protector en estas situaciones.

Por lo tanto, el aumento del mismo es un marcador de disfunción cardíaca y stress. Estas no son las únicas causas donde se encuentra un valor elevado del PNB.

El PNB es una neurohormona de 32 aminoácidos que se sintetiza en los ventrículos y se libera a la circulación en respuesta a incrementos del estrés parietal, lo cual activa la natriuresis, produce vasodilatación e inhibe el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el simpático adrenérgico (Figura 9).

Las concentraciones de PNB están relacionadas a índices de presión y volumen ventricular izquierdo. Recientemente la forma en la que se ha buscado la depresión miocárdica ha sido mediante la identificación de hormonas circulantes de estrés miocárdico que indiquen disfunción ventricular, como es el péptido natriurético cerebral (PNB) y pro-péptido natriurético cerebral (pro-BNP), las cuales son pruebas rápidas que detectan en forma confiable la disfunción miocárdica. Sus niveles se encuentran elevados en pacientes con insuficiencia cardíaca pero también en aquellos con infarto y angor inestable³¹.

Muchos estudios señalan que los valores de PNB serían un método sensible, tanto para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca (IC) como para la estratificación de riesgo, así como un predictor independiente del pronóstico de eventos adversos en estos pacientes. Se ha demostrado en muchos de ellos, que la elevación de concentraciones de PNB distingue falla cardíaca de otras formas de disnea, de manera más exacta que la fracción de expulsión ventricular izquierda, con una sensibilidad mayor del 90% y una especificidad del 80-90%. Estos resultados fueron soportados utilizando una prueba de PNB comercialmente avalada y validada en un estudio multicéntrico de 1586 pacientes admitidos en la sala de urgencias por disnea³².

Estos péptidos tienen un efecto diurético, natriurético, hipotensor y disminuyen la respuesta simpática sistémica y renal, la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la secreción de endotelinas. De este modo se limita el efecto vasoconstrictor y de retención de sodio que se da como respuesta en la falla cardíaca³³.

La concentración del PNB es menos del 20% que la del PAN en sujetos normales, pero en IC las concentraciones del primero exceden a las del PAN. Además el PNB prácticamente no se expresa en el miocardio normal, por lo que es más específico que el PAN a la hora de evaluar pacientes con insuficiencia cardíaca. Por lo tanto, este mayor rango de concentraciones y su especificidad en situaciones de falla cardíaca ha motivado que el uso de PNB sea más frecuente que el del PAN en la práctica habitual.

El NT-proPNB tiene una concentración similar al PNB en individuos normales, pero en situaciones de insuficiencia cardíaca, el NT-proPNB aumenta 4 veces por encima del PNB. La vida media del PNB es de 20 minutos y el NT-pro PNB es de 90 minutos lo que hace que el primero sea más útil en la monitorización de pacientes críticos. Sin embargo, no se han demostrado diferencias significativas entre los dos marcadores para la detección de disfunción del ventrículo izquierdo³⁴.

UTILIDAD EN LA PRÁCTICA CLÍNICA.

A. DIAGNÓSTICO:

El nivel del PNB puede ser útil para la identificación de disfunción cardíaca. De acuerdo a algunos trabajos, la determinación del mismo en la urgencia, tiene una sensibilidad del 100% y especificidad del 75% para la detección de insuficiencia cardíaca. Valores de PNB menores de 100 pg/ml tuvieron un alto valor predictivo negativo (90%) y valores elevados, mayores de 500 pg/ml tuvieron un valor predictivo positivo alto (87%) para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca.

Para valores intermedios, o sea entre 100 y 500 pg/ml, el valor predictivo también fue significativo cuando la determinación del péptido se acompañaba de algunos elementos que orientaran al diagnóstico de insuficiencia cardiaca. Valores elevados de NT-proPNB, pueden ayudar al diagnóstico de disfunción diastólica de la misma forma que ocurre en la disfunción sistólica, sin encontrarse diferencias en los valores del mismo³⁵.

De acuerdo a algunos trabajos, el hecho de incorporar la determinación del PNB en pacientes con disnea que consultaron a un servicio de emergencias, redujo la necesidad de internamiento, el uso de cuidados críticos y costos. Se ha reportado que sólo a un tercera parte de pacientes con una historia de enfermedad pulmonar y que han consultado por disnea a un servicio de emergencia, se les efectuó un diagnostico de insuficiencia cardiaca correcto³⁶⁻³⁷.

B. PRONÓSTICO:

En pacientes con angina de pecho estable y que fueron sometidos a cinecoronariografía, se midió el NT-pro PNB y se observó en un seguimiento a nueve años que el 28% de los paciente habían muerto. Estos últimos tenían valores del péptido más elevados que el resto de los pacientes. Además eran de mayor edad, tenían menor fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, mayor incidencia de diabetes y de antecedentes de infarto de miocardio. Además en insuficiencia cardiaca el aumento del PNB se ha relacionado a riesgo de mortalidad³⁸.

		RECEPTOR CONOCIDO
ANP 1-28	<i>ESTRUCTURA PRIMARIA</i>	NPR-A NPR-C
BNP 1-32		NPR-A NPR-C
CNP 1-22		NPR-B NPR-C

FIG. 8.- ESTRUCTURA DEL PNB.

1.3.5.- NUEVOS BIOMARCADORES CARDIACOS.

En años recientes, han surgido nuevos biomarcadores serológicos para el diagnóstico y la estratificación del riesgo de los pacientes con SICA, los cuales además de intervenir en su fisiopatología, intervienen también en su pronóstico³⁹.

Los desencadenantes de la inflamación en la aterogénesis incluyen los factores de riesgo clásicos, como la hipercolesterolemia, la hipertensión, la diabetes, la obesidad, la hiperhomocisteinemia, el tabaquismo y las infecciones.

La respuesta inflamatoria no sólo promueve el inicio de un proceso aterosclerótico, sino que también contribuye al posterior crecimiento del ateroma y a la precipitación de sucesos trombóticos agudos. El endotelio arterial normal en contacto con la sangre circulante resiste la adhesión firme de leucocitos, incluidos los monocitos sanguíneos⁴⁰.

Después de la activación inflamatoria, las células endoteliales aumentan la expresión de varios tipos de moléculas de adhesión leucocitarias, lo que favorece la adhesión y posterior migración de monocitos y linfocitos T a través de las células endoteliales hacia la pared arterial.

Varias citocinas quimiotácticas también participan en la movilización de monocitos y linfocitos⁴¹.

Una vez que los monocitos se instalan en la pared arterial, adquieren características de macrófagos tisulares y células espumosas que secretan especies reactivas del oxígeno, citocinas pro inflamatorias, metaloproteinasas (MMP), factores de crecimiento y factor tisular, lo que amplifica el proceso inflamatorio local.

En la pared arterial, las células T pueden interactuar con antígenos del tipo de lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas y proteínas de estrés térmico (endógenas o microbianas), lo que conduce a la activación de los leucocitos y a la producción de citocinas⁴².

En particular, los linfocitos T coadyuvantes que están dentro del ateroma pueden convertirse en células secretoras de citocinas pro inflamatorias (Interleucina 1 [IL-1], factor de necrosis tumoral [TNF], interferón gamma [IFN- γ]), conocidas como células TH1, o en células secretoras de citocinas antiinflamatorias (IL-4, IL-10), conocidas como células TH2. Las células TH1 que producen IFN- γ , una citocina pleiotrópica implicada en la activación monocito/macrófago, son las que en general predominan en un ateroma.

De hecho, los marcadores sistémicos de inflamación, como la *proteína C reactiva*, están asociados a un riesgo mayor, a largo plazo, de padecer infarto agudo de miocardio, accidente cerebro vascular o enfermedad vascular periférica severa⁴³.

Mientras que los desencadenantes inflamatorios y los mecanismos de las fases iniciales de aterogénesis son relativamente bien conocidos, los desencadenantes inflamatorios y los mecanismos de las complicaciones trombóticas agudas de las placas de ateroma son probablemente diferentes y todavía se desconocen⁴⁴.

2.- JUSTIFICACIÓN.

Diversos estudios han documentados la importancia en forma aislada de estos nuevos biomarcadores cardiacos en el SICA, demostrando así por ejemplo que la troponina participa no sólo en el diagnóstico sino que al igual que la proteína C reactiva tiene un valor pronóstico, y el péptido natriurético tipo B ha sido el mejor marcador de disfunción ventricular izquierda y interviniendo de esta forma también en el pronóstico en pacientes con SICA sin elevación del segmento ST.

Por tal motivo, debido a lo observado previo a esta investigación, en lo reportado en la literatura y lo observado en nuestra Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares, que en algunos enfermos con valores de estos biomarcadores cardiacos muy elevados, podrían ser estratificados de alto riesgo, antes de un evento clínico, diseñamos el presente estudio para evaluar la correlación de valores elevados de estos biomarcadores en forma aislada o combinada con el pronóstico del infarto agudo del miocardio con elevación de ST.

Para que un biomarcador sea valorable en la práctica clínica debe ser rápidamente medible y seguro a un razonable costo, con información para el diagnóstico y pronóstico. El PNB, Troponina I y PCR, cumplen estas características, en pacientes con SICA. Se ha hecho énfasis en el diagnóstico y estratificación de riesgo temprano en estos pacientes con el fin de disminuir su mortalidad, la cual continúa siendo elevada hasta nuestros días. Por lo que consideramos que es importante hacer la determinación de algunos mediadores de *necrosis, inflamación y disfunción ventricular izquierda* en forma conjunta pueden estratificar a los pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST.

Ante este panorama y con los antecedentes señalados resulta importante que no existe hasta el momento actual un estudio con este propósito reportado en la literatura, por lo que nos hemos dado a la tarea de realizarlo.

3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La cardiopatía isquémica ha sido en las últimas décadas, la principal causa de muerte en los países occidentales.

La supervivencia a corto y largo plazo va a depender de varios factores, siendo el más importante la función ventricular, que viene determinada por la cantidad de miocardio necrosado, es decir por el tamaño del infarto y por la cantidad de miocardio comprometido, que a su vez dependerá de la extensión y severidad de las lesiones en las arterias coronarias. Otro factor importante será la inestabilidad eléctrica del músculo cardíaco, que dependerá del substrato afectado por el proceso isquémico.

Existen también una serie de variables clínicas que han demostrado tener valor pronóstico en la supervivencia post infarto.

Sin embargo no existen estudios con marcadores séricos que de manera combinada nos orienten sobre el pronóstico del infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST.

Es precisa la identificación individual y la estratificación de los pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio, ya que la mortalidad y recurrencia de los sucesos isquémicos se presenta con mayor frecuencia en el curso de los primeros meses post infarto. También debemos estratificar el riesgo a fin de diseñar la correcta prevención secundaria en cada caso.

Por lo anterior, consideramos que es importante conocer cual es el pronóstico de los niveles elevados de los distintos biomarcadores cardiacos (Troponina I, Proteína C Reactiva, Péptido Natriurético tipo B) en forma individual o combinada en los pacientes con síndrome coronario agudo del tipo infarto agudo del miocardio con elevación del ST.

4.- HIPÓTESIS.

NULA:

La combinación de niveles elevados de péptido natriurético tipo B, troponina I y proteína C reactiva, no son indicadores de mal pronóstico en los pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del ST.

ALTERNA:

La combinación de niveles elevados de péptido natriurético tipo B, troponina I y proteína C reactiva, son indicadores de mal pronóstico en los pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del ST.

5.- OBJETIVOS.

5.1.- OBJETIVO GENERAL.

Determinar el valor pronóstico de la elevación de los biomarcadores cardiacos (troponina I, proteína C reactiva y péptido natriurético tipo B) en forma individual y combinada, sobre los pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del ST.

5.2.- OBJETIVO ESPECIFICO.

A.- Determinar la utilidad de la troponina I, en la estratificación temprana de pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del ST.

B.- Determinar la utilidad de la proteína C reactiva, en la estratificación temprana de pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del ST.

C.- Determinar la utilidad del péptido natriurético tipo B, en la estratificación temprana de pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del ST.

6.- MATERIAL Y MÉTODOS:

Se realizó el estudio en la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI de febrero a julio del 2007, en pacientes detectados con diagnóstico de infarto agudo del miocardio con elevación del ST de acuerdo a los criterios diagnósticos de la *ESC: European Society of Cardiology*; y *ACC: American College of Cardiology 2000*.

A.- TIPO DE ESTUDIO.

- Estudio de cohorte:
 - longitudinal, prolectivo, observacional.

B.- UNIVERSO DE ESTUDIO

Pacientes consecutivos admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el lapso de tiempo establecido, con diagnóstico de infarto agudo del miocardio con elevación del ST, de cualquier edad y género, sin discriminar por el tratamiento recibido.

C.- CRITERIOS DE SELECCIÓN.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes de cualquier género y cualquier edad, con criterios diagnósticos de síndrome coronario agudo del tipo infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST de acuerdo a las siguientes características:

- a) Dolor precordial opresivo \geq 20 minutos de duración.
- b) Elevación del segmento ST \geq 1 mm en 2 o mas derivaciones contiguas en el electrocardiograma y en caso de extensión a ventrículo derecho que tengan elevación del segmento ST mayor de 2 mm en la derivación V4R o bien elevación del segmento ST mayor en V1 que en V2, dentro de las primeras 12 hrs de establecido el cuadro clínico.
- c) Elevación de creatinfosfocinasa total o fracción MB al doble de su valor normal.
- d) Elevación de troponina I mayor de 0.10 ng/dl.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

Pacientes con condiciones preexistentes conocidas de aumento de niveles plasmáticos de estos biomarcadores cardiacos:

Neoplasias en fase terminal

Infecciones severas

Insuficiencia cardiaca crónica

Padecimientos inmunológicos

Enfermedades de la glándula tiroides

Insuficiencia renal crónica

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con expedientes incompletos.

D.- VARIABLES

VARIABLES INDEPENDIENTES.

PÉPTIDO NATRIURÉTICO TIPO B.

Definición Conceptual. Es una neurohormona de 32 aminoácidos que se sintetiza en los miocitos auriculares y ventriculares y se libera a la circulación en respuesta a incrementos del estrés parietal, lo cual activa la natriuresis, produce vasodilatación e inhibe el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el simpático adrenérgico. Sus concentraciones están relacionadas a índices de presión y volumen ventricular izquierdo.

Definición operacional: Es la presencia de niveles séricos elevados de PNB, determinado mediante estudio de inmunofluorescencia, con equipo de Triage ®, dentro de las primeras 72 hrs. del ingreso a la UCIC. Tomando como rango normal de 0 a 100 pg/ml.

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

Escala de medición: picogramos por mililitro.

TROPONINA I

Definición Conceptual: Proteína globular (24,000 Daltons) que forma parte de los mecanismos de regulación de la contracción del músculo cardiaco, presente en las fibras miocárdicas.

Definición operacional: Es la presencia de niveles séricos elevados de Tnl, determinado mediante estudio de inmunofluorescencia, con equipo de Triage ®, al ingreso a la UCIC. Tomando como rango normal de 0.05 a 0.10 ng/dl. Sin embargo con fines pronósticos y de acuerdo a lo referido en la literatura tomamos como significativos niveles \geq a 7 ng/dl.

Tipo de variable: Cuantitativa Continua.

Escala de medición: nanogramos por decilitro.

PROTEINA C REACTIVA (PCR):

Definición Conceptual: Es una proteína anormal (mioglobina cercana a la zona gama) producido en el hígado, catalogado como reactante de fase aguda, que se eleva cuando hay una infección o inflamación aguda en el organismo.

Definición operacional: Es la presencia de niveles séricos elevados de PCR, determinado mediante estudio de nefelometría cinética, dentro de las primeras 72 hrs. del ingreso a la UCIC, tomando como valor normal en el adulto menor a 0.8 mg/ml. Con fines pronósticos y de acuerdo a lo reportado en la literatura tomamos como significativos niveles ≥ 2 mg/ml.

Tipo de variable: Cuantitativa Continua.

Escala de medición: miligramos por mililitro.

VARIABLES DEPENDIENTES.

EVENTO CARDIOVASCULAR MAYOR (MACE)

Definición conceptual: Es la presencia de isquemia recurrente que se manifiesta por angina persistente, infarto o muerte que amerite revascularización de urgencia ya sea quirúrgica o percutánea del vaso culpable.

Definición operacional: Se determinará durante su estancia en la UCIC y a los 30 días del evento coronario agudo.

Tipo de variable: Cualitativa nominal.

Escala de medición: Presente o ausente.

ANGINA

Definición conceptual: Es la recurrencia de la angina que puede ocurrir después de las primeras 24 hrs. posterior al infarto agudo de miocardio y durante el primer mes de evolución (30 días).

Definición operacional: Se determinará durante su estancia en la UCIC y a los 30 días del evento coronario agudo.

Tipo de variable: Cualitativa nominal.

Escala de medición: Presente o ausente.

INFARTO DEL MIOCARDIO O REINFARTO:

Definición conceptual: Ausencia o disminución del flujo sanguíneo al miocardio originado por la formación de un trombo en una arteria coronaria.

Definición operacional: Es la presencia de síntomas de isquemia recurrente con cambios electrocardiográficos del segmento ST en > 0.1 mv en 2 derivaciones relacionadas o la aparición de nuevas ondas Q acompañadas de elevación de los niveles de CPK o fracción MB al doble del basal o más del 50% del valor previo obtenido en la hospitalización.

Tipo de variable: Cualitativa nominal.

Escala de medición: Presente o ausente.

FALLA VENTRICULAR IZQUIERDA

Definición conceptual: Situación en la que el corazón no expulsa la sangre suficiente para los requerimientos metabólicos de los tejidos o sólo es capaz de hacerlo aumentando anormalmente su presión de llenado

Definición operacional: Se evaluará durante su estancia en la UCIC de acuerdo a las manifestaciones clínicas, radiográficas y en algunos pacientes mediante ecocardiograma.

Tipo de variable: Cualitativa nominal.

Escala de medición: Presente o ausente.

MUERTE

Definición conceptual: Es la presencia de muerte de origen cardiaco.

Definición operacional: Se determinará durante su estancia en UCIC y a los 30 días del evento coronario agudo.

Tipo de variable: Cualitativa nominal.

Escala de medición: Presente o ausente.

POTENCIALMENTE CONFUSORAS.

DIABETES MELLITUS

Definición conceptual: Es una enfermedad endocrina de etiología multifactorial que se caracteriza por la elevación plasmática de glucosa.

Definición operacional: Pacientes con diagnóstico previo de diabetes mellitus y/o uso de fármacos hipoglucemiantes y de acuerdo con la clasificación de I “Comité de expertos en el diagnóstico y clasificación de Diabetes Mellitus en 1997”

Tipo de variable: Cualitativa nominal.

Escala de medición: Presente o ausente.

FRACCION DE EXPULSIÓN DEL VENTRICULO IZQUIERDO

Definición conceptual: es el porcentaje de sangre que se expulsa del ventrículo izquierdo en cada latido.

Definición operacional: Se evaluará por ventriculografía en caso de ser sometido a estudio de cateterismo cardiaco o por ecocardiograma.

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

Escala de medición: Porcentaje.

NUMERO DE VASOS ENFERMOS.

Definición conceptual: Es la arteria coronaria que tiene una estenosis significativa (>70% por angiografía visual).

Definición operacional: Se incluirán todos los vasos con estenosis mayores del 70%.

Tipo de variable: Ordinal.

Escala de medición: Número.

E.- TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se calculó utilizando un valor alfa de 0.05, valor beta de 0.10, con un poder del 90% e intervalo de confianza de 95% para un valor delta esperado del 15%, se requirieron 74 pacientes.

$$n = \frac{2(z\alpha + z\beta) + 2\pi(1-\pi)}{\delta^2}$$

7.- ANALISIS ESTADISTICO.

Se realizará mediante estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas y con frecuencia y proporción para variables nominales. Análisis univariado con Chi 2 para variables cualitativas y t de student para continuas. Cálculo de RR con IC de 95% para variables de desenlace. Análisis multivariado con regresión logística.

8.- PROCEDIMIENTOS

Al ingreso del paciente se hará una evaluación clínica para conjuntar los criterios diagnósticos, con realización de estudios paraclínicos, según se refiere más adelante.

MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Se realizó una hoja de recolección de datos, (anexo 1) para obtención de la información de los expedientes de los pacientes desde su internamiento, en el que se encuentran las variables demográficas y los hallazgos clínicos, electrocardiográficos y ecocardiográficos tanto basales como finales, así como también los de evolución de cada paciente.

REALIZACIÓN DE PROCEDIMIENTOS:

1.- *ELECTROCARDIOGRAMA.*

Se hará toma rutinaria de electrocardiograma utilizando el Equipo Kenz o Fukuda en 12 derivaciones estándar en el paciente en reposo, durante el evento coronario agudo, en episodios de dolor precordial, al ingreso y de forma rutinaria las 7 u 8 de la mañana de cada día durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos coronarios.

2.- *TOMA DE EXÁMENES DE LABORATORIO.*

Se efectuarán al ingreso del paciente, y cada 12 o 24 hrs. como parte del seguimiento y monitorización del paciente, o bien de forma urgente en caso de reincidencia del dolor, datos de falla ventricular izquierda, inestabilidad hemodinámica. Incluyendo química sanguínea, perfil de lípidos, biometría hemática, tiempos de coagulación, electrolitos y estado ácido base, gasometría, curva enzimática (TGO, CPK, CPK-MB, DHL).

a) DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES DE TNI.

Se realizará a su ingreso a la UCIC y/o dentro de las primeras 72 hrs., se tomará la muestra de sangre periférica y se procesará mediante estudio de inmunofluorescencia, con equipo de Triage®.

b) DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES DE BNP.

Se realizará a su ingreso a la UCIC y/o dentro de las primeras 72 hrs., se tomarán 2 ml de sangre periférica en un tubo con EDTA, y se procesarán mediante estudio de inmunofluorescencia, con equipo de Triage®.

c) DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES DE PCR.

Se realizará a su ingreso a la UCIC y/o dentro de las primeras 72 hrs, tomando la muestra de sangre periférica, y será procesada mediante estudio de nefelometría cinética para PCR.

3.- ECOCARDIOGRAMA.

En algunos pacientes se realizará un ecocardiograma dentro de las primeras 24 a 48 hrs. de establecido el cuadro clínico, con medición de los diámetros ventriculares (sistólico y diastólico), septum interventricular, pared posterior, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo por métodos de área longitudinal.

9.- SEGUIMIENTO.

Se dará seguimiento de la evolución de los pacientes en la fase hospitalaria, con determinación de variables al momento del ingreso, así como el estado clínico, presencia de complicaciones durante los primeros 30 días. El seguimiento se hará por medio de la revisión de expedientes y de acuerdo a la evolución referida en las notas de consulta externa, y también se realizarán llamadas telefónicas a todos los participantes.

10.- CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se incluirá a todos los pacientes que acepten de conformidad su estudio y tratamiento en base al consentimiento informado (anexo 2) o en caso de estado confusional agudo o bien estado de coma se obtendrá el consentimiento informado de los familiares directamente relacionados en el orden de cónyuge, hijos, padres, hermanos. Se realizará el protocolo en base a los derechos humanos y de los pacientes establecidos en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, sobre los principios éticos para la investigación Médica que involucra a sujetos humanos, adoptada por la 18va Asamblea Médica Mundial, Helsinki Finlandia 1964, modificada en Tokio, Japón 1975.

Se trata de un estudio observacional donde no se influirá a causa de la presente investigación en el tratamiento de los pacientes por lo que los requerimientos éticos de este estudio corresponden al resguardo de confidencialidad y el rigor de la investigación.

11.- RECURSOS.

A.- FÍSICOS:

- Expedientes clínicos.
- Boletas de recolección de datos.
- Material bibliográfico
- Papel
- Lapiceros
- Copiadora
- Computadora personal e impresora
- Paquete estadístico

B.- HUMANOS:

- Investigador principal, autor del trabajo
- Tutor
- Revisor
- Cardiólogos clínicos

C.- ECONÓMICOS:

Todos los gastos correrán a cargo del autor del trabajo de investigación.

12.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

- *Enero 2007.* Diseño del protocolo.
- *Febrero a Julio 2007.* Recolección de datos y estudio de pacientes, revisión de expedientes clínicos y llamado telefónico.
- *Agosto 2007.* Procesamiento de la información y análisis estadístico de los datos recolectados.
- *Septiembre 2007.* Presentación del Informe Final.

	DISEÑO DEL PROTOCOLO	CAPTURA DE DATOS	ANÁLISIS DE DATOS	PRESENTACIÓN DEL INFORME FINAL
ENERO	X			
FEBRERO		X		
MARZO		X		
ABRIL		X		
MAYO		X		
JUNIO		X		
JULIO		X		
AGOSTO			X	
SEPTIEMBRE				X

13.- RESULTADOS.

De un total de 110 pacientes estudiados, 86 fueron del género masculino (78%) y 24 del género femenino (22%). Con una promedio de edad de 61 años \pm 11.7 años. El factor de riesgo cardiovascular encontrado con mayor frecuencia fue tabaquismo en un 67% (n=74), seguido de hipertensión arterial sistémica 60% (n=67); diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemia se encontraron en un mismo porcentaje (47%). No existió diferencia estadísticamente significativa para los desenlaces con los factores de riesgo.

Ochenta y ocho pacientes (80%) ya contaban con historia cardiovascular relevante como infarto del miocardio en 26% de los casos (n=29), 42 pacientes eran portadores de angina estable en clase funcional II-III de la Sociedad Canadiense de Cardiología SCC (27 y 11% respectivamente). Nueve pacientes (8%) habían sido sometidos a angioplastia previa, y con menor frecuencia se encontraron pacientes con antecedente de revascularización miocárdica quirúrgica y portadores de valvulopatía (ambos 4%). Sin diferencia significativa en los desenlaces.

La localización del infarto fue la siguiente: Inferior en 60 pacientes (55%), anterior 42% (n=46), lateral 30% (n=33), inferior con involucro de ventrículo derecho 19% (n=21), posterior 17% (n=19). El 95% de los pacientes presentaron angina como manifestación clínica, 74% disnea y 3% síncope. El 75% tuvieron una clasificación Killip Kimbal I y solo el 3% fueron KK IV. La complicación eléctrica más frecuentemente encontrada fue bloqueo AV completo en 14 pacientes, seguida por BCRDHH (n=7), fibrilación auricular (n=7). Cinco pacientes cursaron con taquicardia ventricular y fibrilación ventricular las cuales fueron remitidas, sólo un paciente presentó BCRIHH.

Los niveles de corte considerados de mal pronósticos en relación a eventos cardiovasculares mayores para los diferentes biomarcadores fueron los siguientes: proteína C reactiva \geq 2mg/ml (p=0.0001), niveles de péptido natriurético tipo B \geq 100 ng/ml (p=0.032), y troponina I \geq 7 pg/dl (0.017).

En cuanto a la estrategia de reperfusión establecida, 44% recibieron Trombolisis y en 20% se realizó Angioplastia Primaria, 36% no recibieron ningún tipo de tratamiento de reperfusión. El resto del tratamiento anti isquémico óptimo durante su estancia en la UCIC fue regulado en relación a las características clínicas, eléctricas y en algunos casos ecocardiográficas de cada paciente.

Se realizó análisis univariado a fin de determinar los predictores para la ocurrencia de cada uno de los desenlaces, que evidenció: De los pacientes sin *ningún biomarcador* elevado por arriba de los niveles séricos establecidos para este estudio, sólo uno cursó con angina postinfarto ($p=0.45$). Sin significancia estadística para desenlaces. De la misma forma en los pacientes que contaban con *un solo biomarcador* elevado no se observó significancia estadística para eventos adversos.

Cuando se encontraban elevados *dos biomarcadores*, el 5.4% de los pacientes de este grupo ($n=6$) cursaron con angina postinfarto ($p=0.04$).

En los pacientes con *tres biomarcadores elevados* de forma simultánea, se observó lo siguiente: angina postinfarto en 8.1% ($p=0.03$), re infarto en 4.5% ($p=0.005$), 10.9% datos de falla ventricular izquierda ($p=0.001$), encontrando una mortalidad del 5.4% en este grupo ($p=0.001$).

Se observaron eventos cardiovasculares mayores (MACE) en 1 paciente (0.9%) con 0 biomarcadores (RR 0.58 IC 95% [0.10-3.43], $p=0.51$), en 4 con 1 biomarcador (3.6%), (RR 0.51 IC 95% [0.20-1.29] $p=0.117$), en 11 pacientes (10%) con 2 biomarcadores (RR 2.0 IC 95% [1.1-3.4], $p=0.002$), y en 21 pacientes (19%) con 3 biomarcadores (RR 3.67, IC 95% [2.24-6.0], $p<0.0001$).

En el análisis multivariado la presencia de 3 biomarcadores positivos fue un factor de riesgo independiente para muerte en la fase temprana del infarto ($p=0.001$).

14.- DISCUSIÓN.

La cardiopatía isquémica sigue siendo la principal causa de morbi mortalidad en el mundo occidental, incluyendo nuestro país. Hasta hace 10 años la discusión de los biomarcadores cardiacos para el diagnóstico de esta patología, estaba limitada a las enzimas: creatinfosfokinasa, CPK-MB, aspartato aminotransferasa, y lactato deshidrogenasa. Sin embargo, recientemente la incorporación de la troponina (I y la T), como biomarcador de necrosis, dio origen a un detallado algoritmo diagnóstico para la cardiopatía isquémica aguda. Resultando ser más sensible y específica de necrosis del miocito que la CK-MB y pequeñas elevaciones proporcionan información pronóstica.

Han surgido también nuevos biomarcadores serológicos para el diagnóstico y la estratificación del riesgo de los pacientes con SICA, los cuales además de intervenir en su fisiopatología, como es el caso de la proteína C reactiva (PCR) intervienen también en su pronóstico.

La proteína C reactiva ha sido usada principalmente como un marcador de inflamación sistémica. Ahora es sabido, que la inflamación también juega un papel central en aterogénesis y sus complicaciones. Así, la PCR no sólo puede reflejar el grado de inflamación en la aterosclerosis, si no también puede jugar un papel directo en la ruptura de la placa y la trombosis (aterotrombosis).

Recientemente, el péptido natriurético cerebral tipo B (PNB) ha demostrado que aporta información pronóstica independiente en los síndromes coronarios agudos. Las concentraciones de PNB están relacionadas a índices de presión y volumen ventricular izquierdo. Sus niveles se encuentran elevados en pacientes con insuficiencia cardiaca pero también en aquellos con infarto y angor inestable.

Hasta el momento el estudio de estos biomarcadores de forma combinada estaba enfocado a los síndromes coronarios agudos *sin elevación del ST*, como lo reportado en los estudios OPUS-TIMI 16, donde se estudiaron 450 pacientes y 1635 en el TACTICS-TIMI 18, sumando entre ambos estudios mas de 2000 pacientes, y en los cuales se encontró que cada uno de los biomarcadores cardiacos (TnI, PCR y PNB) eran predictores independientes de eventos adversos (muerte, infarto y falla ventricular izquierda), sin embargo al categorizar de acuerdo al número de biomarcadores elevados, se encontró cerca del doble de mortalidad por cada biomarcador adicional elevado.

En esta investigación, realizada en 110 pacientes consecutivos, que a diferencia de los estudios previos, cuentan con diagnóstico de infarto agudo del miocardio *con elevación del ST*, observamos que la elevación de estos tres biomarcadores en forma combinada, (por arriba de los niveles establecidos para pronóstico, previamente reportados en la literatura) aporta información pronóstica independiente y complementaria. Por lo que la utilización de estos 3 biomarcadores (Troponina I, proteína C reactiva y péptido natriurético tipo B), los cuales son fácilmente medibles, son de gran apoyo para la estratificación de riesgo temprana en este tipo de pacientes, encontrando una buena correlación con la elevación de estos biomarcadores (de forma independiente y en combinación), para todos y cada uno de los puntos finales primarios: angina, re infarto, insuficiencia cardiaca y muerte.

En nuestro estudio identificamos que los niveles altos de estos tres biomarcadores nos indican mal pronóstico, pero este se convierte en un factor independiente de muerte temprana cuando se encuentran en forma combinada, lo cual nos indica un proceso de vulnerabilidad de la placa o de multiplaca, que condiciona mayor territorio en riesgo, lo cual se refleja con una elevación muy marcada de troponina I, y a su vez causa mas elevación del mejor indicador de falla ventricular. Lo que explica el peor pronóstico en estos pacientes.

15.- CONCLUSIONES.

La determinación de niveles elevados en forma simultánea de troponina I, proteína C reactiva y péptido natriurético tipo B, como mediadores de necrosis, inflamación y disfunción ventricular izquierda respectivamente, aportan información pronóstica importante en este tipo de pacientes. Por lo que realizar una simple determinación de los mismos desde su ingreso al servicio de urgencias o durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos cardiovasculares, y agrupar a los pacientes de acuerdo al número de biomarcadores cardíacos elevados, puede proporcionar información complementaria y permite la estratificación de riesgo de eventos cardiovasculares mayores en el seguimiento a corto y largo plazo.

16.- BIBLIOGRAFIA.

1. Mortalidad por Cardiopatía Isquémica según género. *Epidemiología. Sistema Único de información*. 2002 35:19.
2. Liebowitz JO. The history of Coronary Heart Disease. Berkeley. Calif: University of California Press; 1970.
3. Keys A. Atherosclerosis: a problem in newer Public Health. *J Mt Sinai Hosp* 1953; 20:118-139.
4. Dawber TR. The Framingham Study. The epidemiology of atherosclerotic disease. Cambridge: Harvard University Press, 1980.
5. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE Jr. Epidemiological approaches to heart disease: The Framingham Study. *Am J Public Health* 1951;41:279-286.
6. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie L, and Stokes J. Factors of risk in the development of coronary heart disease: six year follow up experience. *Ann Intern Med* 1961; 55:33-50.
7. Rose GA, Blackburn H. Cardiovascular Surveys Methods. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1968.
8. Gillum RF, Fortmann SP, Prineas RJ, Kottke TE. International diagnostic criteria for acute myocardial infarction and stroke. *Am Heart J* 1984;108:150-158.
9. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined: A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/ American College of Cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21:1502-1513.
10. Jaffe AS. WHO criteria: Where do we go from here?. En: Adams JE, Apple FS, Jaffe AS, Wu AHB, editors. *Markers in Cardiology: current and future clinical applications*. Futura Publishing Company, Armonk, NY, 2001: 63-74.
11. Ammann P, et al. Raised cardiac troponins. *BMJ* 2004; 328:1028-1029.
12. Jaffe AS, Katus H. Acute coronary syndrome biomarkers: the need for more adequate reporting. *Circulation* 2004; 110:104–6.
13. James SK, Lindahl B, Armstrong P, et al. A rapid troponin I assay is not optimal for determination of troponin status and prediction of subsequent cardiac events at suspicion of unstable coronary syndromes. *Int J Cardiol* 2004; 93:113–20.
14. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1996; 335:1342–1349.
15. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335:1333– 41.

16. Galvani M, Ottani F, Ferrini D, et al. Prognostic influence of elevated values of cardiac troponin I in patients with unstable angina. *Circulation* 1997; 95:2053–9.
17. Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, et al. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation* 2000; 102:1216–20.
18. Adams JEI, Bodor GS, Davila-Roman VG, et al. Cardiac troponin I: a marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation*. 1993; 88:101–106.
19. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, et al, for the FRISC Study Group. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2000; 343:1139–1147.
20. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999; 340:115–126.
21. Pearson ThA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon III RA, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107:499-511.
22. Morrow DA, Ridker PM. C-reactive protein, inflammation, and coronary risk. *Med Clin North Am*. 2000;84:149–161.
23. Yeh ETH, Willerson JT. Coming of age of C-reactive protein. Using inflammation markers in cardiology. *Circulation* 2003; 107: 370-2.
24. Bhatt DL, Topol E. Need to test the arterial inflammation hypothesis. *Circulation* 2002; 106:136-40.
25. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105:1135-43.
26. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently and in combination with troponina T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1460–1465.
27. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation*. 1999; 100:96–102.
28. Yeh ET, Anderson HV, Pasceri V, and Willerson JT. C-reactive protein: linking inflammation to cardiovascular complications. *Circulation* 2001;104:974-5.
29. Anand SS, Razak F, Yi Q, Davis B, Jacobs R, Vuksan V, et al. C reactive protein as a screening test for cardiovascular risk in a multiethnic population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:1509-15.
30. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1685-95.

31. Sudoh T, et al. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 332:78-81.
32. Lemos JA, et al. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *The Lancet* 2003; 362:316-322.
33. King L, et al. Natriuretic peptide receptors and the heart. *Heart* 2002; 87:314-315.
34. Stein et al. Natriuretic Peptides: Physiology, Therapeutic Potential, and Risk Stratification in Ischemic Heart Disease. *Am Heart J* 1998; 135(5):914-923.
35. Hunt et al. The role of the circulation in processing pro brain natriuretic peptide (proBNP) to amino-terminal BNP and BNP-32. *Peptides* 1997; 18(10):1475-1481.
36. Hunt et al. Immune reactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-pro-BNP): a new marker of cardiac impairment. *Clinical Endocrinology* 1997; 47:287-296.
37. Cowie MR, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patient's with possible heart failure in primary care. *Lancet* 1997; 350:1349-53.
38. Dao Q, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:379-85.
39. Muders et al. Evaluation of plasma natriuretic peptides as markers for left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1997; 134:442-449.
40. De Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2001; 345:1014 –1021.
41. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, et al. Elevation of B-type natriuretic peptide in the setting of myocardial ischemia. *Circulation* 2001; 104(suppl II) II-485. Abstract.
42. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345:1014-21.
43. Valli N, Gobinet A, Bordenave L. Review of 10 years of the clinical use of brain natriuretic peptide in cardiology. *J Lab Clin Med* 1999; 134:437-44.
44. Maisel A. B-Type natriuretic peptide levels: diagnostic and prognostic in congestive heart failure. What's next? *Circulation* 2002; 105:2328-31.

17.-TABLAS Y GRÁFICAS

TABLA I.- CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES CON IAM CEST.

Características	n (%)
<i>Número de pacientes</i>	110(100)
<i>Rango de edad</i>	20-93
Media	61± 11.7
<65 años	72(65)
<i>Género</i>	
Masculino	86(78)
Femenino	24(22)
<i>FRCV</i>	
DM2	52(47)
HAS	67(60)
DLP	52(47)
TBQ	74(67)
<i>HCV</i>	
IAM Previo	29(26)
Angor estable	30(27)
Angor Inestable	12(10)
RVM	4(3.6)
Angioplastia Previa	9(8.2)
Valvulopatía	4(3.6)
<i>Localización del Infarto</i>	
Anterior	46(41)
Inferior	60(54)
Posterior	19(17)
Lateral	33(30)
VD	21(19)
<i>Killip Timbal</i>	
I	82(74)
II	21(19)
III	4(3.6)
IV	2(2.7)
<i>Estrategia de Repercusión</i>	
Trombolisis	48(44)
ACTP Primaria	22(20)
Sin tratamiento	40(36)

FRCV: factor de riesgo cardiovascular, HCV: historia cardiovascular, DM2: diabetes mellitus tipo 2, HAS: hipertensión arterial sistémica, DLP: dislipidemia, TBQ: tabaquismo, IAM: infarto agudo del miocardio, RVM: revascularización miocárdica, VD: ventrículo derecho, ACTP: angioplastia coronaria percutánea.

TABLA II.- NIVELES SÉRICOS DE LOS BIOMARCADORES CARDIACOS ENCONTRADOS EN PACIENTES CON IAM CEST.

	PCR	BNP	TNI
Media	4.29	352.29	17.35
Mediana	1.94	137.50	14.25
Derivación Estándar	5.63	619.11	12.06
Curtosis	5.56	30.42	2.69
Error de Curtosis	0.46	0.46	0.46
Mínimo	0.10	9.70	0.12
Máximo	28.60	5,000.00	74.30

TABLA III.- ANÁLISIS UNIVARIADO DE RIESGO PARA EVENTOS CARDIOVASCULARES MAYORES DE ACUERDO AL NÚMERO DE BIOMARCADORES CARDIACOS EN PACIENTES CON IAM CEST.

	N (%)	VALOR DE <i>p</i>
AIFI		
0	1(0.9)	0.64
1	4(3.6)	0.56
2	6(5.4)	*0.04
3	9(8.1)	*0.03
RE IAM		
0	0	0.75
1	0	0.27
2	1(0.9)	0.10
3	5(4.5)	*0.005
FVI		
0	0	0.33
1	1(0.9)	0.51
2	8(7.2)	0.33
3	12(10.9)	*0.001
MUERTE		
0	0	0.71
1	0	0.21
2	1(0.9)	0.056
3	6(5.4)	*0.001

AIFI: angina inestable post infarto, RE IAM: re infarto agudo del miocardio, FVI: falla ventricular izquierda, MACE: eventos cardiovasculares mayores. **p*<0.05 (estadísticamente significativa)

TABLA IV. ANÁLISIS UNIVARIADO DE RIESGO PARA MACE EN PACIENTES CON IAM CEST RELACIONADO AL NÚMERO DE BIOMARCADORES.

MACE	N (%)		RR (IC 95%)	VALOR DE p
	0	1(0.9)	0.58(0.10-3.43)	0.51
1	4(3.6)	0.51(0.20-1.42)	0.11	
2	11(10)	2.0(1.1-3.4)	*0.002	
3	21(19)	3.67(2.24-6.0)	*< 0.001	

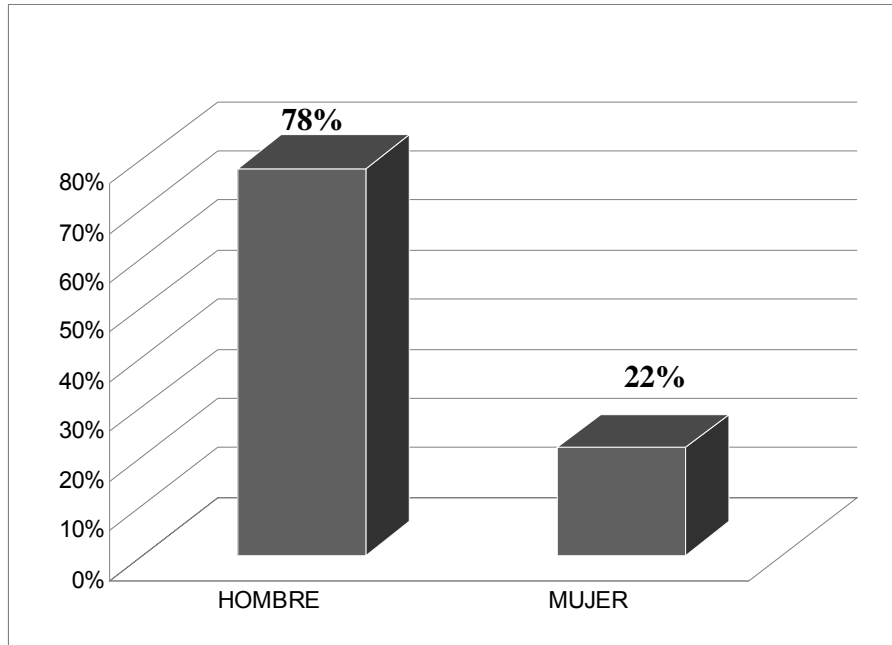
* $p < 0.05$ (estadísticamente significativa)

TABLA V. ANALISIS MULTIVARIADO PARA MACE RELACIONADO AL NUMERO DE BIOMARCADORES EN PACIENTES CON IAM CEST

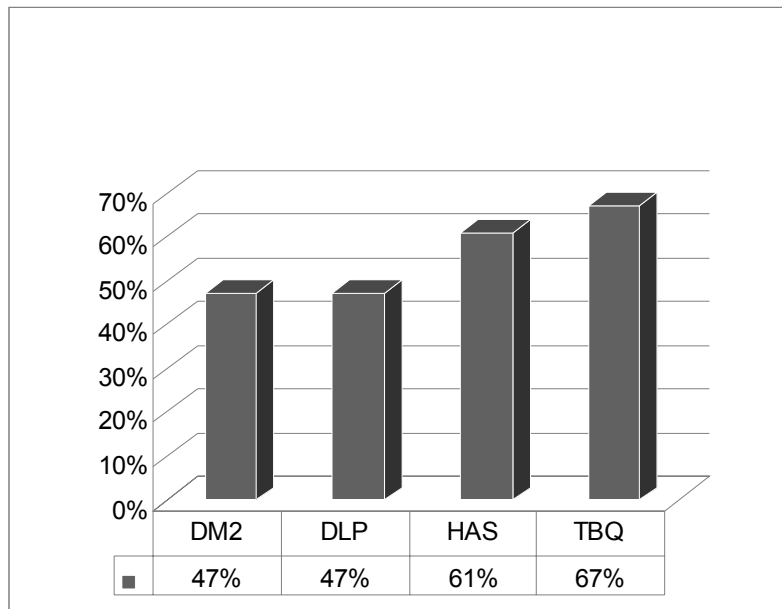
COEFICIENTE					
MODELO	COEFICIENTE NO ESTANDARIZADO		COEFICIENTE ESTANDARIZADO	t	SIGNIFICANCIA
	B	Std. Error	OR		
(Constante)	0.0123	0.0256		0.4817	0.6310
3 Biomarcadores	0.1946	0.0499	1.63	3.8976	0.0002

Variable dependiente: Muerte

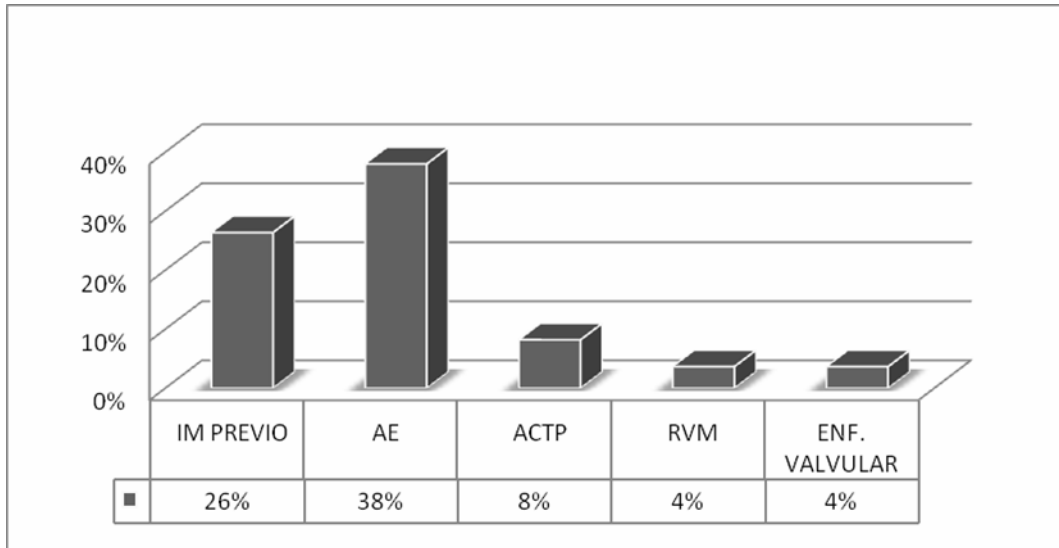
GRÁFICA I.- DISTRIBUCIÓN POR GÉNERO DE LOS PACIENTES CON IAM CEST.



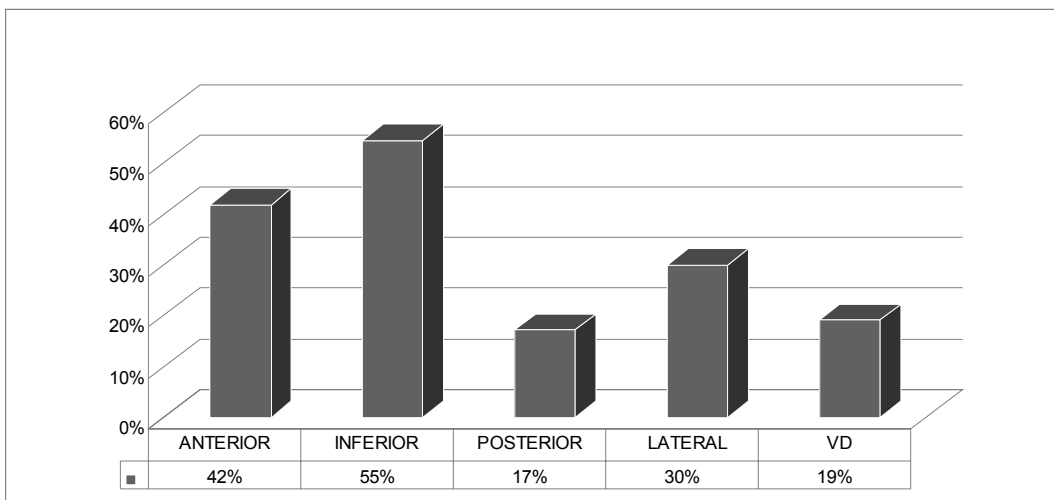
GRÁFICA II.- FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR ENCONTRADOS EN LOS PACIENTES CON IAM CEST.



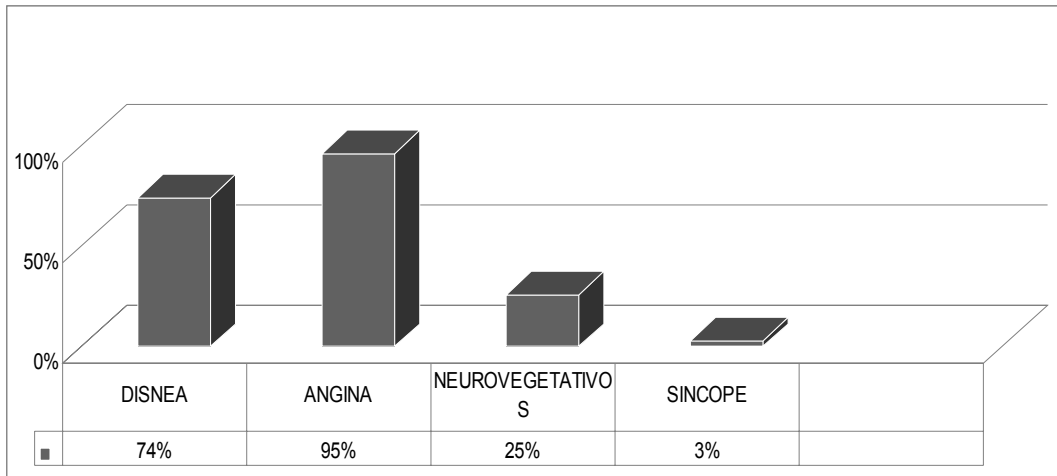
GRÁFICA III.- HISTORIA CARDIOVASCULAR ASOCIADA EN PACIENTES CON IAM CEST.



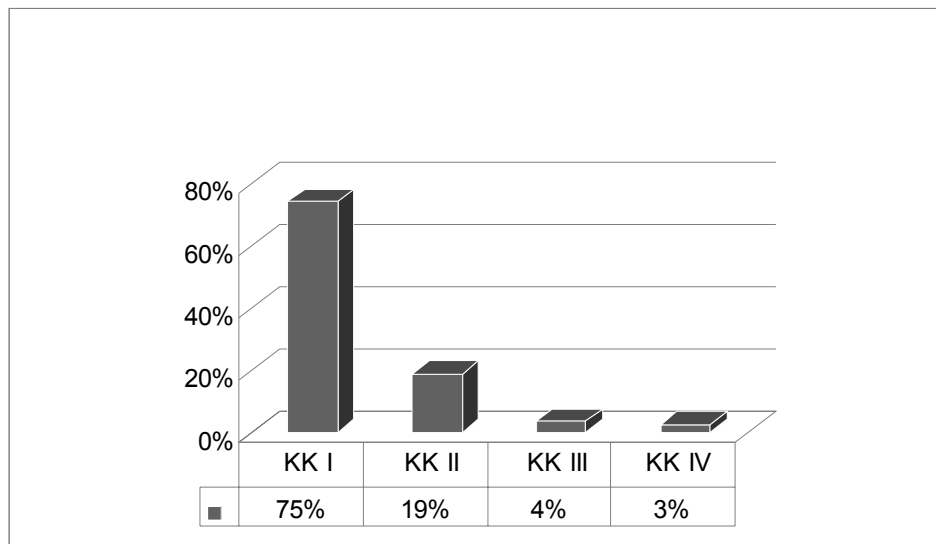
GRÁFICA IV.- LOCALIZACIÓN ELECTROCARDIOGRÁFICA DEL IAM CEST.



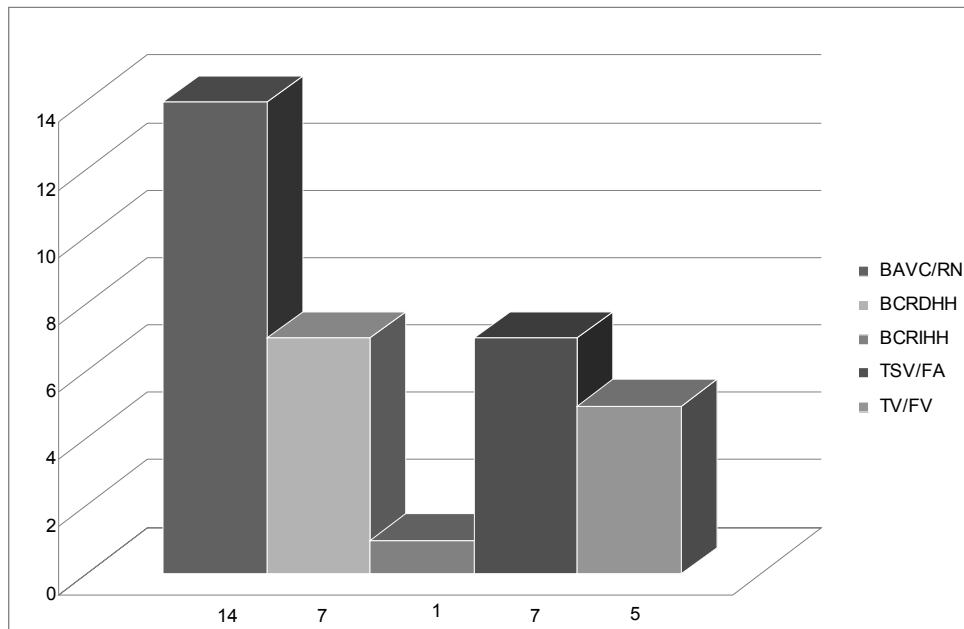
GRÁFICA V.- PRESENTACIÓN CLÍNICA DEL SÍNDROME CORONARIO AGUDO TIPO IAM CEST.



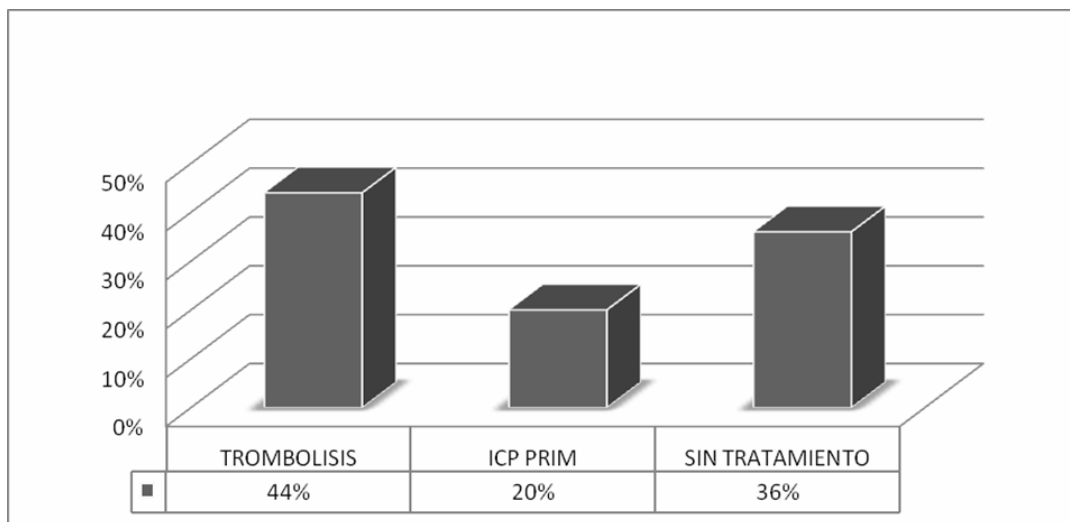
GRÁFICA VI.- CLASIFICACIÓN DE KILLIP KIMBAL DE PACIENTES CON IAM CEST.



GRÁFICA VII.- COMPLICACIONES ELÉCTRICAS MÁS FRECUENTEMENTE ENCONTRADAS EN PACIENTES CON IAM CEST.



GRÁFICA VIII.- ESTRATEGIA DE REPERFUSIÓN UTILIZADA EN LOS PACIENTES CON IAM CEST.



GRÁFICA IX.- PORCENTAJE DE BIOMARCADORES ELEVADOS DE FORMA COMBINADA EN LOS PACIENTES CON IAM CEST.

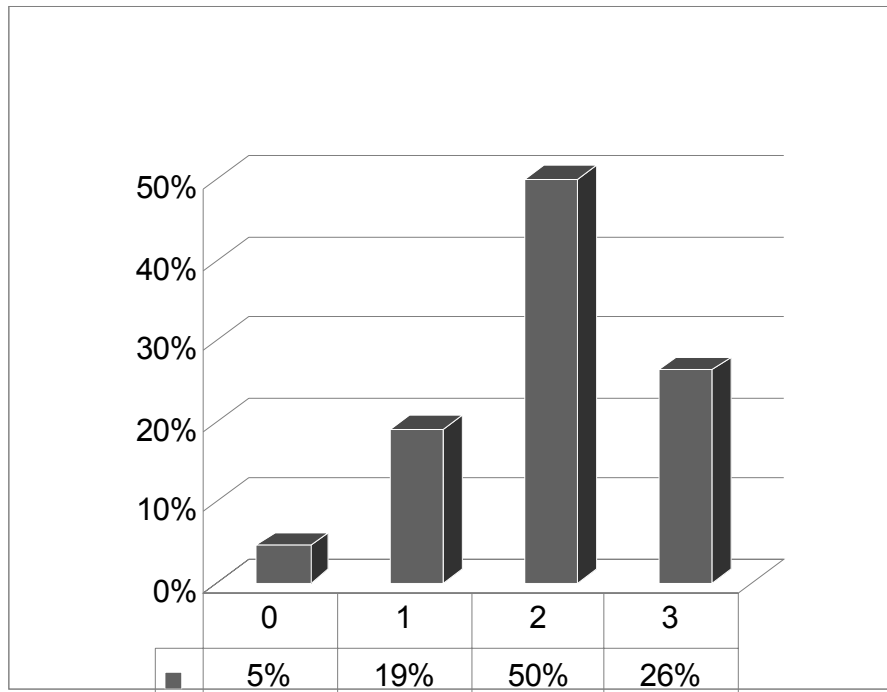
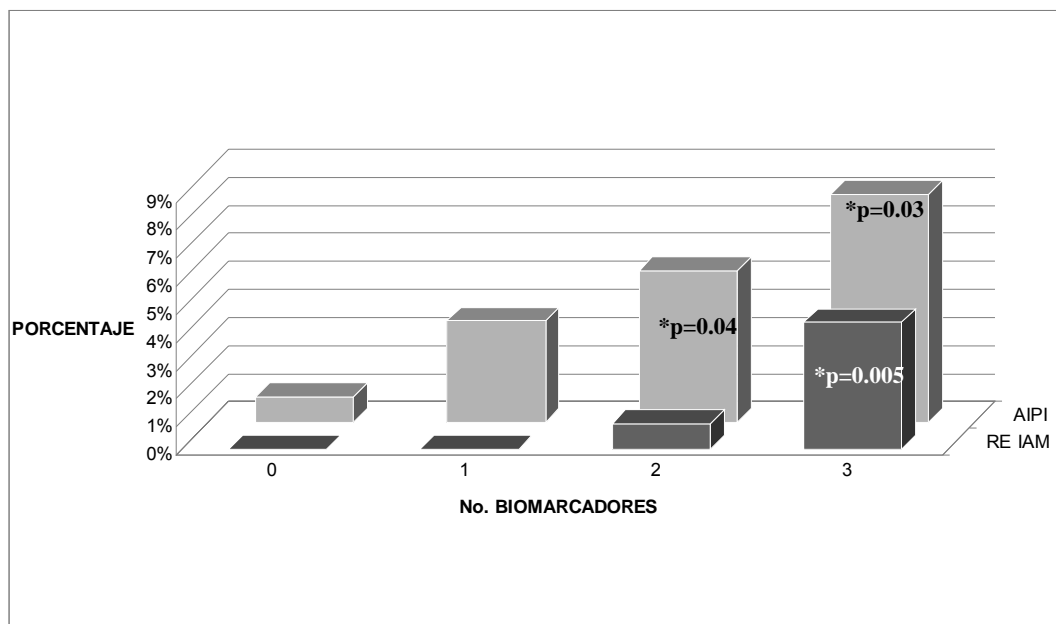
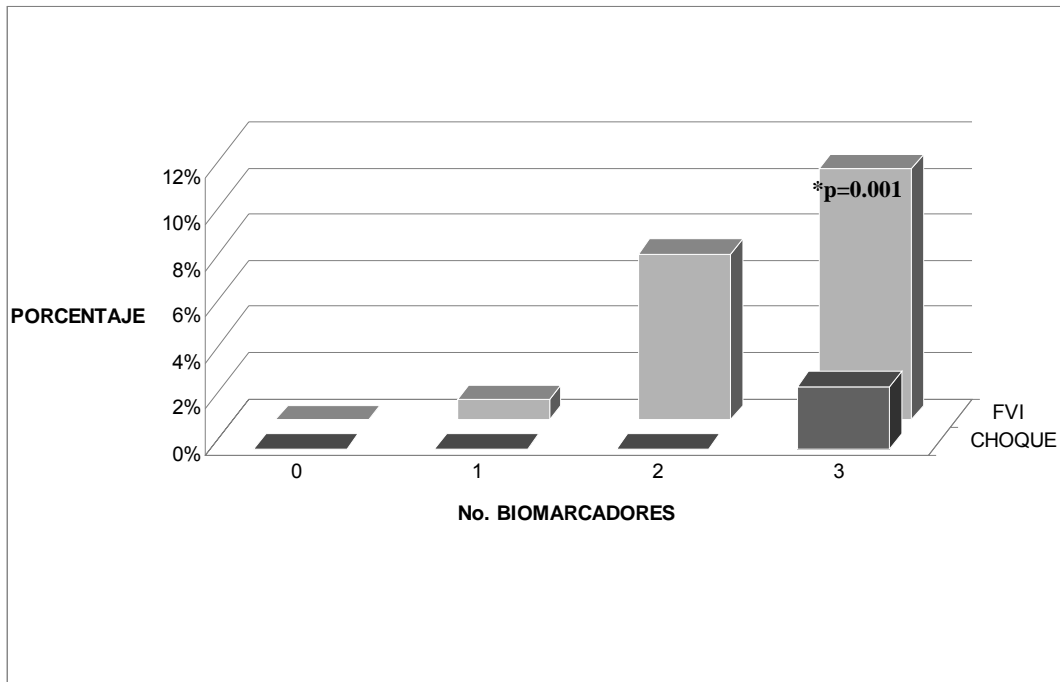


GRÁFICO X.- EVENTOS ISQUÉMICOS RELACIONADOS AL NÚMERO DE BIOMARCADORES CARDIACOS EN LOS PACIENTES CON IAM CEST.



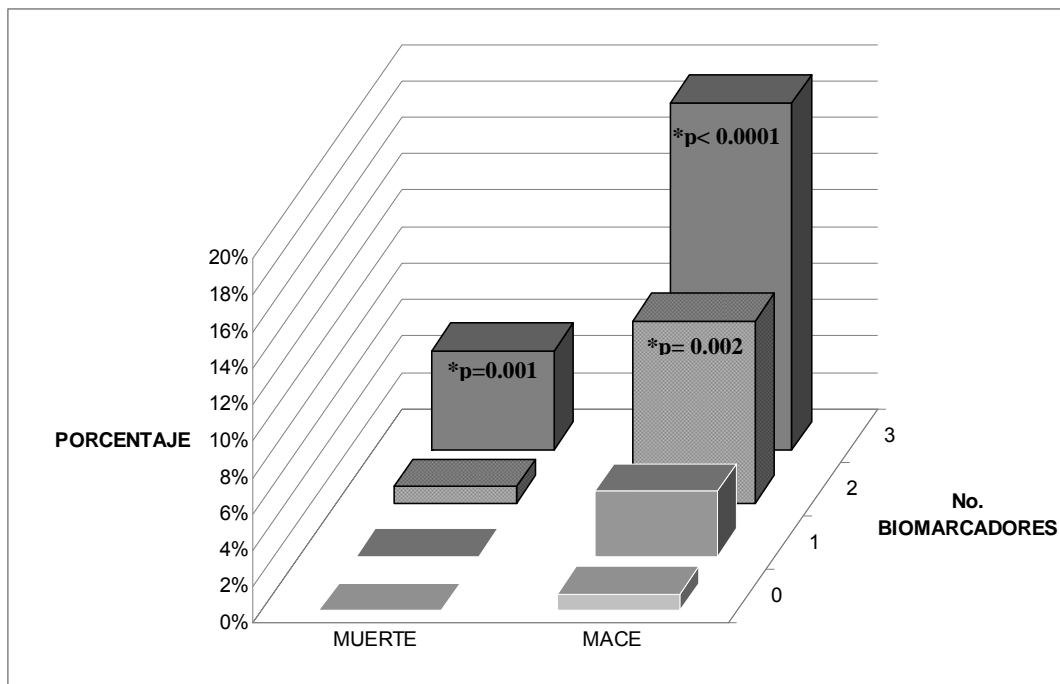
*p<0.05 (estadísticamente significativa)

GRÁFICA XI.- EVENTOS DE INSUFICIENCIA CARDIACA RELACIONADOS AL NÚMERO DE BIOMARCADORES CARDIACOS EN PACIENTES CON IAM CEST.



*p<0.05 (estadísticamente significativa)

GRÁFICA XII.- MUERTE Y EVENTOS CARDIOVASCULARES MAYORES RELACIONADOS AL NÚMERO DE BIOMARCADORES CARDIACOS COMBINADOS EN PACIENTES CON IAM CEST.



*p<0.05 (estadísticamente significativa)

ANEXO 1.- HOJA DE CAPTURA DE DATOS

UNIDAD DE ALTA ESPECIALIDAD

HOSPITAL DE CARDIOLOGIA

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

A) DATOS GENERALES:

NOMBRE _____ AFILIACION _____ NUMERO _____ FECHA _____
ING _____

1. SEXO: FEMENINO () MASCULINO () 2.

EDAD _____ TELEFONO: _____

B) FACTORES DE RIESGO:

SI NO
1.DM () ()
2.HAS () ()
3.DISLIPIDEMIA () ()
4.TABAQUISMO () ()

C) HISTORIA CARDIOVASCULAR:

SI NO ANT. INF. LAT. VD
1.IM PREVIO () () () () () ()
2.ANGOR () () ESTABLE() INESTABLE()
3.RVM () ()
4.ACTP () ()
5.VALVULOPATIA () () M() Ao() T() P()

D) SINTOMAS:

SI NO DURACION: EVOLUCION:
<20min >20min <48hrs >48hrs Con Neurovegetativos BORG
1.ANGINA () () () () () () () ()
2.DISNEA () () CFI() CFII() CFIII() CFIV()
E) SIGNOS: TA ____/____ FREC. CARDIACA ____ FREC. RESP. ____

1.CONGESTION PULMONAR SI() NO() 2.TERCER RUIDO SI() NO()
3.INSUFICIENCIA MITRAL () ()

F) ELECTROCARDIOGRAMA: INGRESO:

ANT. INF. LAT. VD SI NO
1. ↑ ST (≥1mm) () () () () 1. CMG () ()
2. ↓ ST (≥1mm) () () () () 2. HVCP () ()
3Q SIGNIFICATIVA () () () () 3. EDEMA PULM () ()
4. ECG 90 MIN: % ↓ST____, % ↑ST____.

G) RADIOGRAFIA DE TORAX

H) EOCARDIOGRAMA: FECHA _____ HORA _____
VENTRICULO IZQUIERDO: DDVI _____ MM DSVI _____ MM SEPTUM _____ MM PARED
POSTERIOR _____ MM E-SEPTUM _____ MM FEVI _____ % FAVI _____ % VSF _____ ML

MOVILIDAD

DELVI: _____
DEFECTO DE PERFUSIÓN: SI () NO (), %
DEFECTO _____

VENTRICULO DERECHO: FEVD _____ %

I) LABORATORIO: GLLUC _____ UREA _____ CREAT _____ CPK _____ CPK-
MB _____ TNI _____ HB _____ LEUC _____

PLAQ _____ TP _____ TPT _____
TROPONINA I _____ PROTEINA C REACTIVA _____ BNP _____
INTERLEUCINA 6 _____ MIELOPEROXIDASA _____
OTROS _____

J) ANGIOGRAFIA CORONARIA

	TIMI INICIAL	TMP INICIAL	TIMI FINAL	TMP FINAL	OBSTRUCCION PRE/POST
TCI					
DA PROX () NO ()					
1 DIAG					
CIRCUNFLEJA 1() 2() 3()					
1 MO					
2 MO					
C. DERECHA 1() 2() 3()					
DP					
PL					
PUENTE AMI					
PUENTE VENA 1					
PUENTE VENA 2					

FEVI _____ %, VI _____, D2 _____

MOVILIDAD

VI _____
INSUF. MITRAL _____ OTRAS _____
COMPLIC. _____

HOSPITAL DE CARDIOLOGIA CMN SXXI

K) MONITOREO HEMODINAMICO: FECHA _____ HORA _____

	BASAL	30 MINUTOS	90 MINUTOS	24 HORAS	48 HORAS
FECHA					
FC					
TA					
PMAo					
TAP					
TAPM					
P.CUÑA					
PVC					
GC					
IC					
VL					
RVS					
RVP					
ITLVI					
ITLVD					
DOPA					
DOBUTA					
LEVOSIMENDAN	BOLO:	INFUSION:			
NORADRENALINA					
URESIS					
BNP					
BCPIA					

L) DIAGNOSTICO: _____

M) CIRUGIA:

1. RVM () 2. NUMERO DE PUENTES ()
3. CIRUGIA VALVULAR () M() Ao() TRIC()
4.
OTRA _____

DCP _____ PAo _____

N) COMPLICACIONES:

- FALLA POST BOMBA ()
IAM POST OPERATORIO ()
OTROS _____

O) SEGUIMIENTO:

	ARRITMIAS	ANGINA (CF)	IAM NO FATAL	DISNEA (CF)	MUERTE CARD/NOC
24 HRS ()	()	()	()	()	()/()
14 DIAS ()	()	()	()	()	()/()
3 MESES ()	()	()	()	()	()/()
6 MESES ()	()	()	()	()	()/()

MEDICO TRATANTE _____

ANEXO 2.- HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por medio de la presente yo _____ autorizo a la **Dra. Karina Lupercio Mora** (celular 0445527296796) y colaboradores para que me incluya en el protocolo de investigación titulado ***“UTILIDAD DE LOS BIOMARCADORES CARDIACOS EN LA ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO DEL SINDROME CORONARIO AGUDO CON ELEVACION DEL ST: TROPONINA I, PCR, BNP.”*** el cual consiste en que se me tome una muestra de sangre para hacer la determinación de algunas sustancias que se elevan en la sangre cuando existe un infarto en el corazón, las cuales en un momento dado pueden servir para identificar posibles complicaciones relacionadas al daño que sufrió mi corazón. Además tomará los datos de otros estudios como electrocardiogramas, ecocardiograma y cateterismo cardiaco que en forma rutinaria se realizan en este hospital como parte del manejo de mi padecimiento.

Mi participación en el estudio es voluntaria, se me ha explicado ampliamente de los riesgos y posibles ventajas de participar en el estudio. En caso de negarme esto no mermará en lo absoluto mi atención médica. Además se me ha aclarado que toda la información se manejará con absoluta discreción.

Atentamente: _____

Nombre completo y firma

Testigo:

Testigo:

Nombre, firma

Nombre, firma

México D.F. a _____