

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR  
FACULTAD DE MEDICINA**



**SCORE GRACE VERSUS EL SCORE TIMI PARA INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO SIN ELEVACION DEL ST Y ANGINA INESTABLE, DURANTE EL PERÍODO DE HOSPITALIZACION EN EL HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARIN, DESDE 01 DE ENERO DE 2011 HASTA EL 30 DE ABRIL DE 2014.**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO**

**NEY FERNANDO GARCÉS TINOCO  
LUIS GONZALO MONTENEGRO MEJÍA**

**DR. EDWIN GUZMÁN  
DIRECTOR CIENTÍFICO**

**DR. ALBERTO NARVÁEZ  
DIRECTOR METODOLOGICO**

**QUITO, 2014**

## AGRADECIMIENTOS

---

Agradecemos a todos aquellos amigos, compañeros, familiares y personal de la Universidad Católica quienes con sus aportes hicieron posible la realización de este estudio y contribuyeron a nuestro aprendizaje.

Un especial agradecimiento a los Doctores Edwin Guzmán y Alberto Narváez, quienes con su paciencia apoyo y tiempo, han conseguido concretar la realización de este sueño.

Al personal de enfermería del Hospital Carlos Andrade Marín por su exhaustiva labor llevando un registro de cada paciente ingresado. Al personal médico por su apoyo y guía con nuestro aprendizaje y en la ejecución de este proyecto.

## DEDICATORIA

---

### **Ney Fernando Garcés**

En el transcurso del tiempo solo he aprendido que lo más importante de la vida es acercarse a Dios y establecer una verdadera relación con él. Dedico este trabajo al dueño de mi tiempo, de mis fuerzas y flaquezas, al dueño de los latidos de mi corazón, a la razón de ser de mi vida. Abba este trabajo es para ti.

### **Luis Gonzalo Montenegro**

A Dios creador del milagro de la vida, el ser más perfecto que hay en el universo, quien nos colocó en este mundo y nos otorgó esta hermosa misión llamada medicina.

Dedicado a mis padres, Rommel Montenegro y Margarita Mejía, motores e impulsores de esto que ya no es más un sueño, sino una realidad. Suele decirse que los hijos son ingratos, pero deseo, que, como precio a la gratitud que les tengo este trabajo sea en honor a ellos.

A la mujer que camina a mi lado Gema Ortiz Vera, que hace honor a su nombre, es una piedra preciosa, amiga, compañera y futura colega. Hoy en día cada paso que doy es por y para a ella.

Al Ángel de mi vida, Tomás Alejandro, llegó en el momento preciso, Él es quien me da el complemento de alegría y satisfacción todos los días de desde que llego a mi vida. Sin el este proyecto no tendría ningún sentido.

---

A mis hermanos, que más que hermanos son mis amigos Daniel y José, quienes estuvieron conmigo en las buenas y en las malas, en las pelás y en los momentos de alegría. Ellos quienes me apoyaron y no me dejaron solo a mí o a mi nueva familia en los momentos de obscuridad y quienes rieron conmigo en los momentos de júbilo.

A mis suegros, Pedro Ortiz y Adelita Vera, progenitores de la mejor mujer del mundo, grandes personas que han llegado a darme su cariño y apoyo incondicional, basados en el cariño y amor hacia las personas más importantes de mi nueva vida.

A mi amigo Ney Fernando Garcés, quien me hizo parte de este momento, de este menester, depositó su confianza en mi persona para poder salir adelante, y juntos hemos podido contribuir a nuestro desarrollo mutuo y a la obtención de uno de los objetivos más importantes que en estos momentos estamos consiguiendo.

A mis amigos Alexander Osorio, Roberto Saá J., Patricio Yépez, José Miguel Chávez, Oswaldo Tamayo, David Fernández, entre otros colegas y amigos de carrera y de la vida; quienes fueron parte de la inspiración, alegría, gozo, consuelo, amistad, que en todos los momentos de la vida estuvieron presente, aquellas personas que quedaran en la memoria.

## LISTA DE TABLAS

---

TABLA 1. ANATOMÍA DE LAS ARTERIAS CORONARIAS.....	28
TABLA 2. CARACTERÍSTICAS BASALES ANALIZADAS PARA EL DESARROLLO DEL SCORE TIMI EN AI/IMSEST. TOMADO (ANTMAN E., ASSESSMENT OF THE TREATMENT EFFECT OF ENOXAPARIN FOR UNSTABLE ANGINA/NON- Q-WAVE MYOCARDIAL INFARCTION: TIMI 11B-ESSENCE META-ANALYSIS, 1999).....	70
TABLA 3. VARIABLES DEL SCORE TIMI Y PUNTUACIÓN.....	78
TABLA 4. ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO MEDIANTE EL PUNTAJE TIMI.....	83
TABLA 5. PARÁMETROS Y PUNTUACION DEL SCORE GRACE.....	86
TABLA 6 ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO GRACE.....	87
TABLA 8 CARACTERÍSTICAS DE LA VARIABLE COMPLEJA: VALOR CALCULADO DE GRACE. .....	88
TABLA 9 CARACTERÍSTICAS DE LA VARIABLE COMPLEJA: VALOR CALCULADO DE TIMI.....	90
TABLA 10. CARACTERÍSTICAS DE LAS VARIABLES RESPUESTA O EVENTOS ADVERSOS.....	91
TABLA 10. ANTECEDENTES CLÍNICOS PREVIOS AL INGRESO EN LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO.....	97
TABLA 11. PRESENCIA Y COMPARACIÓN DE LOS SCORES REGISTRADOS Y CALCULADOS.....	99
TABLA 14. VALOR DE CREATININA EN LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE IMSEST Y AI DURANTE EL INGRESO. HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN, QUITO. 2011 – 2014.....	102
TABLA 15. COMPARACIÓN ENTRE LOS PACIENTES CATALOGADOS COMO DE RIESGO ALTO POR LOS SCORES TIMI Y GRACE FRENTE A ELEVACIÓN DE LAS ENZIMAS CARDIACAS Y ALTERACIÓN DEL SEGMENTO ST Y CREATININA >1.19 EN LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE IMSEST Y AI DURANTE EL INGRESO.....	103
TABLA 16. RESUMEN DEL ÁREA BAJO LA CURVA (AUC) Y SIGNIFICANCIA ESTADÍSTICA (P) DE LOS SCORES TIMI Y GRACE FRENTE A EVENTOS, EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE IMSEST Y AI.....	106

## LISTA DE GRÁFICOS

---

GRÁFICO 1. NÚMERO DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE IMSEST Y AI POR AÑO DE INGRESO. HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN, QUITO. 2011 – 2014 .....	95
GRÁFICO 2. NÚMERO DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE IMSEST Y AI POR GÉNERO Y EDAD.....	96
GRÁFICO 3. ESTANCIA HOSPITALARIA EN DÍAS, DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE IMSEST Y AI.....	98
GRÁFICO 4. COMPARACIÓN DE LA ESTRATIFICACIÓN DEL SCORE TIMI Y GRACE, PRESENTE EN LA HISTORIA CLÍNICA VS LA CALCULADA POR LOS INVESTIGADORES EN LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE IMSEST Y AI.....	100
GRÁFICO 5. COMPARACIÓN DE LA PUNTUACIÓN DEL SCORE TIMI Y GRACE, PRESENTE EN LA HISTORIA CLÍNICA VS LA CALCULADA POR LOS INVESTIGADORES EN LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE IMSEST Y AI.....	101
GRÁFICO 6 ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO DE LOS SCORES TIMI VS GRACE EN LOS.....	103
GRÁFICO 7. ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO DEL SCORE TIMI Y GRACE EN LOS PACIENTES CON UN DIAGNÓSTICO DE IMSEST Y AI, QUIENES PRESENTARON DIFERENTES EVENTOS ADVERSOS DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN.....	104
GRÁFICO 8. ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO DE LOS SCORES TIMI Y GRACE EN LOS PACIENTES FALLECIDOS DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN, CON DIAGNÓSTICO DE IMSEST Y AI.....	105

## LISTA DE FIGURAS

---

FIGURA 1. DISTRIBUCIÓN DE ÍNDICE DE MASA CORPORAL, SOBREPESO Y OBESIDAD EN EL ECUADOR.. .....	22
FIGURA 2. SISTEMA DE CONDUCCIÓN CARDIACO A: INICIO DE LA CONDUCCIÓN ELÉCTRICA EN EL NÓDULO AV. B: PERPETUACIÓN DEL CICLO MEDIANTE FIBRAS ELÉCTRICAS DEL SISTEMA DE PURKINJE. TOMADO DE NETTER ANATOMÍA <sup>(NETTER F., 2011)</sup> .....	26
FIGURA 3. VASOS SANGUÍNEOS CORONARIOS. TOMADO DE NETTER <sup>(NETTER F., 2011)</sup> .....	27
FIGURA 4. RELACIÓN DE IRRIGACIÓN CORONARIA CON LA PARED VENTRICULAR.....	30
FIGURA 5. CORRESPONDENCIA DE LOS SEGMENTOS VENTRICULARES IRRIGADOS POR LAS ARTERIAS CORONARIAS. <sup>TOMADO DE (ALEMAN G., 2008)</sup> .....	31
FIGURA 6. CICLO CARDÍACO. <sup>TOMADO DE FISIOLÓGIA GUYTON (GUYTON A., ET AL., 2006)...</sup> .....	36
FIGURA 7. PUNTUACIÓN DE RIESGO TIMI.....	66
FIGURA 8. COMPARACIÓN DE LOS SCORES TIMI Y GRACE MEDIANTE CURVA ROC PARA MUERTE EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE IMSEST Y AI.....	106
FIGURA 9. COMPARACIÓN DE LOS SCORES TIMI Y GRACE MEDIANTE CURVA ROC PARA REINFARTO EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE IMSEST Y AI. HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN, QUITO. 2011 – 2014.....	107
FIGURA 10. COMPARACIÓN DE LOS SCORES TIMI Y GRACE MEDIANTE CURVA ROC.....	107
FIGURA 11. COMPARACIÓN DE LOS SCORES TIMI Y GRACE MEDIANTE CURVA ROC PARA INTERVENCIÓN CORONARIA DE URGENCIA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE IMSEST Y AI. HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN, QUITO. 2011 – 2014.....	108
FIGURA 12. CURVA ROC DE LOS SCORES TIMI Y GRACE FRENTE A LA APARICIÓN DE EVENTOS DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN, EN LOS PACIENTES HOSPITALIZADOS CON DIAGNÓSTICO DE IMSEST Y AI.....	109

## RESUMEN / ABSTRACT

---

### Resumen

**Introducción:** A nivel mundial, la cardiopatía isquémica representa la principal causa de morbimortalidad. Un millón de personas padecen un síndrome coronario sin elevación del ST cada año en los Estados Unidos <sup>(Longo D., et al, 2013)</sup>. En los pacientes que presentan la *elevación del segmento ST*, se procura realizar intervencionismo o fibrinólisis <sup>(Bonow R, 2012, pág. 1127)</sup>; ya que se supone la oclusión total de una arteria coronaria y sus graves complicaciones en el tejido miocárdico <sup>(Subcomité de ACLS 2012, 2012, págs. 100, 101)</sup>. Sin embargo en aquellos pacientes que no presentan el mencionado signo electrocardiográfico la toma de decisiones se dificulta sobre todo en función del pronóstico y el rumbo que tomará el tratamiento propuesto (conservador o invasivo). La elevación del segmento ST se presenta en el 33% del total de personas con un síndrome coronario agudo, el restante 67% no presenta alteraciones, pese a manifestar sintomatología <sup>(Bonow R, 2012)</sup>. Estas personas tienen una amplia variabilidad pronóstica, que va desde la ausencia de síntomas hasta la muerte <sup>(Correia L., 2010)</sup>. Por lo que se hace evidente la necesidad del uso de herramientas como los scores para apoyar el juicio clínico frente a la toma de decisiones.

Para el presente trabajo se escogieron los scores de riesgo de mayor uso en la actualidad y con los que mejor se han familiarizado los médicos del medio hospitalario ecuatoriano, el score de riesgo GRACE y el score de riesgo TIMI. El propósito de esta investigación consistió en determinar cuál de las dos escalas, tiene un mejor valor pronóstico para los pacientes de IMSEST y AI, frente a la aparición de eventos adversos como: Muerte, Reinfarto, Angina Refractaria, Intervención Coronaria de Urgencia y Aparición de un evento adverso durante la hospitalización.

**Métodos:** Se realizó un análisis retrospectivo en una cohorte histórica de pacientes que ingresaron con diagnóstico de AI o IMSEST, en el periodo de 01-ene-2011 al 30-abr-2014 en el Hospital Carlos Andrade Marín (HCAM) de Quito. Para cada uno de estos pacientes se calculó la puntuación de los Scores TIMI y GRACE mediante datos encontrados en el sistema informático de historias clínicas de la institución en mención. Luego se calculó el valor predictivo de las escalas para 4 eventos que fueron los siguientes: Muerte, Reinfarto, Angina Refractaria e Intervención Coronaria de Urgencia. Finalmente se compararon ambas escalas frente a cada uno de los eventos, con el fin de encontrar la mejor capacidad pronóstica, mediante curvas ROC para la obtención del estadístico C o Área bajo la curva.

**Resultados:** Se estudiaron a 378 pacientes atendidos por Infarto sin elevación del ST (IMSEST) y Angina Inestable (AI) durante los años 2011, 2012 y 2013 y cuatro meses de 2014. El sexo masculino predominó con el 78%, mostrando una relación aproximada de 4 a 1 frente a las mujeres. Se alcanzó la mayor frecuencia de estas patologías entre los 65 y 74 años siendo esta etapa cuatro veces mayor que el primer periodo de 20 a 44 años y aproximadamente ocho veces más que el último periodo estudiado (80 a 99 años). El diagnóstico con mayor prevalencia fue el IMSEST con un 69%, mientras que la AI apareció en un 31% en una relación aproximada de 3 a 1. 64% de pacientes tuvo al menos un evento adverso durante su hospitalización. En orden de frecuencia los eventos adversos fueron: Intervención Coronaria de Urgencia (51%), Angina Refractaria (12%) y Muerte (9%). El evento de menor incidencia fue el Reinfarto con el 5%.

El score GRACE mostró superioridad pronóstica sobre TIMI para la predicción de Muerte (AUC 0,72 p de 0,0001) y Reinfarto mientras que para Angina Refractaria, Intervención coronaria de Urgencia, Aparición de eventos durante al hospitalización, TIMI presenta valores estadísticamente significativos con un AUC baja, mientras que GRACE no prestó valores con significancia estadística.

**Conclusiones:** El Score de GRACE es superior a TIMI para predecir muerte con una adecuada AUC, mientras que TIMI se presenta como una mejor herramienta sobre GRACE para la predicción de Angina refractaria, Intervención coronaria de Urgencia y eventos durante la hospitalización aunque con valores bajos de AUC.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Acute coronary syndrome is a condition that involves totally uncertain consequences after happened, we as researchers we have proposed to compare the predictive prognostic value of risk scores Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) and Global Acute Coronary Events registry for (GRACE), which are used with some frequency in cardiology for acute coronary syndrome without ST elevation (ACS SEST) including diagnoses of Unstable Angina (UA) and acute myocardial infarction without ST elevation (NSTEMI ).

**Methods:** A retrospective analysis in a historical cohort of patients admitted with a diagnosis of UA or NSTEMI, in the period from 01-Jan-2011 to 30-Apr-2014 at the Carlos Andrade Marín (HCAM) Hospital. For each of these patients calculated score Score TIMI and GRACE using data found in the computer system of medical records of the institution in question, then value the predictive value of the scales 4 events were: Death, Re I myocardial Angina Refractory and Emergency Coronary Intervention. We compare the scales with each of the events and statistical ROC curve C.

**Results:** The GRACE score showed statistical superiority of TIMI, for predicting death in patients (AUC 0.72 p value 0.00), while for Refractory Angina TIMI resulted in a better area under the curve on GRACE with significance statistics (AUC 0.607 p value 0.020). For other events although the GRACE score he had better AUC, there was no statistical significance

that widely differ in both scales, establishing a "regular" at GRACE as forecast tool (for reinfarction, ICU, angina with subsequent hospitalization).

**Conclusions:** GRACE Score exceeds TIMI to predict death, but TIMI score has an advantage over GRACE about prediction for refractory angina. Both prognostic scores are useful for predicting events but without statistically significant differences. Prognostic scores should be used as tools for timely clinical management of patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation.

## INDICE DEL CUERPO PRINCIPAL

---

<b>1.</b>	<b>INTRODUCCION .....</b>	<b>13</b>
1.1.	INTRODUCCIÓN, JUSTIFICACIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA.....	13
1.2.	ANÁLISIS EPIDEMIOLÓGICO.....	18
1.2.1.	<i>Contexto mundial: El impacto de las Enfermedades No Transmisibles (ENT) .....</i>	<i>18</i>
1.2.2.	CARDIOPATÍA ISQUÉMICA.....	22
1.2.3.	INFARTO DE MIOCARDIO SIN ELEVACIÓN DEL ST Y ANGINA INESTABLE. (IMSEST/AI) .....	23
<b>2.</b>	<b>REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>25</b>
2.1.	BASES ANATÓMICAS CARDÍACAS .....	25
2.1.1.	<i>Circulación Coronaria.....</i>	<i>26</i>
2.1.2.	<i>Variaciones de las arterias coronarias.....</i>	<i>29</i>
2.1.3.	<i>Segmentos cardiacos y vascularización coronaria .....</i>	<i>30</i>
2.2.	BASES FISIOLÓGICAS CARDÍACAS .....	32
2.2.1.	<i>Potenciales de acción en el musculo cardiaco .....</i>	<i>34</i>
2.2.2.	<i>El ciclo cardiaco .....</i>	<i>35</i>
2.2.3.	<i>Precarga y Postcarga.....</i>	<i>38</i>
2.2.4.	<i>Resistencia miocárdica a la isquemia .....</i>	<i>39</i>
2.3.	ANGINA INESTABLE E INFARTO AGUDO SIN ELEVACIÓN DEL ST (AI/IMSEST) .....	41
2.3.1.	<i>Definición.....</i>	<i>42</i>
2.4.	FISIOPATOLOGÍA.....	43
2.4.1.	<i>Aterosclerosis.....</i>	<i>45</i>
2.4.2.	<i>Factores de riesgo.....</i>	<i>45</i>
2.4.3.	<i>Formación de la Placa.....</i>	<i>50</i>
2.4.4.	<i>Pasos en la patogenia de la Aterosclerosis <sup>(Kumar V., et al., 2010)</sup> .....</i>	<i>50</i>
2.4.5.	<i>Estructura general del Ateroma .....</i>	<i>53</i>
2.4.6.	<i>Inestabilidad de las placas ateroscleróticas .....</i>	<i>54</i>
2.4.7.	<i>Rotura de la placa.....</i>	<i>56</i>
2.4.8.	<i>Relación de la oclusión arterial con la clínica y el electrocardiograma. ....</i>	<i>59</i>
2.5.	MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE AI/IMSEST .....	60
2.6.	ELECTROCARDIOGRAFÍA DE AI/IMSEST .....	62
2.7.	MARCADORES DE NECROSIS MIOCÁRDICA FRENTE A AI/IMSEST .....	63
2.8.	ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO DE AI/IMSEST .....	64
2.9.	SCORE TIMI.....	65
2.9.1.	<i>El score de riesgo TIMI para la toma de decisiones.....</i>	<i>66</i>
2.10.	SCORE DE RIESGO GRACE.....	74
2.10.1.	<i>Estudio .....</i>	<i>75</i>
2.10.2.	<i>Uso de score GRACE.....</i>	<i>76</i>
2.10.3.	<i>Objetivos del estudio GRACE .....</i>	<i>76</i>
2.10.4.	POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	76
2.10.5.	<i>Metodología .....</i>	<i>76</i>
2.10.6.	<i>Resultados del estudio.....</i>	<i>77</i>
2.10.7.	<i>Conclusiones del estudio GRACE.....</i>	<i>77</i>
<b>3.</b>	<b>MÉTODOS .....</b>	<b>78</b>

3.1.	OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO.....	78
3.1.1.	<i>Valor calculado de TIMI</i> .....	78
3.1.2.	<i>Estratificación TIMI</i> .....	82
3.1.3.	<i>Valor calculado de GRACE</i> .....	83
3.1.4.	<i>Estratificación GRACE</i> .....	86
3.2.	DEFINICIÓN DE LOS EVENTOS ADVERSOS.....	87
3.2.1.	<i>Reinfarto</i> .....	87
3.2.2.	<i>Fallecimiento</i> .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
3.2.3.	<i>Angina refractaria</i> .....	88
3.2.4.	<i>Intervencionismo Coronario</i> .....	88
3.3.	MUESTRA:.....	91
3.4.	TIPO DE ESTUDIO.....	91
3.5.	PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN.....	91
3.6.	PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS.....	92
3.7.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	93
3.7.1.	<i>Criterios de inclusión</i> .....	93
3.7.2.	<i>Criterios de exclusión</i> .....	94
3.8.	DEFINICIONES OPERACIONALES.....	<b>¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.</b>
3.9.	LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	<b>¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.</b>
<b>4.</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>95</b>
4.1.	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS.....	95
4.2.	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	97
4.3.	ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO DE LOS SCORES TIMI Y GRACE FRENTE A LA APARICIÓN DE EVENTOS ADVERSOS.	103
4.4.	COMPARACIÓN DE TIMI VS GRACE COMO PREDICTORES DE LA APARICIÓN DE EVENTOS ADVERSOS ..	105
<b>5.</b>	<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>110</b>
5.2.	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS.....	110
5.3.	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	112
5.4.	COMPARACIÓN ENTRE LOS SCORES TIMI Y GRACE FRENTE A LA APARICIÓN DE EVENTOS ADVERSOS..	116
5.1.	LIMITACIONES.....	121
5.2.	CONCLUSIONES.....	123
5.3.	RECOMENDACIONES.....	124
5.4.	CONFLICTO DE INTERESES.....	126
<b>6.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>127</b>

## 1. INTRODUCCION

### 1.1. Introducción, justificación y epidemiología

Enero de 2013. Internado Rotativo. Hospital Carlos Andrade Marín. Quito.

A la sala de urgencias acude un paciente masculino de 52 años, el mismo que se queja de la aparición repentina de una molestia torácica que describe como “opresión en el centro del pecho”, rápidamente es aplicado el protocolo de síndrome Coronario Agudo (SCA) por parte de los médicos de emergencia quienes solicitan apoyo inmediato de los cardiólogos; ya que se encuentran sus enzimas cardíacas elevadas sin claros signos electrocardiográficos de isquemia o infarto. El médico residente de cardiología aplica dos scores o escalas, que para ese momento eran desconocidas por los investigadores: el Score de riesgo **TIMI** y el Score de riesgo **GRACE**, dos herramientas que ayudan a determinar el deterioro potencial del paciente, incluida la muerte (pronóstico) y que además facilitan la toma de decisiones en cuanto al rumbo del tratamiento.

El paciente presenta de acuerdo al score TIMI un riesgo intermedio; mientras que con el score GRACE un riesgo alto. ¿Cuál es el resultado más confiable? ¿Cuál es el mejor score para este tipo de síndrome coronario agudo? En síntesis **¿en cuál de las dos escalas basamos nuestra decisión?**

Es precisamente en este momento que surge la necesidad de la presente investigación: determinar cuál de las dos escalas tiene un mejor valor pronóstico para este caso, en el que aunque existe evidencia de daño del tejido miocárdico (presencia de enzimas) y sintomatología; no tenemos la elevación del segmento ST en el electrocardiograma.

En los pacientes que presentan la *elevación del segmento ST*, se procura realizar intervencionismo o fibrinólisis<sup>(Bonow R, 2012, pág. 1127)</sup>; ya que se supone la oclusión total de una arteria coronaria y sus graves complicaciones en el tejido miocárdico<sup>(Subcomité de ACLS 2012, 2012,</sup>

págs. 100, 101). Sin embargo en aquellos pacientes que no presentan el mencionado signo electrocardiográfico la toma de decisiones se dificulta sobre todo en función del pronóstico y el rumbo que tomará el tratamiento propuesto (conservador o invasivo) (Bonow R, 2012, pág. 1206)

Por lo tanto, los primeros pasos en la atención de estos pacientes son: la determinación del estado electrocardiográfico del segmento ST y su inmediata estratificación de riesgo (Tintinalli J., et al., 2013) (scores de riesgo). Con la obtención rápida de un Electrocardiograma se puede clasificar al síndrome Coronario Agudo de la siguiente manera (Callaway C., et al., 2011, pág. 93).

**1.- Infarto de Miocardio con Elevación de segmento ST (IMEST):** Se manifiesta generalmente con dolor o molestia retroesternal que se asocia con oclusión completa de una arteria coronaria epicárdica, con lesión de tejido miocárdico que produce liberación de enzimas cardíacas y elevación del segmento ST. Este tipo de episodio cardíaco requiere intervención de reperfusión inmediata (Longo D., et al., 2013).

**2.- Síndrome Coronario agudo sin elevación de segmento ST:** Se manifiesta generalmente con dolor o molestia retroesternal que se caracteriza por la oclusión incompleta o parcial de una arteria coronaria epicárdica con o sin lesión de tejido miocárdico que produce o no la liberación de enzimas cardíacas y **sin elevación del segmento ST**. Este incluye a las siguientes variantes (motivo de nuestro estudio):

a) Angina Inestable (AI): Se presenta con dolor o molestia torácica atípica para el paciente, producto de una posible oclusión parcial de una arteria coronaria epicárdica u otras causas, sin aparente *lesión de tejido miocárdico, por tanto sin elevación de enzimas cardíacas y sin elevación del segmento ST* (Longo D., et al., 2013).

b) Infarto de Miocardio sin Elevación de segmento ST (**IMSEST**): Se manifiesta generalmente con dolor o molestia retroesternal que se asocia con la oclusión incompleta o parcial de una arteria coronaria epicárdica u otras causas, *con lesión de*

***tejido miocárdico, que produce liberación de enzimas cardiacas pero sin elevación del segmento ST***<sup>(Longo D., et al., 2013)</sup>.

La elevación del segmento ST, permite aproximarse hasta la posible ubicación del daño en el miocárdico, que en la mayoría de los casos se debe a la obstrucción completa de una arteria coronaria. A través de la historia se han hecho grandes esfuerzos para reducir la mortalidad de estos pacientes con avanzados tratamientos; sin embargo en la actualidad el mencionado signo electrocardiográfico se presenta en el 33% del total de personas con un síndrome coronario agudo, el restante 67% no presenta la elevación del segmento ST pese a manifestar sintomatología<sup>(Bonow R, 2012)</sup>. Estas personas tienen una amplia variabilidad pronóstica, que va desde la ausencia de síntomas hasta la muerte<sup>(Correia L., 2010)</sup>. Tienen un riesgo de muerte temprano valorado a 30 días que va de 1 al 10%, probabilidad de un nuevo Infarto de 3 al 5 % o de sufrir cualquier tipo de Síndrome Coronario Agudo del 5 al 15%<sup>(Longo D., et al., 2013)</sup>. Esta variabilidad de riesgo constituye un reto para los médicos, ya que existe dificultad para decidir el rumbo del tratamiento, sea este invasivo o conservador.

La importancia de esto radica en el hecho de que a nivel de los países con economías emergentes, se está produciendo una elevación importante de la incidencia de los síndromes coronarios sin elevación del segmento ST<sup>(Bonow R, 2012)</sup>, debido probablemente al aumento de la clase media y los factores de riesgo como la Diabetes Mellitus, en respuesta a la adopción de dietas “occidentales” hipercalóricas<sup>(Longo D., et al., 2013, págs. 1998-1999)</sup>. En este punto, los scores de riesgo se vuelven esenciales, ya que está demostrado que el uso de herramientas multivariantes como los scores, representan el medio más preciso para la predicción de riesgo comparado con la impresión clínica del personal de salud<sup>(Yan A., 2009)</sup>.

Para el presente trabajo se ha escogido los scores de riesgo de mayor uso en la actualidad y con los que mejor se han familiarizado los médicos del medio hospitalario ecuatoriano, el score de riesgo GRACE y el score de riesgo TIMI.

**El Score de riesgo GRACE** fue desarrollado en el año 2004, en el estudio Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE), fue validado en estudios poblacionales y por tanto lo más cercanos a la realidad <sup>(Fácila L., et al., 2007)</sup>. Se sumaron algunas ventajas frente a otros scores como la función renal, que la evidencia ha demostrado ser un factor independiente de mortalidad <sup>(Ocampo L. e. a., 2013)</sup>, con lo que se ha mejorado su valor pronóstico. Tiene la gran desventaja que requiere datos de laboratorio y su aplicación es algo compleja y difícil de memorizar por la diversidad de los valores que maneja.

Si bien el score TIMI es el más utilizado, GRACE ha demostrado tener mejor potencial pronóstico <sup>(Correia L., 2010)</sup> en poblaciones no seleccionadas. El puntaje final del score puede variar de 0 a 372 <sup>(Granger C., et al., 2003)</sup> e incluye cinco variables semicuantitativas (una calificación asignada para cada valor) y tres variables dicotómicas <sup>(Correia L., 2010)</sup> enumeradas a continuación:

- Presión Arterial Sistólica al ingreso
- Frecuencia Cardiaca al ingreso
- Tipo de Killip – Kimball (score de fallo ventricular izquierdo)
- Valor de Creatinina sérica al ingreso
- Paro Cardiaco al ingreso
- Edad
- Presencia de Alteración (descenso) del segmento ST en el ECG inicial
- Presencia de Elevación de Enzimas cardiacas

**El Score de riesgo TIMI** fue creado en el estudio TIMI 11B y ESSENCE en el año 1999, tiene la ventaja de ser de aplicación sencilla, de fácil memorización, incluso casi sin parámetros de laboratorio (excepto enzimas cardiacas), lo que ha hecho de este el más popular. Es el más utilizado actualmente alrededor del mundo <sup>(Correia L., 2010)</sup>. Incluye siete parámetros:

- Presencia de Enfermedad Coronaria conocida. (Estenosis coronaria >50%).
- Tratamiento con Ácido Acetil Salicílico en los 7 días previos al ingreso.
- Presencia de dos o más periodos de Angina, 24 horas previas al ingreso.
- Presencia de tres o más factores de riesgo para Enfermedad Coronaria.
- Presencia de Elevación de Enzimas cardíacas
- Edad  $\geq$  a 65 años
- Presencia de Alteración (descenso) del segmento ST en el ECG inicial

Gran parte de los estudios para validar estos scores se han hecho en diferentes poblaciones a la latinoamericana, tenemos que tomar en cuenta que estos estudios se basan en poblaciones, con diferentes circunstancias y alternativas que la nuestra <sup>(Ocampo L. e. a., 2013)</sup>, aunque existe evidencia de que el score GRACE es superior al score TIMI <sup>(Correia L., 2010)</sup> en los pacientes con ST elevado; existen muy pocos estudios que comparen GRACE vs TIMI en síndrome coronario sin elevación del ST <sup>(Ocampo L. e. a., 2013)</sup>.

Como se mencionó anteriormente la gran variabilidad pronóstica de los pacientes que presentan un síndrome coronario sin elevación del ST y el dramático aumento de la incidencia de esta patología en nuestra sociedad hace imperativo contar con herramientas claras para afrontar decisiones difíciles.

El presente trabajo pretendió determinar cuál de los scores, TIMI o GRACE posee superioridad pronóstica en los pacientes con diagnóstico de Infarto Agudo de Miocardio sin elevación del segmento ST y Angina Inestable, a través de **un análisis retrospectivo de una Cohorte Histórica o no Concurrente.**

Se seleccionó a los pacientes con el diagnóstico mencionado en el periodo comprendido entre el **01 de enero del 2011 hasta el 30 de abril del 2014.**

Se buscó los siguientes eventos: Muerte, Reinfarto, Angina Refractaria e Intervención Coronaria de Urgencia, durante el periodo de hospitalización. Se comparó el pronóstico TIMI con el pronóstico GRACE frente a la aparición de los eventos, para determinar cuál score presentó una mejor capacidad pronóstica. La muestra de 378 pacientes, está conformada por todos aquellos quienes cumplieron con los criterios de inclusión durante el periodo anteriormente especificado.

## **1.2. Análisis epidemiológico**

### **1.2.1. Contexto mundial: El impacto de las Enfermedades No Transmisibles (ENT)**

Existe una amenaza a escala mundial, que ha despertado el interés de los organismos internacionales en las últimas décadas. *Las Enfermedades No Transmisibles (ENT)* amenazan con destruir el desarrollo social y económico mundial <sup>(Organización Mundial de la Salud (OMS), 2013)</sup>. Las enfermedades cardiovasculares actualmente se consideran parte de estas, debido a que comparten factores de riesgo e impacto económico mundial.

En el año 2008 se registraron 57 millones de muertes en todo el mundo, de las cuales el 63% se debieron a ENT, principalmente enfermedades cardiovasculares (48%) y cánceres (21%) <sup>(Organización Mundial de la Salud (OMS), 2013)</sup>.

Las ENT son la principal causa de muerte a nivel mundial, cobran más vidas que todas las demás causas juntas <sup>(Organización Mundial de la Salud, 2011)</sup>, excepto África donde aún predominan las enfermedades transmisibles, maternas, perinatales y nutricionales. Sin embargo para el año 2030 las ENT superarán a las mencionadas patologías en esta región <sup>(Organización Mundial de la Salud, 2011)</sup>.

Económicamente la reducción de la pobreza se ve amenazada debido a estas enfermedades <sup>(Organización Mundial de la Salud, 2011)</sup>. De hecho el 80% de las defunciones (29 millones) por ENT, se

produjeron en países de ingresos bajos y medios y el 48% de estas muertes fueron consideradas como prematuras (antes de los 70 años) comparadas con el 26% en los países de ingresos altos <sup>(Organización Mundial de la Salud (OMS), 2013)</sup>.

En las Américas las ENT causan tres de cada cuatro defunciones, aproximadamente 4.4 millones de personas por año. De estas muertes, el 34% fueron consideradas prematuras y el 30% de estas, fueron causadas por enfermedades cardiovasculares las mismas que afectaron al 20% más pobre de la población <sup>(Organización Panamericana de la Salud, 2005)</sup>.

De continuar este proceso, la Organización Mundial de la Salud considera que la cifra anual de muertes por ENT aumentará a 55 millones en 2030 <sup>(Organización Mundial de la Salud (OMS), 2013)</sup>.

Esta pandemia constituye un grave problema de salud pública, especialmente en los países con economías emergentes donde la incidencia de ENT, casi iguala a la de los países industrializados <sup>(Longo D., et al., 2013)</sup>, debido según analistas a la creciente clase media y la adopción de culturas alimentarias “occidentales” que han generado un aumento de enfermedades relacionadas al *síndrome X o Metabólico* <sup>(Longo D., et al., 2013)</sup>.

De acuerdo a los estudios de OMS, las ENT se deben en gran medida a cuatro factores de riesgo comportamentales: el alcohol, tabaco, dietas poco saludables e inactividad física que a su vez están relacionados con los procesos de transición económica, los rápidos procesos de urbanización y los modos de vida del siglo XXI de los países con ingresos bajos y medios <sup>(Organización Mundial de la Salud, 2011)</sup>.

Los altos costos sumados a la alta tecnología necesaria para enfrentar estas patologías, hacen extremadamente vulnerables a los países de ingresos bajos y medios <sup>(Longo D., et al., 2013)</sup>, quienes al parecer deberán enfrentar esta realidad con los recursos necesarios para su desarrollo. “Se estima que alrededor del mundo 100 millones de personas se ven avocadas a la pobreza debido a los costes de los servicios de salud que necesitan” <sup>(Organización Mundial de la Salud, 2011)</sup>, lo

que determina un círculo vicioso, porque la pobreza expone a la población a factores de riesgo comportamentales para las ENT y a su vez estas enfermedades exponen a estas personas a más pobreza. De hecho se calcula que por cada 10% de incremento en las ENT se asocia a una disminución del 0,5% de crecimiento anual de la economía <sup>(Organización Mundial de la Salud, 2011)</sup>.

Por tanto es de vital importancia para la humanidad, reforzar la prevención primaria y la promoción de conductas saludables que nos permitan prevenir el avance de esta pandemia. Sin embargo algunos “formuladores de políticas” alrededor del mundo continúan sin considerar a las ENT como una prioridad de salud mundial o nacional <sup>(Organización Mundial de la Salud, 2011)</sup>.

La evidencia actual demuestra que la carga de ENT se puede reducir si se aplican de forma eficaz, estrategias e intervenciones preventivas y curativas costo efectivas ya existentes <sup>(Organización Mundial de la Salud (OMS), 2013)</sup>.

La obesidad es el principal factor de riesgo modificable para las ENT como la Diabetes mellitus tipo 2, las enfermedades cardiovasculares y ciertos tipos de cáncer <sup>(Freire W., et al., 2013)</sup>.

Contrario a la creencia popular, la obesidad también afecta a los países de ingresos medios y bajos y es especialmente importante en estos últimos, ya que la malnutrición se inicia en el útero y en los primeros años de vida.

La nutrición en estos países tiene doble carga: en primer lugar se ubica la desnutrición en los primeros años de vida, y en segundo lugar tenemos al sobrepeso y obesidad en los años posteriores. Se ha demostrado que la desnutrición en los primeros años, se asocia a sobrepeso y obesidad en los años tardíos <sup>(Freire W., et al., 2013)</sup>.

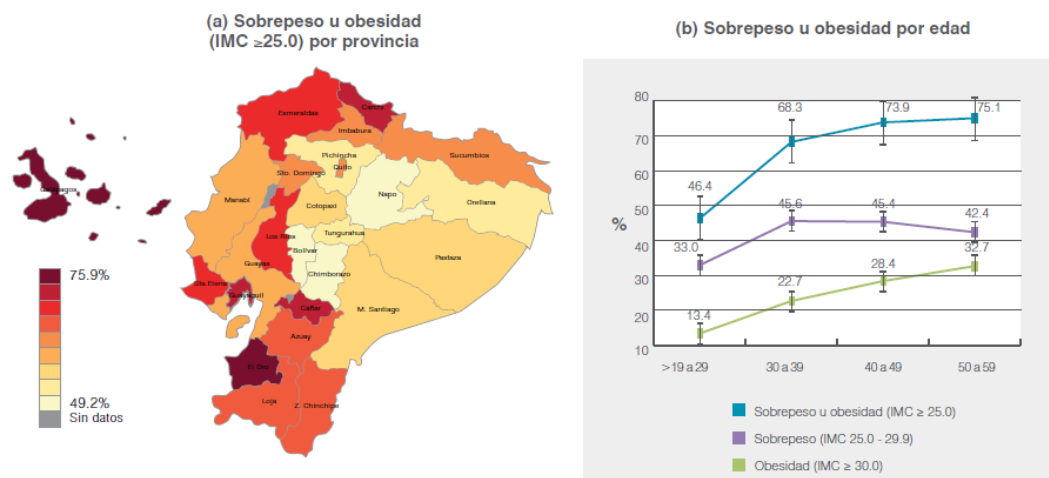
En el Ecuador existe una alta prevalencia de desnutrición crónica (talla para la edad) equivalente al 25.3% (para el 2012), casi 15 puntos porcentuales menos que el año 1986

(40.2%) <sup>(Freire W., et al., 2013)</sup>. Contrastado con un aumento de la prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños, la cual se situaba en 4.2% para 1986 y 8.6% para el 2012 <sup>(Freire W., et al., 2013)</sup>.

La prevalencia en Ecuador de sobrepeso y obesidad para adultos (de 19 a 59 años) es de 62.8% siendo esta 5.5% más en mujeres (65.5%) que en hombres (60%), presentando el índice mayor en la cuarta y quinta década de la vida con prevalencias similares al 73% <sup>(Freire W., et al., 2013)</sup>.

Los países de ingresos bajos y medios incluido el Ecuador están pasando por una etapa de transición nutricional debido sobre todo a la alta tasa de urbanización, que ha hecho que cambiemos el consumo de carbohidratos complejos y fibra por dietas ricas en grasas saturadas y azúcares simples <sup>(Freire W., et al., 2013)</sup>.

En Ecuador por tanto coexisten los problemas de déficit y exceso nutricional, que claramente nos muestra la doble carga nutricional, como nuevo perfil epidemiológico nacional. El Ecuador es por tanto susceptible y vulnerable para las ENT, incluidas las cardiovasculares las cuales influyen e influirán en el desarrollo económico nacional.



IMC índice de masa corporal. Fuente: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, 2011-2013. Ministerio de Salud Pública. Instituto Nacional de Estadística y Censos  
Elaboración: Freire et al.

**Figura 1. Distribución de Índice de Masa corporal, sobrepeso y obesidad en el Ecuador**

### 1.2.2. Cardiopatía isquémica

En los países desarrollados, se considera a la Cardiopatía Isquémica como la enfermedad que más causa muertes, discapacidad y altos costos (Longo D., et al., 2013). Alrededor del mundo 12 millones de personas mueren cada año, debido a un infarto de miocardio y accidente cerebrovascular (Organización Mundial de la Salud, 2005).

En 2002, las cardiopatías isquémicas y los accidentes cerebro vasculares fueron las dos primeras causas de muerte en el mundo, de los 57 millones de muertes registradas en ese año el 29% correspondieron a enfermedades cardiovasculares (Organización Panamericana de la Salud, 2005). En el año 2008 se registraron de la misma forma 57 millones de muertes alrededor del mundo de los cuales 36 millones (63%) se debieron a Enfermedades No Transmisibles (Organización Mundial de la Salud, 2011). Por tanto de mantenerse estas tendencias de crecimiento la cardiopatía Isquémica será la principal causa de muerte para el año 2020 a nivel mundial (Longo D., et al., 2013).

En la región de las Américas las enfermedades cardiovasculares fueron la primera causa de muerte para el año 2000 entre las mujeres de 15 a 69 años y la segunda en los hombres de la misma edad <sup>(Organización Panamericana de la Salud, 2005)</sup>.

En Ecuador para el año 2012, según el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC), las enfermedades isquémicas del Corazón y la Insuficiencia Cardíaca ocuparon el sexto y séptimo lugar respectivamente con 3894 muertes <sup>(Usiña J., 2012)</sup>. Sin embargo las dos primeras causas de muerte, fueron las enfermedades hipertensivas y la Diabetes Mellitus, junto a las enfermedades cerebrovasculares en cuarto lugar <sup>(Usiña J., 2012)</sup>.

Estas enfermedades como se ha expuesto antes, se relacionan directamente entre ellas y son parte de las ENT. Por tanto en el Ecuador la primera causa de muerte, incluidas las enfermedades cardiovasculares son las Enfermedades No Transmisibles que juntas cobraron la vida de 17179 ecuatorianos para el año 2012, esta cantidad es superior a las enfermedades transmisibles y el trauma juntos <sup>(Usiña J., 2012)</sup>.

### **1.2.3. Infarto de Miocardio sin elevación del ST y Angina Inestable. (IMSEST/AI)**

En los estados Unidos 1 millón de personas sufren un Infarto de Miocardio y más de 1 millón de personas son ingresadas por sospecha de este evento; lo que tiene altos costos sociales y económicos. Además son hospitalizados alrededor de un millón de pacientes con diagnóstico de AI/IMSEST cada año. <sup>(Bonow R, 2012)</sup>

Dos terceras partes de los pacientes considerados como Angina Inestable en las primeras etapas de atención, tienen signos de necrosis miocárdica con elevación de marcadores séricos cardíacos por lo que deben inmediatamente ser clasificados como IMSEST <sup>(Bonow R, 2012)</sup>. La sensibilidad de los marcadores cardíacos como las Troponinas, ha causado el aumento de los diagnósticos de IMSEST y una evidente disminución de los pacientes que mantienen el diagnóstico inicial de Angina Inestable <sup>(Bonow R, 2012)</sup>.

Las gran prevalencia mundial de ENT como la Diabetes Mellitus, el envejecimiento de la población, a una mayor supervivencia de los pacientes con IMEST, determinan el aumento de la incidencia de AI/IMSEST, comparada con IMEST, sobre todo debido a una mayor supervivencia de los pacientes con IMEST a corto plazo, a un aumento de los adultos mayores y un aumento de la prevalencia de la Diabetes <sup>(Bonow R, 2012)</sup>. Como hemos expuesto anteriormente la importancia de esto radica sustancialmente en la dificultad que involucra el tratamiento y la determinación del pronóstico de estos pacientes cada vez más comunes en las salas de emergencias y Cuidados Coronarios. Esta necesidad nos obliga a trabajar en la optimización de los scores de riesgo u su uso en las salas de emergencia nacionales y mundiales.

## 2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

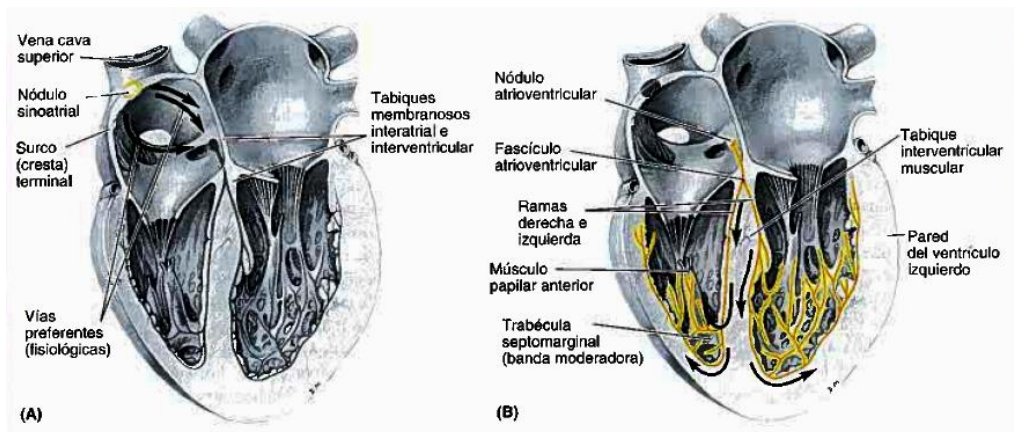
### 2.1. Bases anatómicas cardíacas

El corazón es un órgano con función de bomba dual de succión y compresión, que propulsa la sangre a través del sistema circulatorio en un bucle infinito de circulación (pulmonar y sistémica) <sup>(Moore K., 2010)</sup>.

Situado en el mediastino medio, con forma de pirámide triangular invertida, sus dimensiones así como su forma y situación depende de las características generales de la persona, así como depende de la edad y el sexo. Dentro de esto también encontramos características individuales del tórax del individuo, es decir, si la persona es de contextura alta y delgada, el corazón tendrá una situación casi vertical, y lo opuesto si la persona es baja de estatura y con un tórax más ancho, este tendrá una situación que se dirige hacia la horizontalidad <sup>(Gardner E., 1989) (Rouvière H., 2005)</sup>.

El corazón derecho (aurícula y ventrículo) se llena y se contrae trabajando para el sistema pulmonar y el corazón izquierdo, el de más capacidad volumétrica y de trabajo lo hace para el sistémico. <sup>(Tortora G., et al., 2013)</sup>

Compuesto en su mayoría por fibras musculares cardíacas, que histológicamente tienen componente de fibras musculares estriadas, pero su funcionamiento es en realidad autónomo y su funcionamiento está determinado por un sistema de fibras eléctricas iniciadas sincrónicamente gracias al nódulo sinusal y perpetuado por todo el sistema de conducción <sup>(Geneser F., 2003)</sup>.



**Figura 2. Sistema de Conducción Cardíaco A: Inicio de la conducción eléctrica en el nódulo AV. B: perpetuación del ciclo mediante fibras eléctricas del sistema de Purkinje. Tomado de Netter Anatomía (Netter F., 2011).**

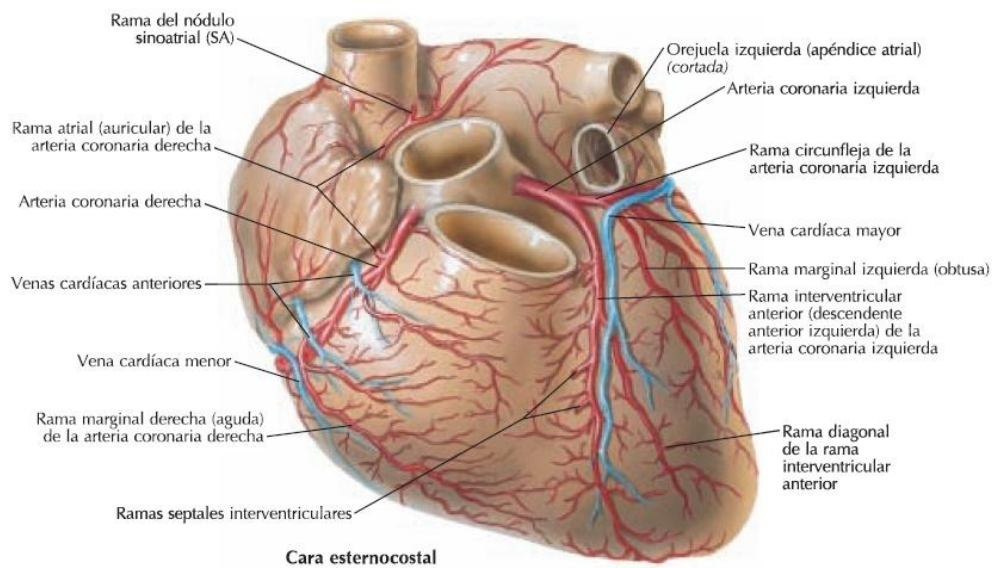
Trabaja de manera sincrónica mediante un sistema eléctrico de conducción, el mismo que esta mediado por el sistema nervioso autónomo, el cual logra que las fibras musculares se contraigan (Moore K., 2010) (Argente H., 2009) (Dvorkin M., 2010).

### 2.1.1. Circulación Coronaria

Los vasos sanguíneos del corazón comprenden las arterias coronarias y las venas cardíacas, que llevan sangre desde y hacia la mayor parte del miocardio.

El endocardio y parte del tejido subendocárdico reciben oxígeno y nutrientes directamente por difusión o directamente por micro vascularización desde las cavidades del corazón (Dvorkin M., et al., 2010).

Los vasos del corazón normalmente embebidos en tejido graso, recorren la superficie del corazón, justamente profundos al epicardio. En ocasiones partes de los vasos se integran al miocardio (Federle M., 2012).



**Figura 3. Vasos sanguíneos Coronarios. Tomado de Netter** <sup>(Netter F., 2011)</sup>.

Las arterias coronarias son las primeras ramas de la aorta, e irrigan al miocardio y el epicardio. Las coronarias, derecha e izquierda se originan de los correspondientes senos aórticos, justo por encima de la válvula aórtica <sup>(Netter F., 2011)</sup>.

Habitualmente la arteria coronaria derecha y sus ramas irrigan:

- La aurícula derecha
- La mayor parte del ventrículo derecho
- Parte del ventrículo izquierdo (la cara diafragmática)
- Parte del tabique interventricular (normalmente el tercio posterior)
- El nódulo sinusal (en el 60% de la población aprox.)
- El nódulo aurículo-ventricular (aprox. en 80% de la población)

Y la arteria coronaria izquierda con sus derivadas irriga:

- La aurícula izquierda
- La mayor parte del ventrículo izquierdo
- Parte del ventrículo izquierdo

- La mayor parte del TIV (normalmente sus dos tercios anteriores), incluido el fascículo AV del tejido de conducción, a través de sus ramas septales interventriculares perforantes
- El nódulo sinusal (en el 40% de la población aprox.) (Guyton A., et al., 2006) (Argente H., 2009)

**Tabla 1. Anatomía de las Arterias Coronarias.**  
Tomado de Anatomía clínica Keith, Moore (Moore K., 2010)

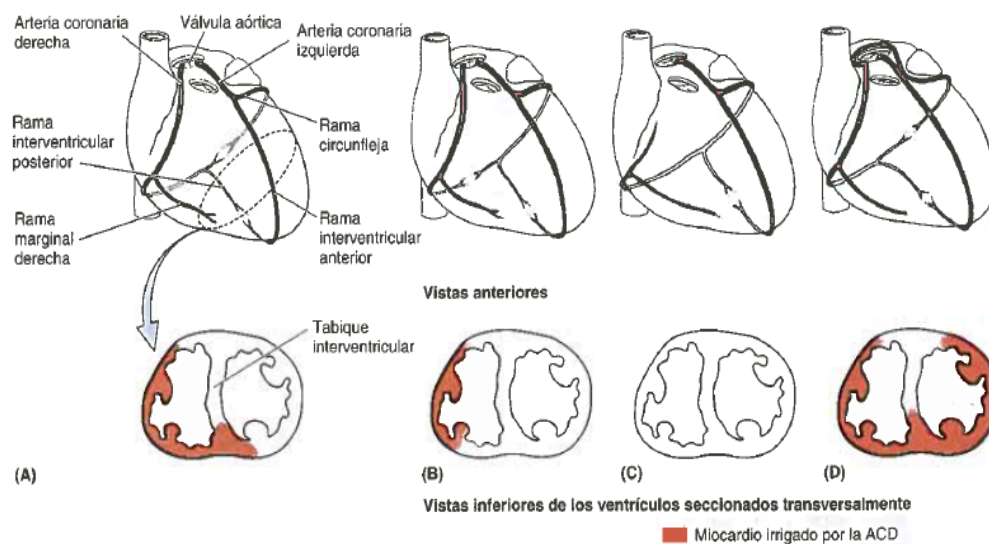
Arteria/Rama	Origen	Recorrido	Distribución	Anastomosis
<b>Coronaria derecha</b>	Seno aórtico derecho	Sigue el surco coronario (AV) entre aurículas y ventrículos	Aurícula derecha, nódulos SA y AV y porción del TIV	Ramas circunfleja e IV anterior de la ACI
Del nódulo SA	ACD cerca de su origen (en el 60%)	Asciende hacia el nódulo SA	Tronco pulmonar y nódulo SA	
Marginal derecha	ACD	Pasa hacia el borde inferior del corazón y el vértice	Ventrículo derecho y vértice del corazón	Ramas IV
Interventricular posterior	ACD (en el 67%)	Discurre en el surco IV posterior hacia el vértice del corazón	Ventrículos derecho e izquierdo y tercio posterior del TIV	Rama IV anterior de la ACI (en el vértice)
Del Nódulo AV	ACD cerca del origen de la arteria IV posterior	Pasa hacia el nódulo AV	Nódulo AV	
<b>Coronaria izquierda</b>	Seno aórtico izquierdo	Discurre por el surco coronario y da origen a las ramas IV anterior y circunfleja	La mayor parte de la aurícula y del ventrículo izquierdos, TIV y fascículo AV;	ACD

			puede irrigar el nódulo AV	
Del nódulo SA	Rama circunfleja de la ACI (en un 40%)	Asciende sobre la superficie posterior de la aurícula izquierda hacia el nódulo SA	Aurícula izquierda y nódulo SA	
Interventricular anterior	ACI	Pasa a lo largo del surco IV anterior hacia el vértice	Ventrículos derecho e izquierdo, dos tercios anteriores del TIV	Rama IV posterior de la ACD (en el vértice)
Circunfleja	ACI	Pasa hacia la izquierda por el surco coronario y discurre hacia la cara posterior del corazón	Aurícula y ventrículo izquierdos	ACD
Marginal Izquierda	Rama Circunfleja de la ACI	Sigue el Borde izquierdo del corazón	Ventrículo Izquierdo	Ramas IV
Interventricular posterior	ACI (en un 33%)	Discurre en el surco IV posterior hacia el vértice del corazón	Ventrículos derecho e izquierdo, y tercio posterior del TIV	Rama IV anterior de la ACI (en el vértice)

### 2.1.2. Variaciones de las arterias coronarias

Las variaciones en los patrones de ramificación de las arterias coronarias son frecuentes. El patrón dominante derecho, más común, lo presenta el 67% de la población aproximadamente, y tanto la ACD como la ACI comparten de forma similar la irrigación

sanguínea del corazón. Los otros patrones de irrigación son menos comunes en la población general, en las que variaciones como arteria coronaria única, o que la arteria Circunfleja se origina directamente del seno aórtico. (Federle M., 2012).

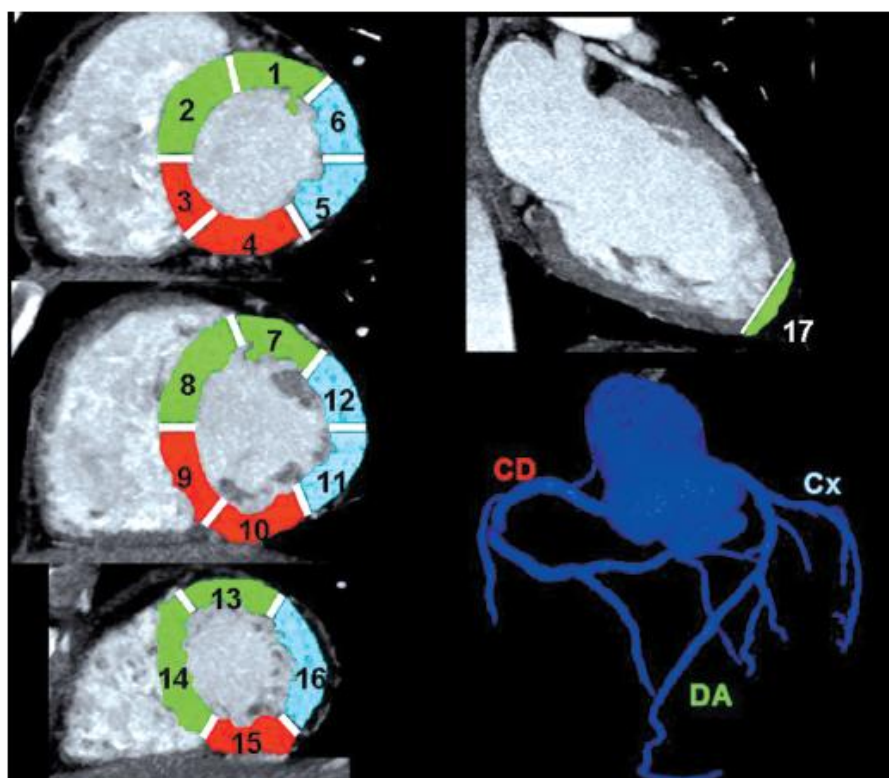


**Figura 4. Relación de irrigación coronaria con la pared ventricular.**  
Tomado de (Moore K., 2010)

### 2.1.3. Segmentos cardiacos y vascularización coronaria

Tradicionalmente el ventrículo izquierdo se ha dividido en un número variable de segmentos. Dicha variabilidad ha venido dada por las distintas técnicas de imagen empleadas para estudiar el corazón. Actualmente la nomenclatura de los segmentos miocárdicos se ha estandarizado, y desde el año 2002 se sigue la clasificación de los 17 segmentos aprobada por la Asociación Americana del Corazón (American Heart Association [AHA]), en la que el miocardio se divide en tres partes iguales con respecto a un plano perpendicular al eje largo del corazón (localización basal, media y apical).

Con respecto a la localización circunferencial, los cortes basales y medios se subdividen en 6 segmentos de 60° cada uno. La unión de la pared del ventrículo derecho con el ventrículo izquierdo separa el septo de las paredes libres anterior e inferior del ventrículo izquierdo. El ventrículo izquierdo se afila hacia el ápice, por lo que se considera apropiado dividir el tercio apical del corazón únicamente en 4 segmentos. En el segmento 17, denominado ápex, únicamente existe músculo, sin cavidad ventricular. Existen distintas clasificaciones para describir las arterias coronarias. La más empleada en estudios de TCMC es la propuesta por la AHA, en la que las arterias coronarias se dividen en 15 segmentos: la arteria coronaria derecha se divide en 4 y el sistema arterial coronario izquierdo en 11. La correlación entre los segmentos cardiacos y los territorios vascularizados por las arterias coronarias principales se muestra en la Gráfico <sup>(Aleman G., 2008)</sup>.



**Figura 5. Correspondencia de los segmentos ventriculares irrigados por las arterias coronarias.**  
Tomado de (Aleman G., 2008)

El ápex y los segmentos anteriores y anteroseptales del corazón se encuentran vascularizados por la arteria coronaria descendente anterior; la arteria circunfleja irriga los segmentos laterales y posterolaterales del ventrículo izquierdo y la arteria coronaria derecha vasculariza los segmentos inferiores (cara diafragmática) e inferoseptales. La cara anterior del ventrículo derecho se encuentra vascularizada fundamentalmente por la arteria coronaria derecha <sup>(Aleman G., 2008)</sup> (Moore K., 2010) (Netter F., 2011) (Federle M., 2012)

## 2.2. Bases fisiológicas cardíacas

Si bien el corazón posee otros tipos de elementos celulares como los fibroblastos, los miocardiocitos, son el elemento principal de la función cardíaca. La célula miocárdica típica tiene cinco elementos característicos con diferentes funciones.

1. Sarcolema o membrana celular
2. El sistema tubular transversal y las cisternas
3. El sarcomero
4. Los discos intercalares
5. El citoesqueleto

Al igual que un automóvil, requiere de un estímulo eléctrico para el encendido del motor, la maquinaria contráctil (sarcomero) de los miocitos requiere de un estímulo llamado potencial de acción en su membrana para poder contraerse. <sup>(Dvorkin M., et al., 2010)</sup>

Los impulsos eléctricos que inician y dirigen la actividad mecánica cardíaca se originan en un grupo de células llamadas marcapaso, ubicadas en el nódulo sinusal, y se propagan como potenciales de acción primero a las aurículas a través de las uniones gap de sus miocitos y luego a los ventrículos a través del sistema de conducción lo que permite la contracción en secuencia de las cavidades cardíacas. El sistema de conducción está formado por miocitos modificados especializados en la conducción del impulso que han perdido la capacidad

contráctil y resulta fundamental para sincronizar la actividad de las diferentes cámaras del corazón.

Las cinco propiedades que presentan las células miocárdicas son:

- La excitabilidad o badmotropismo
- La frecuencia de descarga o el inotropismo
- La conductibilidad o dromotropismo
- La contractilidad o inotropismo
- La relajación o lusitropismo <sup>(Dvorkin M., et al., 2010)</sup>

Como ya fue mencionado el corazón humano está formado por 2 bombas: 1 corazón derecho que recibe sangre de los tejidos y la impulsa a los pulmones para su purificación y oxigenación, y un corazón izquierdo que recibe sangre oxigenada de los pulmones y a través de su contracción bombea la sangre a los tejidos periféricos.

Las características de las células musculares estriadas y de los miocardiocitos se parecen y diferencian en lo siguiente:

- Los músculos cardíaco y esquelético son estriados, contienen filamentos de actina y miosina que están unos al lado de otros y se deslizan entre si durante la contracción
- El musculo cardíaco posee discos intercalados entre las células musculares cardíacas, una de las diferencias con el musculo esquelético. Estos discos tienen una resistencia eléctrica baja que permite que el potencial de acción se desplace libremente entre las células musculares cardíacas.
- El musculo cardíaco es un sincitio de muchas células musculares cardíacas en el cual el potencial de acción se propaga rápidamente de una célula a otra.

- El haz aurículo ventricular conduce lentamente los impulsos desde las aurículas a los ventrículos. Es una vía exclusiva, ya que el sincitio auricular y el sincitio ventricular están aislados entre sí por tejido fibroso <sup>(Guyton A., et al., 2006)</sup>.

### 2.2.1. Potenciales de acción en el musculo cardiaco

El potencial de la membrana cardiaca en reposo es de -85mV a -95mV y el potencial de acción es de 105mV. En las aurículas las membranas se mantienen despolarizadas durante 0,2 s y en los ventrículos durante 0,3 s.

La entrada lenta de iones sodio y calcio en las células musculares cardiacas es una de las causas de la meseta del potencial de acción. El potencial de acción del musculo esquelético, se debe a la entrada del sodio a través de los canales rápidos de sodio que se mantienen abiertos solo unas diezmilésimas de segundo. En el músculo cardiaco, los canales rápidos de sodio también se abren al comenzar el potencial de acción, pero el musculo cardiaco tiene unos canales lentos de calcio exclusivos, o canales de calcio – sodio. Los iones calcio y sodio entran en la célula atravesando esos canales lentos de calcio después del pico inicial del potencial de acción y mantienen la meseta. El calcio que entra en la célula a través de dichos canales también promueve la contracción del musculo cardiaco <sup>(Argente H., 2009)</sup>.

Otra causa de la meseta del potencial de acción es el descenso de la permeabilidad de las células miocárdicas del musculo a los iones de potasio. El descenso de la permeabilidad al potasio en el musculo cardiaco también previene el retorno del potencial de membrana. El musculo esquelético no posee este mecanismo.

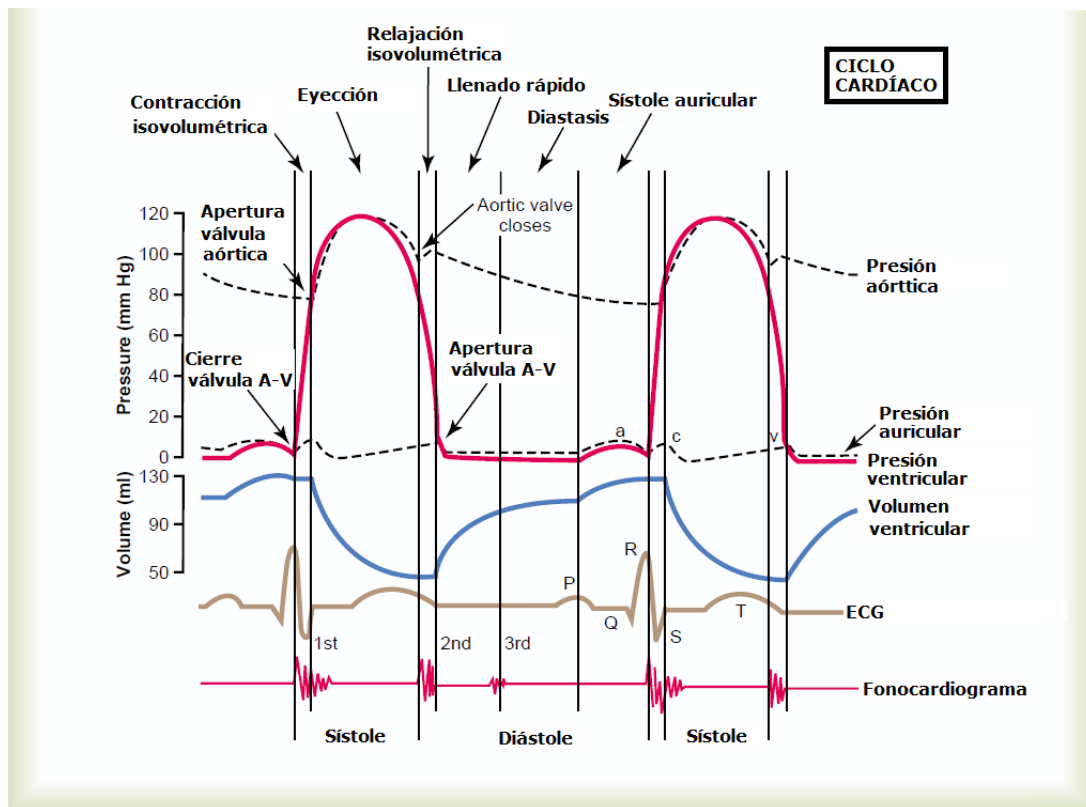
Cuando los canales lentos de sodio – calcio se cierran después de 0,2 y 0,3 s, aumenta rápidamente la permeabilidad de la membrana a los iones potasio y por tanto, el potencial de membrana vuelve a su nivel de reposo.

### 2.2.2. El ciclo cardiaco

Los fenómenos cardiacos que se producen desde el comienzo de un latido cardiaco hasta el comienzo del siguiente se denominan ciclo cardiaco.

- Cada ciclo cardiaco es iniciado por la generación espontánea de un potencial de acción en el nódulo sinusal, en la aurícula derecha, cerca del orificio de la vena cava superior.
- El potencial de acción se desplaza a través de ambas aurículas y el nódulo y el haz AV hacia los ventrículos.
- Hay un retraso de más de 0.1s durante el paso del impulso cardiaco desde las aurículas hacia los ventrículos, lo que permite que las aurículas se contraigan antes que los ventrículos.

Las aurículas funcionan como bombas de cebado para los ventrículos, el 75% del llenado ventricular se produce durante la diástole antes de la contracción de las aurículas que causa el 25% del llenado ventricular. Cuando las aurículas no funcionan correctamente, por ejemplo en la fibrilación auricular, no provocan graves problemas si la persona hace ejercicio, momento en el que se presentan disnea y otros síntomas de insuficiencia cardiaca.



**Figura 6. Ciclo Cardíaco.** Tomado de Fisiología Guyton (Guyton A., et al., 2006).

Los ventrículos se llenan con sangre durante la diástole; en la sístole las válvulas AV están cerradas y las aurículas se llenan con sangre. El comienzo de la diástole determina el inicio del periodo de relajación isovolumétrica, provocando la relajación ventricular, las válvulas AV se abren cuando la presión ventricular disminuye por debajo de la presión auricular. Luego la presión más alta en las aurículas empuja la sangre hacia los ventrículos durante la diástole.

El periodo de llenado rápido de los ventrículos se produce durante el primer tercio de la diástole y proporciona la mayor parte del llenado ventricular, en tanto que la contracción auricular tiene lugar en el último tercio de la diástole y contribuye con el 25% del llenado del ventrículo, lo que se conoce como “patada auricular”

La eyección de sangre por parte de los ventrículos tiene lugar durante la sístole. Al comienzo de la misma se produce la contracción ventricular, las válvulas AV se cierran y la presión comienza a subir en el ventrículo, en los primeros 0,2 a 0,3 s de la contracción ventricular, no se produce salida de sangre (periodo de contracción isovolumétrica). Las válvulas semilunares aortica y pulmonar se abren cuando la presión en el ventrículo izquierdo es en torno a los 80 mmHg, mayor que la presión aortica, y en el ventrículo derecho la presión que debe vencer es de alrededor de 8mmHg en la arteria pulmonar, este periodo se denomina *periodo de eyección*. La mayor parte de la eyección tiene lugar durante el primer periodo de eyección. Posteriormente se produce un periodo de eyección lenta durante el cual la presión aórtica puede ser algo mayor que la presión ventricular, porque la energía cinética aportada por la sangre que abandona el ventrículo se convierte en presión en la aorta.

Durante el último periodo de la sístole, las presiones ventriculares descienden muy por debajo de las presiones en la aorta y la arteria pulmonar; por tanto, las válvulas semilunares se cierran en ese momento.

Al final de la diástole, el volumen de cada ventrículo es de 110 a 120 ml, este se conoce como volumen telediastólico. La fracción del volumen telediastólico que es eyectada se denomina fracción de eyección. El volumen sistólico, que normalmente es de 70ml, es la cantidad de sangre eyectada en cada latido.

El volumen telesistólico es el volumen residual que queda en el ventrículo al final de la sístole, y mide entre 40 y 50 ml. Con todos estos datos podemos calcular la fracción de eyección, la misma que se puede obtener mediante la división de volumen sistólico por el volumen telediastólico, y suele oscilar entre el 60%. El volumen sistólico cardiaco puede aumentar casi al doble si aumenta el volumen telediastólico y disminuye el telesistólico.

### 2.2.3. Precarga y Postcarga

En condiciones normales, se producen importantes cambios circulatorios a los cuales el corazón se adapta de acuerdo a sus propias características.

Se denomina "precarga" al volumen, presión (o a la tensión) ventricular al momento de iniciar su contracción y está determinada por el volumen diastólico final. Corresponde al volumen que alcanza el ventrículo inmediatamente antes de contraerse. Equivale a la "longitud inicial" en los estudios en fibra aislada. En situaciones fisiológicas se relaciona principalmente con el retorno venoso, observándose que a mayor precarga o retorno venoso aumenta el volumen de eyección.

Postcarga se denomina a la tensión contra la cual se contrae el ventrículo, es decir, la resistencia que debe vencer el ventrículo para descargarse. Por lo tanto, el componente fisiológico principal es la presión arterial, pero también depende, entre otras variables, del diámetro y del grosor de la pared ventricular y de la resistencia vascular periférica.

Al producirse aumentos de la presión arterial, hay mayor dificultad al vaciamiento, con disminución transitoria del volumen de eyección y aumento del volumen residual. Si el retorno venoso se mantiene sin cambios, se produce un aumento progresivo del volumen diastólico ventricular, lo que puede permitir un mayor vaciamiento y recuperación de los volúmenes de eyección.

Por el contrario, si hay disminución de la resistencia vascular periférica y disminución de la postcarga, el ventrículo podrá contraerse (o vaciarse) en forma más completa, aumentara el volumen de eyección y por lo tanto el débito cardiaco.

De esta manera se puede apreciar como cambios en el llenado ventricular (precarga) o en la resistencia periférica (postcarga) se acompañan de cambios adaptativos prácticamente

instantáneos del corazón. Adicionalmente, el corazón se adapta a las demandas circulatorias con cambios en la contractilidad (Guyton A., et al., 2006) (Longo D., et al., 2013).

#### **2.2.4. Resistencia miocárdica a la isquemia**

Como elemento básico para el conocimiento de la fisiopatología de la isquemia del miocardio está el concepto de aporte y necesidad de oxígeno de dicha capa. En situaciones normales, en cualquier nivel de necesidad de oxígeno, el miocardio recibirá sangre en que abunde dicho gas para evitar la deficiencia de perfusión de los miocitos y la aparición de isquemia e infarto. Los factores determinantes de la necesidad de oxígeno por parte del miocardio son la frecuencia cardíaca y la contractilidad del miocardio, así como la tensión parietal en ella. Para que el aporte de oxígeno sea suficiente se requiere que la capacidad oxífora de la sangre sea satisfactoria (lo que depende del nivel de oxígeno inspirado, la función pulmonar y la concentración y la función de hemoglobina), así como de un nivel adecuado de flujo coronario. La sangre fluye por las arterias coronarias gracias a un mecanismo fásico y la mayor parte de la corriente se produce durante las diástoles

En promedio, 75% de la resistencia coronaria total al flujo tiene lugar en tres grupos de arterias:

- 1) Las grandes arterias epicárdicas (resistencia 1 o  $R_j$ )
- 2) Los vasos prearteriolas (resistencia 2)
- 3) Los capilares arteriolas e intramiocárdicos (resistencia 3)

Si no hay notables obstrucciones ateroscleróticas que limiten la corriente,  $R_j$  será insignificante, en tanto que el elemento determinante de la resistencia se desplazará a  $R_2$  y  $R_3$ .

La circulación coronaria normal es dominada y controlada por las necesidades de oxígeno del miocardio. Éstas se satisfacen por la capacidad del lecho vascular coronario de variar en forma considerable su resistencia vascular coronaria (y por consiguiente el flujo sanguíneo), mientras el miocardio extrae un porcentaje alto y relativamente fijo del oxígeno. En condiciones normales, las arteriolas de resistencia intramiocárdicas poseen una inmensa capacidad de dilatación (decremento de R2 y R3). Por ejemplo, el ejercicio y el estrés emocional cambian las necesidades de oxígeno, las cuales afectan la resistencia vascular coronaria y de esta forma regulan el aporte de oxígeno y sustratos al miocardio (regulación metabólica). Estos mismos vasos también se adaptan a alteraciones fisiológicas de la presión arterial con la finalidad de mantener el flujo coronario en niveles apropiados a las necesidades del miocardio (autorregulación).

Al reducir la luz de las coronarias, la aterosclerosis limita el incremento correspondiente de la perfusión cuando aumenta la demanda, como sucede durante el ejercicio o la excitación. Cuando esta obstrucción luminal es pronunciada, disminuye la perfusión del miocardio en estado basal. El flujo coronario también puede verse limitado por trombos, espasmos y, pocas veces, por émbolos coronarios o por el estrechamiento de los orificios coronarios causado por aortitis sífilítica. Las anomalías congénitas, como el origen anómalo de la coronaria descendente anterior izquierda en la arteria pulmonar, pueden asimismo ocasionar isquemia e infarto en la lactancia, pero son causas muy raras en el adulto. También puede haber isquemia miocárdica cuando aumenta en exceso la demanda de oxígeno y cuando la circulación coronaria es limitada, como ocurre en la hipertrofia ventricular izquierda grave por estenosis aórtica. Este último cuadro puede manifestarse en un inicio como angina casi idéntica a la causada por aterosclerosis coronaria, y en gran medida se debe a la isquemia subendocárdica. Cuando disminuye la capacidad oxífora de la sangre, como sucede en los casos de anemia o en presencia de carboxihemoglobina, muy pocas veces origina isquemia

miocárdica por sí misma, aunque en ocasiones reduce el umbral isquémico en pacientes con obstrucción coronaria moderada.

A menudo coexisten dos o más causas de isquemia, como una mayor demanda de oxígeno por hipertrofia ventricular izquierda secundaria a hipertensión y reducción del aporte de oxígeno secundaria a aterosclerosis coronaria y anemia. La constricción anormal o la imposibilidad que muestran los vasos de resistencia coronaria de dilatarse en forma normal también originan isquemia. Cuando surge angina se conoce al trastorno como angina microvascular <sup>(Longo D., et al., 2013)</sup>.

### **2.3. Angina Inestable e Infarto Agudo sin Elevación del ST (AI/IMSEST)**

En los Estados Unidos cada año son hospitalizados 1 millón de personas con diagnóstico de AI/IMSEST comparados con 300000 enfermos de infarto de Miocardio con elevación del ST (IMEST) <sup>(Longo D., et al., 2013)</sup>. A través de los años se han hecho grandes esfuerzos para reducir el impacto de las enfermedades cardiovasculares alrededor del mundo. Se han modificado varias veces los criterios para definir estas patologías. En la actualidad se propone una clasificación que ayuda a quienes enfrentan estas enfermedades, a determinar el pronóstico y sobre todo el camino por el que el tratamiento continuará <sup>(Subcomité de ACLS 2012, 2012)</sup>.

Las personas que padecen de Cardiopatía isquémica pueden encasillarse en dos grandes grupos: aquellos con Arteriopatía Coronaria Crónica cuya principal manifestación es la Angina Estable y en segundo lugar los que padecen de un Síndrome Coronario Agudo (SCA) <sup>(Longo D., et al., 2013)</sup>. Este último se caracteriza por la aparición repentina de “una molestia torácica o dolor” con algunas características adicionales <sup>(Longo D., et al., 2013)</sup>. La obtención rápida de un electrocardiograma nos permite clasificarlo de acuerdo a la presencia o ausencia de la elevación del segmento ST <sup>(Subcomité de ACLS 2012, 2012)</sup>.

### 2.3.1. Definición

Si el segmento ST no se ha elevado en el electrocardiograma inicial o los de seguimiento; consideramos que se trata de un *Síndrome Coronario sin Elevación de segmento ST* (SCASEST). En este punto podemos encontrar dos variantes: si encontramos enzimas de daño miocárdico como las Troponinas, decimos que se trata de un **Infarto de Miocardio sin Elevación de segmento ST (IMSEST)**, y por el contrario al no tener la presencia de enzimas cardíacas elevadas, hablamos de una **Angina Inestable (AI)**. Por tanto las enzimas cardíacas son el elemento clave para diferenciar un Síndrome Coronario sin Elevación de segmento ST en sus dos variantes <sup>(Bonow R, 2012)</sup>. El dolor o molestia retroesternal es ocasionada por la oclusión incompleta o parcial de una arteria coronaria epicárdica en la mayoría de los casos <sup>(Longo D., et al., 2013)</sup> y equivalen a la mayor parte de las patologías coronarias agudas a nivel mundial <sup>(Bonow R, 2012)</sup>.

Como se ha mencionado antes su prevalencia e incidencia está en aumento a nivel mundial debido al incremento de la población de adultos mayores y a una prevalencia mayor de Diabetes Mellitus y obesidad <sup>(Bonow R, 2012)</sup>. Más de una tercio de los pacientes con AI/IMSEST y menos de un cuarto de los pacientes con IMEST son mujeres <sup>(Longo D., et al., 2013)</sup>.

#### 2.3.1.1. Definición de Angina Inestable (AI)

Conocemos como Angina Estable a una molestia generalmente no catalogada como dolor, de carácter inespecífico pero fácilmente reproducible, que se alivia con el reposo o la administración de nitroglicerina por ejemplo, aparece al caminar una determinada distancia y si el paciente evita exponerse a ella no tendrá la molestia <sup>(Bonow R, 2012)</sup>, en contraste la **AI** aparece con dolor o molestia isquémica con al menos una de las siguientes características <sup>(Longo D., et al., 2013)</sup>.

- Se inicia en reposo o con un mínimo esfuerzo
- Dura más de 20 minutos

- Es muy intenso y se describe generalmente como dolor
- Es más intenso, prolongado o frecuente de lo que el paciente está acostumbrado a percibir en el caso de una Angina Estable.
- **No presenta elevación de marcadores de daño miocárdico.**
- **No presenta elevación del segmento ST (> 1mm mV) en el Electrocardiograma.**

### 2.3.1.2. Definición de Infarto de Miocardio Sin elevación del ST (IMSEST)

En esta variante encontramos las características de una angina inestable con las siguientes especificaciones:

- **Si presenta elevación de marcadores de daño miocárdico.**
- No presenta elevación del segmento ST (> 1mm mV) en el Electrocardiograma.

Debemos tomar en cuenta que dos tercios de los pacientes con AI presentan elevación de marcadores de daño miocárdico posteriormente por lo que reciben el diagnóstico de AI/IMSEST <sup>(Bonow R, 2012)</sup>.

En los últimos años se han logrado determinaciones cada vez más sensibles de Troponinas, esto ha hecho que la incidencia de IMSEST aumente de forma significativa con la resultante caída de la incidencia de AI <sup>(Bonow R, 2012)</sup>.

## 2.4. Fisiopatología

Las variaciones, tanto en la caída de los niveles o en el aumento de la demanda de oxígeno a nivel del Miocardio, sumada a la obstrucción de las arterias coronarias producto de la aterosclerosis (formación de una placa) son las causas más frecuentes de AI/IMSEST <sup>(Longo D., et al., 2013)</sup>. Existen varios procesos que pueden además explicar la fisiopatología de AI/IMSEST detallados a continuación: <sup>(Bonow R, 2012)</sup>

- Rotura o erosión de la placa aterosclerótica, con **trombo no oclusivo** (la causa más común) <sup>(Longo D., et al., 2013)</sup>.
- Obstrucción dinámica
  - Espasmo vascular (Angina de Prinzmetal)
  - Constricción de las arterias coronarias musculares
  - Presencia de vasoconstrictores locales. Principalmente el Tromboxano A<sub>2</sub> de las plaquetas (Bonow R, 2012).
  - Disfunción del endotelio vascular coronario
  - Estímulos adrenérgicos (ansiedad, frío o cocaína etc.)
- Estrechamiento coronario (aterosclerosis coronaria de progresión rápida o una reestenosis de una prótesis coronaria).
- Inflamación. Arteritis coronaria
- Angina relacionada con el aumento de las demandas o la disminución del aporte de Oxígeno. Ej. Taquicardia o anemia.

Dentro de las causas mencionadas de AI/IMSEST, la formación de un trombo oclusivo sobre una placa rota o con fisuras, es la principal causa, tanto en prevalencia como en hallazgos forenses.

Existen varias observaciones que apoyan la teoría de la trombosis arterial coronaria en el origen de AI/IMSEST <sup>(Bonow R, 2012)</sup>. Por ejemplo en aquellas personas con AI/IMSEST en quienes se realizó una necropsia se ha encontrado trombos sobre una placa coronaria rota o erosionada, así también en las muestras de aterectomía coronaria de los pacientes con AI/IMSEST, cuya presencia es mayor comparada con los personas con Angina estable <sup>(Bonow R, 2012)</sup>. Estos hallazgos se han demostrado también en personas vivas mediante la Angiografía Coronaria y la evidente mejoría por el tratamiento Antiagregante y Antitrombótico de los pacientes que padecen AI/IMSEST <sup>(Bonow R, 2012)</sup>. Por tanto es de vital importancia

introducimos al origen mismo de los problemas: la aterosclerosis y su principal representante en las arterias la *Placa de ateroma*.

### 2.4.1. Aterosclerosis

El punto en el que confluyen biológicamente, factores genéticos y moleculares, el síndrome X, la diabetes mellitus, los cambios demográficos mundiales, la acelerada urbanización y globalización mundial es precisamente la Aterosclerosis, la cual se define como la presencia de lesiones en la íntima vascular en forma de placas de lípidos llamadas *Ateromas* debajo del endotelio vascular que sobresalen hacia el interior de los vasos estrechando su luz <sup>(Kumar V., et al., 2010)</sup>.

Ocasionan además una reacción inflamatoria que puede llegar a la formación de un trombo oclusivo parcial o total y sus consecuentes implicaciones isquémicas sobre el tejido afectado <sup>(Longo D., et al., 2013)</sup>. La presencia de un Ateroma en un vaso sanguíneo puede debilitar la capa media subyacente, favoreciendo la formación de una Aneurisma <sup>(Kumar V., et al., 2010)</sup>.

La Aterosclerosis puede afectar varios órganos y sistemas; en el sistema Nervioso central, produce Apoplejía y Ataques isquémicos transitorios, daño renal con Hipertensión arterial, Claudicación Intermitente, complicaciones y retrasos en la regeneración tisular, isquemia mesentérica <sup>(Longo D., et al., 2013)</sup> y por supuesto es la primera causa de las enfermedades cardiovasculares y la primera causa de muerte y discapacidades en los países de ingresos altos <sup>(Bonow R., 2012)</sup>.

### 2.4.2. Factores de riesgo

El concepto de factor de riesgo para la Aterosclerosis surge del *Framingham Heart Study*, que nació de la combinación de resultados experimentales y de los datos de investigación longitudinal y transversal en seres humanos <sup>(Longo D., et al., 2013)</sup>. El resultado de este gran estudio apoyó fuertemente la teoría de la correlación entre Hipercolesterolemia, Hipertensión y otros

factores con el aumento del riesgo cardiovascular<sup>(Longo D., et al., 2013)</sup>. Estos factores de riesgo tienen un “efecto multiplicativo”, por ejemplo cuando una persona tiene tres factores como hipertensión, tabaquismo e hiperlipidemia, el índice de infartos de miocardio se incrementa siete veces<sup>(Kumar V., et al., 2010)</sup>. Podemos encontrar dos grupos de factores de riesgo: primero aquellos que podemos modificar como la hipertensión y el sobrepeso, y aquellos que definitivamente no son modificables como la edad y el sexo<sup>(Bonow R, 2012), (Kumar V., et al., 2010)</sup>.

#### 2.4.2.1. Factores no modificables o constitucionales

- **Edad:** La principal característica de la Aterosclerosis es su evolución progresiva. No suele llegar a manifestarse hasta la madurez o incluso más tarde. Es posible que la edad represente en realidad el efecto acumulativo de otros factores de riesgo<sup>(Rubin R., et al., 2012)</sup>. Las edades cumbres de la incidencia de la Cardiopatía Isquémica está entre los 40 y los 60 años donde se quintuplica<sup>(Kumar V., et al., 2010)</sup>.

La mortalidad a su vez aumenta proporcionalmente con cada década de la vida incluso en edades avanzadas<sup>(Kumar V., et al., 2010)</sup>.

- **Sexo:** El principal factor protector reconocido para las mujeres es protección hormonal durante su periodo de fertilidad, una vez llegada la menopausia esta protección termina y la aterosclerosis aumenta de forma dramática al punto de que durante la ancianidad superan a los hombres<sup>(Kumar V., et al., 2010)</sup>, especialmente con la mayor incidencia de AI/IMSEST<sup>(Bonow R, 2012)</sup>.

Además de los estrógenos existen otros factores relacionados con la Cardiopatía Isquémica que hacen diferentes a las mujeres frente a la respuesta de la esta enfermedad como diferencias claras en la coagulación sanguínea, la curación de un infarto y la remodelación de un infarto<sup>(Kumar V., et al., 2010)</sup>.

- **Predisposición Genética:** Existe clara evidencia de que los antecedentes de enfermedad coronaria familiar temprana constituye el factor de riesgo independiente más importante de la Aterosclerosis <sup>(Kumar V., et al., 2010)</sup>. De hecho se ha tomado en cuenta este factor en el desarrollo de algunas escalas incluyendo a TIMI <sup>(Mautner B., et al., 2010)</sup>, <sup>(Bonow R, 2012)</sup>.

#### 2.4.2.2. Factores de riesgo modificables

- **Trastorno de los lípidos:** Las alteraciones de los lípidos están entre los factores de riesgo para aterosclerosis mejor conocidos <sup>(Longo D., et al., 2013)</sup>. Incluso el tratamiento agresivo del Colesterol durante el proceso agudo impacta la mortalidad directamente <sup>(Bonow R, 2012)</sup>.

La hiperlipidemia y concretamente la hipercolesterolemia es un factor de riesgo tan importante que incluso en ausencia de otros factores estimula la formación de la lesión <sup>(Kumar V., et al., 2010)</sup>.

Las estrategias nutricionales y farmacológicas están enfocados especialmente en el control (disminución) de LDL (lipoproteínas de baja densidad) el cual se asocia a un mayor riesgo de Aterosclerosis <sup>(Kumar V., et al., 2010)</sup>. Este de la es el tipo de colesterol que se moviliza hasta los tejidos periféricos. En cambio en HDL (lipoproteínas de alta densidad) se moviliza desde los tejidos hacia el Hígado para su excreción a través de la Bilis. Las concentraciones altas de HDL se correlaciona con disminución del riesgo <sup>(Bonow R, 2012)</sup>.

Las Lipoproteínas de alta densidad (HDL) se elevan con la actividad física y el consumo moderado de etanol, mientras que la obesidad y el tabaquismo lo

disminuyen <sup>(Kumar V., et al., 2010)</sup>. Por tanto las decisiones terapéuticas se toman en función de los niveles de LDL <sup>(Rubin R., et al., 2012)</sup>.

Se recomienda realizar pruebas de colesterol a todos los adultos mayores de 20 años <sup>(National Cholesterol Education Program, 2002)</sup>. En ausencia de trastornos genéticos del metabolismo de los lípidos la concentración de lípidos séricos esta en relación directa con la dieta y el consumo de grasas saturadas <sup>(Rubin R., et al., 2012)</sup>.

- **Hipertensión:** La distribución de lesiones ateroscleróticas en los grandes vasos y las diferencias en cuanto a su ubicación y frecuencia determinan la participación de factores hemodinámicos en el proceso de aterosclerosis <sup>(Rubin R., et al., 2012)</sup>.

La participación de la hipertensión arterial es un hecho y se ve apoyada por el crecimiento de placas ateroscleróticas en la arteria pulmonar en las personas que padecen de Hipertensión Pulmonar <sup>(Rubin R., et al., 2012)</sup>.

Los fuerzas hemodinámicas producen una expresión génica característica que favorece el desarrollo de la Aterosclerosis como el factor tipo 2 de crecimiento de los fibroblastos, al factor Hístico, el Activador del Plasminógeno, la Endotelina y la PECAM <sup>(Rubin R., et al., 2012)</sup>.

Tanto la elevación de la presión arterial sistólica como diastólica influyen en el desarrollo de la Aterosclerosis y en la elevación del riesgo cardiovascular <sup>(Kumar V., et al., 2010), (Rubin R., et al., 2012)</sup>. De hecho, la Hipertensión Arterial sola, es la principal causa de hipertrofia ventricular izquierda y aumenta en un 60% el riesgo de Cardiopatía isquémica <sup>(Kumar V., et al., 2010)</sup>.

Los varones con presiones arteriales sistólicas superiores a 160 mmHg tienen casi el triple de riesgo cardiovascular que aquellos varones con 120 mm Hg <sup>(Rubin R., et al., 2012)</sup>.

Es un hecho a nivel mundial que el control de la presión arterial ha reducido la incidencia de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular <sup>(Rubin R., et al., 2012)</sup>.

- **La diabetes mellitus:** Es causante de varios factores que agravan la aterosclerosis como la hipercolesterolemia, además de su riesgo cardiovascular, estas personas tienen casi el doble de riesgo de sufrir un infarto agudo de Miocardio <sup>(Kumar V., et al., 2010)</sup>. Actualmente el efecto que causan la intolerancia a los carbohidratos de forma aislada sobre la aterosclerosis no está claro, sin embargo es bien conocido el efecto sobre el riesgo cardiovascular <sup>(Rubin R., et al., 2012)</sup>.
- **Tabaquismo:** A nivel mundial este es uno de los factores de riesgo modificables más importantes y en los que se ha trabajado incansablemente, debido a que es dejar de fumar disminuye notablemente el riesgo cardiovascular <sup>(Kumar V., et al., 2010)</sup>. Actualmente se considera al aumento de este hábito en las últimas décadas en mujeres como el responsable del aumento de la incidencia de Aterosclerosis a nivel mundial <sup>(Kumar V., et al., 2010)</sup>.

El efecto que tiene el tabaquismo sobre la aterosclerosis está en relación directa con la dosis. La aterosclerosis coronaria y aortica es más extensa y grave en los fumadores que en los no fumadores <sup>(Rubin R., et al., 2012)</sup>.

- **Homocisteína:** La concentración elevada de Homocisteína en sangre produce un aumento de riesgo cardiovascular similar al tabaquismo y la hiperlipidemia <sup>(Rubin R., et al., 2012)</sup>.

La Homocisteinuria es un trastorno genético infrecuente, que produce cifras elevadas de este compuesto, y está relacionado con Aterosclerosis prematura grave. Sin embargo pequeñas elevaciones de Homocisteína en personas que no parecen el

mencionado trastorno son frecuentes y constituye un factor de riesgo independiente de aterosclerosis <sup>(Rubin R., et al., 2012)</sup>.

### 2.4.3. Formación de la Placa

La Placa o Ateroma es la principal manifestación de la enfermedad aterosclerótica, de hecho su ruptura es la principal causa fisiopatológica de los síndromes coronarios <sup>(Bonow R., 2012)</sup>.

Varias características de las mencionadas placas determinan o condicionan las manifestaciones patológicas e incluso el pronóstico <sup>(Bonow R., 2012)</sup>. Existen varias teorías acerca del origen de las placas o Ateromas, en la actualidad se ha podido unificar estas ideas para desarrollar una descripción integral basada en observaciones experimentales y clínicas que explican el origen e inicio de la patología que podría empezar incluso en la vida fetal <sup>(Rubin R., et al., 2012)</sup>. Sin embargo la formación, el crecimiento y la presentación clínica de cada placa o Ateroma puede variar de un individuo a otro de acuerdo a factores genéticos y ambientales <sup>(Rubin R., et al., 2012)</sup>.

La fisiopatología de la formación de la aterosclerosis responde básicamente a dos procesos importantes: primero la proliferación celular de la íntima vascular con la consiguiente acumulación de lípidos y la reiterada formación de trombos <sup>(Kumar V., et al., 2010)</sup>.

Actualmente se considera a la Aterosclerosis como una respuesta inflamatoria y cicatricial crónica de la pared arterial, ante una lesión del endotelio vascular que podría identificarse como una interacción entre las estructuras propias de la pared del vaso con Linfocitos T, Monocitos y lipoproteínas modificadas etc. <sup>(Kumar V., et al., 2010)</sup>

### 2.4.4. Pasos en la patogenia de la Aterosclerosis <sup>(Kumar V., et al., 2010)</sup>

- **Lesión endotelial:** Existen varios factores que producen una lesión en el endotelio, aunque no se conocen aún las causas figuran las siguientes: la hipertensión, la

hipercolesterolemia, liberación de citocinas, toxinas del tabaco, fuerzas hemodinámicas, depósito de inmunocomplejos, etc. estos elementos producen una agresión al endotelio lo que resulta en una “*disfunción endotelial*” que se caracteriza por la liberación de factores quimiotácticos, aumento de la permeabilidad y mayor adhesividad leucocítica y una alteración de la expresión génica <sup>(Kumar V., et al., 2010)</sup>. En estos puntos de lesión se produce un fenómeno de acumulación de células de la íntima que posteriormente incluye a células musculares lisas, este acumulo de células subyacente predispone a la formación de una placa <sup>(Rubin R., et al., 2012)</sup>.

- **Acumulación de lipoproteínas:** Las Apoproteínas sirven para transportar los lípidos en el torrente sanguíneo formando complejos Lipoproteínicos, la principal lipoproteína en acumularse es la LDL y sus formas oxidadas <sup>(Kumar V., et al., 2010)</sup>. Los trastornos llamados dislipoproteinemias, que pueden ser causados por mutaciones en la forma o los receptores de estas proteínas transportadoras, pueden provocar la alteración del transporte de lípidos <sup>(Kumar V., et al., 2010)</sup>. Algunos trastornos como *diabetes mellitus*, alcoholismo, hipotiroidismo, también afectan el funcionamiento de estas proteínas transportadoras. Sea cual sea la causa el resultado final es la elevación de Colesterol LDLy la disminución de HDL <sup>(Kumar V., et al., 2010)</sup>. La hipercolesterolemia crónica provoca la liberación de radicales libres y el consiguiente daño endotelial y su disfunción, además de la acumulación de lipoproteínas oxidadas en la íntima <sup>(Kumar V., et al., 2010)</sup>.

La LDL oxidada activa las moléculas de adhesión celular en las células endoteliales lo que provoca la adhesión inmediata de macrófagos, quienes migran hacia el interior de la íntima llevando con ellos a los lípidos <sup>(Rubin R., et al., 2012)</sup>.

- **Adhesión de Monocitos a través del endotelio:** El endotelio lesionado provoca la expresión de genes proinflamatorios, de la molécula de adhesión celular vascular (VCAM-1) y de la molécula de adhesión intercelular (ICAM-1), estas aumentan la permeabilidad vascular y reclutan Monocitos al interior de la pared <sup>(Rubin R., et al., 2012)</sup>, quienes fagocitan las LDL oxidadas por medio de un receptor **“barredor”**, Estos leucocitos acumulan estas proteínas de forma crónica lo que da origen a las llamadas **Células Espumosas** <sup>(Kumar V., et al., 2010)</sup>.
- **Liberación de factores:** La disfunción endotelial ha provocado una reacción inflamatoria, los Macrófagos presentes liberan factores quimiotácticos como citocinas, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento de fibroblastos, factor de necrosis hístico (TNF), Interleucina-1 (IL), Interferón alfa (IFN- $\alpha$ ) y factor de crecimiento transformante beta (TNF- $\beta$ ) <sup>(Kumar V., et al., 2010), (Rubin R., et al., 2012)</sup>.

El sistema inmunitario participa en la formación de la placa, los factores antes mencionados y la expresión al antígeno leucocítico humano (HLA) estimulan la liberación de los Linfocitos T activadas dentro de la placa, esta es considerada una reacción auto inmunitaria contra la LDL oxidada, tenemos además en aumento de células dendríticas <sup>(Rubin R., et al., 2012)</sup>.

Estos factores alteran el crecimiento normal del endotelio, lo que provoca una disminución de la capacidad para mantenerse en continuidad sobre una lesión y modifican además la superficie anticoagulante endotelial y la transforman en una superficie procoagulante <sup>(Rubin R., et al., 2012)</sup>.

- **Proliferación de células musculares lisas:** El avance de la lesión se ve acompañado por la formación de trombos parietales sobre la superficie dañada de

la íntima, lo cual estimula la proliferación de células musculares lisas y la secreción de componentes de la matriz <sup>(Rubin R., et al., 2012)</sup>.

- **Nutrición deficiente, necrosis y angiogénesis:** Al inicio del proceso y tras la acumulación de células en las regiones más profundas de la íntima engrosada, la nutrición a través de la difusión simple, resulta deficiente para cubrir las necesidades, por lo que se da origen a necrosis isquémica del tejido la cual se agrava debido a la presencia de enzimas proteolíticas de los macrófagos como las *cathepsinas*, todo este proceso da como resultado la angiogénesis y la formación de vasos vasculares nuevos dentro de la placa <sup>(Rubin R., et al., 2012)</sup>.

#### 2.4.5. Estructura general del Ateroma

Los Ateromas o placas ateromatosas obstruyen de forma progresiva la luz del vaso, ya que su crecimiento y desarrollo se hace hacia la luz vascular <sup>(Rubin R., et al., 2012)</sup>. Cada una de estas, están formadas por los siguientes elementos <sup>(Kumar V., et al., 2010)</sup>:

- Núcleo necrótico central grumoso, amarillo y blando conformado por lípidos como Colesterol y ésteres de Colesterol <sup>(Kumar V., et al., 2010), (Rubin R., et al., 2012)</sup>.
- Revestimiento de una cubierta fibrosa blanca <sup>(Kumar V., et al., 2010), (Rubin R., et al., 2012)</sup>.

**Tiempo de evolución:** La teoría “*Unificadora*” de la aterosclerosis nos dice que la secuencia de acontecimientos que origina esta patología podría tener su origen en la vida fetal, donde se han encontrado masas de células en la íntima o poco después del nacimiento cuando se forman las primeras estrías lipídicas <sup>(Rubin R., et al., 2012)</sup>. Esta se puede considerar una lesión inicial que un inicio no tiene implicaciones clínicas, sin embargo transcurridos 20 a 30 años se forma una verdadera lesión aterosclerótica <sup>(Rubin R., et al., 2012)</sup>.

El proceso de Aterosclerosis y en concreto la evolución de un Ateroma se cree tiene 3 fases:

- **Fase de inicio y formación:** las lesiones se forman en los puntos susceptibles de daños mecánicos como bifurcaciones, masa de células de la íntima y curvaturas arteriales o pueden ser daños de tipo constitutivo asociado a la estructura de la pared vascular <sup>(Rubin R., et al., 2012)</sup>. En estos puntos suelen acumularse una gran cantidad de células de la íntima lo que posteriormente originara una placa <sup>(Rubin R., et al., 2012)</sup>.
- **Fase de adaptación:** una vez formada la placa protruye hacia la luz lo que provoca cambios en la estructura vascular (remodelación) la cual busca mantener el área de corte luminal que favorezca al flujo. Este remodelamiento vascular mantiene la luz vascular permeable y provoca lo que se ha llamado un silencio clínico, ya que a menos que se rompa una de las placas suele no existir manifestaciones <sup>(Rubin R., et al., 2012)</sup>.
- **Fase de manifestación clínica:** Se produce sintomatología aparente con una estenosis superior al 90% de la obstrucción coronaria, debido a la gran capacidad vascular de reserva <sup>(Bonow R, 2012)</sup>. Sin embargo la rotura de una placa puede presentarse incluso en estenosis coronarias inferiores al 50% <sup>(Rubin R., et al., 2012)</sup>, causando la formación de un trombo, con oclusión parcial o total y daño isquémico posterior.

#### 2.4.6. Inestabilidad de las placas ateroscleróticas

Es un hecho que aquellas personas que padecen síndromes coronarios poseen placas ateroscleróticas responsables del episodio con formas complejas e irregulares, comparadas con aquellos pacientes que no padecen estos síndromes <sup>(Bonow R, 2012)</sup>, esto se debe probablemente a la estabilidad que le brinda la regularidad de la superficie de la placa que permite al torrente sanguíneo continuar su camino si exponer el colágeno subyacente y la

activación de la coagulación. Las plaquetas desempeñan una función clave en la transformación de una placa estable en una lesión inestable, ya que son ellas quienes desencadenan el proceso de formación de un trombo a través del reconocimiento de las estructuras subyacentes como extrañas<sup>(Bonow R, 2012)</sup>.

El Ateroma vulnerable presenta una serie de alteraciones estructurales y funcionales que lo predisponen a la rotura, en la actualidad se desarrollan múltiples investigaciones para encontrar a los pacientes con placas vulnerables mediante marcadores séricos<sup>(Rubin R., et al., 2012)</sup>.

Dentro las causas de inestabilidad de la placa se encuentran los trastornos de flujo o factores hemodinámicos, en las zonas con un flujo laminar alterado, como orificios de salida de los vasos, puntos de ramificación y a lo largo de la pared posterior de la aorta abdominal donde existen patrones circulatorios alterados<sup>(Kumar V., et al., 2010), (Rubin R., et al., 2012), (Bonow R, 2012)</sup>.

Además de estos factores mecánicos existen otros que determinan la inestabilidad de las placas ateroscleróticas<sup>(Bonow R, 2012), (Rubin R., et al., 2012)</sup>.

- Proteinasas elaboradas por Macrófagos y Mastocitos activados<sup>(Bonow R, 2012)</sup>.
- Estrés provocado por el aumento de la presión intraluminal (Hipertensión Arterial)  
<sup>(Bonow R, 2012)</sup>.
- El tono vasomotor aumentado<sup>(Bonow R, 2012)</sup>.
- Taquicardia (estiramiento y compresión cíclica)<sup>(Bonow R, 2012)</sup>.
- La rotura de los vasos nutricios provoca necrosis y angiogénesis que da origen a procesos de cicatrización que más tarde produce cambios en superficie vascular  
<sup>(Bonow R, 2012)</sup>.
- La calcificación que se produce en las zonas de necrosis produce cambios en las propiedades físicas y químicas de la pared vascular que conducen a la formación de cristales de hidroxapatita<sup>(Rubin R., et al., 2012)</sup>.

- Gran tamaño del núcleo lipídico <sup>(Rubin R., et al., 2012)</sup>.
- Áreas de inflamación <sup>(Rubin R., et al., 2012)</sup>.
- Presencia de una cápsula fibrosa delgada (<65  $\mu\text{m}$ ) <sup>(Rubin R., et al., 2012)</sup>.
- Disminución de células de músculo liso mediante apoptosis <sup>(Rubin R., et al., 2012)</sup>.

Existe un punto máximo de vulnerabilidad en las placas ateroscleróticas que combinado a los factores de inestabilidad antes mencionados, facilitan su erosión o rotura, este punto vulnerable está ubicado en la mayoría de las placas inestables en el borde de la cubierta fibrosa cerca del segmento de la pared arterial coronaria libre de placa (región del hombro) (Bonow R, 2012) lo que sugiere que la fuerza de desgarro hemodinámica debilita y rompe la cápsula fibrosa <sup>(Rubin R., et al., 2012)</sup>.

Las placas ateroscleróticas con tendencia a la rotura forman enzimas que degradan la matriz intersticial que protege a la placa de la rotura <sup>(Bonow R, 2012)</sup>.

Los leucocitos como, macrófagos y mastocitos se encuentran en los sitios erosionados y probablemente son los causantes de la erosión de la placa a través de Proteinasas <sup>(Bonow R, 2012)</sup>.

La secreción de Adrenalina y Cortisol, responde a un ritmo circadiano, cuyo punto más alto se ubica en las mañanas o las primeras horas del día. Sumados a elementos de sobrecarga como la frecuencia cardíaca y la presión Arterial, viscosidad sanguínea, activador del plasminógeno tisular; provocan que la rotura de la placa y la aparición de un SCA se produzca en las primeras horas del día, durante el invierno o durante situaciones de desastre <sup>(Bonow R, 2012)</sup>.

#### **2.4.7. Rotura de la placa**

La rotura de una placa vulnerable, determina la aparición de un síndrome coronario agudo (SCA). Puede producirse en cualquier momento y su origen se debe a la alteración del equilibrio de los procesos biológicos y físicos, lo que conduce a la trombosis parietal, la

rotura de la cápsula fibrosa o la hemorragia en la placa con la consiguiente oclusión parcial o total del vaso afectado<sup>(Rubin R., et al., 2012)</sup>.

La obstrucción resultante interrumpe el flujo sanguíneo y produce un desequilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno y si la oclusión es intensa y persistente surge la necrosis miocárdica<sup>(Bonow R, 2012)</sup>.

Algunos pacientes tienen una predisposición sistémica a la rotura de la placa que es independiente de los factores de riesgo tradicionales<sup>(Bonow R, 2012)</sup>, e incluso este episodio puede resolverse sin complicaciones clínicas<sup>(Rubin R., et al., 2012)</sup>.

Con la rotura de la placa, el material subyacente (trombógeno) como el colágeno es bruscamente expuesto a los elementos procoagulantes que inician la formación de un coagulo en la luz vascular<sup>(Rubin R., et al., 2012)</sup>. La rotura puede además causar una hemorragia de los vasos que alimentan la placa, lo que ocasiona la destrucción de la cápsula fibrosa desencadenando una mayor respuesta inflamatoria trombógena<sup>(Rubin R., et al., 2012)</sup>.

Afortunadamente la mayoría de las placas que se accidentan, ocasionan una obstrucción menor al 50% y en el 95% de las rupturas, la oclusión vascular es inferior al 70%<sup>(Rubin R., et al., 2012)</sup>.

#### **2.4.7.1. Formación del Trombo**

Una vez producida la rotura de la placa aterosclerótica, en una arteria epicárdica se produce la formación de un trombo el cual puede estar compuesto de plaquetas y fibrina o ambas (trombo blanco) y eritrocitos, plaquetas, fibrina o leucocitos (trombo rojo)<sup>(Rubin R., et al., 2012)</sup>.

**Plaquetas:** Los componentes subyacentes del vaso (colágeno, células musculares lisas, componentes necróticos de la placa) carecen de las características anticoagulantes del endotelio, por lo que las plaquetas se adhieren, se activan y liberan el contenido de sus

gránulos y posteriormente se agregan para formar microtrombos (Kumar V., et al., 2010), desencadenando así el proceso de formación del trombo.

### **Adhesión, activación y agregación**

El primer paso de la formación del trombo es la **adhesión plaquetaria** a través de la unión de la Glucoproteína plaquetaria (GP) Ib al factor de Von Willebrand y la unión de la de la GP VI al colágeno (Bonow R, 2012).

Las acciones plaquetarias, posterior a la rotura de la placa:

- **Cambio de forma:** De una forma discoide lisa y una forma espiculada, con el fin de aumentar el área de superficie sobre la cual se formará Trombina (Bonow R, 2012).
- **La desgranulación:** Los gránulos alfa y Delta liberan Tromboxano A2, Serotonina y otras sustancia agregantes y quimiotácticas paramas plaquetas (Bonow R, 2012). Estos mediadores producen además vasoconstricción de vaso afectado (Kumar V., et al., 2010).
- **Modificación y expresión del receptor GP IIb-IIIa:** A través de la expresión génica se produce en la superficie de la Plaqueta, un aumento del mencionado receptor que además se acompaña de un cambio tridimensional, con el fin de mejorar su afinidad por el fibrinógeno (Bonow R, 2012).
- **Formación del tapón plaquetario:** La agregación Plaquetaria se produce a través de la unión entre el fibrinógeno circulante y el receptor GP IIb-IIIa de las Plaquetas activadas, lo que da lugar a la formación de un tapón plaquetario que crece progresivamente (Bonow R, 2012).

#### **2.4.7.2. Hemostasia Secundaria**

Contrario a la creencia popular, los procesos de activación plaquetaria y formación del trombo a través de la hemostasia secundaria se producen de forma casi simultánea, varias

son las vías que activan el proceso que culmina con la formación de la Trombina y posteriormente con la fibrina.

El proceso de activación de la Hemostasia secundaria se resume a continuación:

- El factor tisular presente en el tejido subyacente al endotelio, desencadena la mayoría de las trombosis arteriales coronarias, activando directamente el factor X (factor Xa) circulante, lo que conduce a la generación de **Trombina** (factor II a) (Bonow R, 2012).
- La Trombina a su vez convierte el fibrinógeno circulante en fibrina (Bonow R, 2012).
- La Trombina estimula la agregación plaquetaria y activa al factor XIII lo que lleva al entrecruzamiento de la fibrina y a la estabilización del coagulo (Bonow R, 2012).
- La Trombina además puede agregarse al trombo existentes y constituir un nido para una nueva trombosis (Bonow R, 2012).

#### **2.4.8. Relación de la oclusión arterial con la clínica y el electrocardiograma.**

Una adecuada red colateral, desarrollada antes del proceso agudo puede evitarla necrosis e incluso puede ocasionar un episodio asintomático (Bonow R, 2012).

La lesión transparietal de la pared ventricular ocurre generalmente con los trombos completamente oclusivos y suelen elevar el segmento ST en el ECG (Bonow R, 2012). A su vez la necrosis miocárdica produce la aparición de ondas Q en las derivaciones situadas sobre la zona del infarto producto de una alteración de la secuencia de despolarización del vector QRS, por lo que se llamaba a este, un infarto con onda Q (Bonow R, 2012), y solía indicar un infarto transmural, es decir que la lesión ocupaba todo el espesor de la pared. Sin embargo hoy sabemos que la presencia de onda Q, no predice con fiabilidad el espesor de la lesión en el miocardio (Bonow R, 2012).

Los pacientes sin elevación del ST suelen diagnosticarse de Angina Inestable o IMSEST y se debe generalmente a una oclusión parcial del trombo, a acompañada de un mayor flujo colateral en la zona de infarto. Solía llamarse a esto un infarto sin onda Q y solía relacionarse con una lesión subendocárdica o no transmural, es decir que no ocupaba el espesor de la pared <sup>(Bonow R, 2012)</sup>.

### **Cuadro clínico**

El principal síntoma de la cardiopatía isquémica es el dolor precordial, el esfuerzo para realizar una adecuada anamnesis debe enfocarse en identificar su localización, intensidad, duración, irradiación y características así como síntomas concomitantes <sup>(Tintinalli J., et al., 2013)</sup>.

## **2.5. Manifestaciones clínicas de AI/IMSEST**

### **2.2.1. Características del dolor:**

Se cree que el dolor es producto las fibras nerviosas presentes en el tejido miocárdico isquémico <sup>(Bonow R, 2012)</sup>.

Es importante destacar que frecuentemente los síntomas de isquemia miocárdica se manifiestan a menudo como molestia y no como dolor (Tintinalli J., et al., 2013)

Los síntomas asociados a isquemia a menudo se refieren como sensación de presión en el pecho, plenitud o compresión e incluso pueden referirse aunque en menor frecuencia como una puñalada o un dolor penetrante <sup>(Tintinalli J., et al., 2013)</sup>

La AI aparece como dolor o molestia isquémica con al menos una de las siguientes características <sup>(Bonow R, 2012)</sup>:

- Inicio en reposo o con un mínimo esfuerzo
- Dura más de 20 minutos

- Es muy intenso y se describe generalmente como dolor
- Es más intenso, prolongado de lo que el paciente está acostumbrado.

El dolor que cede a la administración de Nitroglicerina, el reposo y es inferior a 20 minutos suele catalogarse como anginoso y de buen pronóstico <sup>(Bonow R, 2012)</sup>, en contraste el dolor de AI/IMSEST casi siempre se acompaña de molestia torácica más prolongada referida como dolor e intensa, síntomas concomitantes importantes como náusea, diaforesis o disnea <sup>(Longo D., et al., 2013)</sup> y con una pobre respuesta a la Nitroglicerina y el reposo <sup>(Tintinalli J., et al., 2013)</sup>

Una sensación de malestar general o de agotamiento intenso acompaña con frecuencia a otros síntomas <sup>(Bonow R, 2012)</sup>.

La localización típica de la molestia isquémica es retroesternal o en la parte izquierda del pecho <sup>(Tintinalli J., et al., 2013)</sup>

Contrariamente a la creencia popular, es frecuente que el dolor pueda ser reproducible con la palpación torácica, debido a la irritación del pericardio y este se encuentra bajo la pared torácica <sup>(Tintinalli J., et al., 2013)</sup>

En una gran proporción de personas existe dolor atípico que suele manifestarse como debilidad, decaimiento o molestia vaga, de hecho se conoce que alrededor del 37% en mujeres y 27 % en varones se presentan sin dolor. El dolor atípico se presenta con mayor frecuencia en ancianos y en mujeres <sup>(Tintinalli J., et al., 2013)</sup>

Una cantidad considerable de SCA se presentan en las primeras horas de la mañana debido a que el Cortisol alcanza sus mayores concentraciones en sangre en las primeras horas de la mañana <sup>(Bonow R, 2012)</sup>.

Se pueden identificar signos acompañantes como náusea, vómito, diaforesis, mareo, síncope y palpitaciones <sup>(Tintinalli J., et al., 2013)</sup>

Los pacientes con AI/IMSEST comparados con los pacientes con IMEST, son de mayor edad y generalmente tienen antecedentes previos (80%) de enfermedad coronaria u otros episodios similares <sup>(Bonow R, 2012)</sup>.

En la exploración física existen muy escasos signos específicos de isquemia miocárdica, de hecho la exploración física puede dar apoyo al diagnóstico de isquemia cardiaca o ser incluso normal <sup>(Bonow R, 2012)</sup>.

Un paciente con una gran cantidad de ventrículo izquierdo afectado presentaría signos como: diaforesis, palidez y flacidez de la piel, taquicardia sinusal, un tercer o cuarto tonos, crepitantes basales en la exploración pulmonar (la radiografía es útil para identificar congestión o el edema pulmonar) y en casos graves hasta hipotensión y shock cardiogénico <sup>(Bonow R, 2012)</sup>.

## **2.6. Electrocardiografía de AI/IMSEST**

El 50% de los pacientes con AI/IMSEST presenta en su ECG inicial, un descenso o elevación transitoria del ST y cambios en la onda <sup>(Bonow R, 2012)</sup>.

La desviación del segmento ST nueva o presumiblemente nueva ( $\geq 0.1$  mV) es una medida útil de la isquemia y del pronóstico para AI/IMSEST <sup>(Bonow R, 2012), (Jneid H., et al., 2012)</sup>, la mayoría de los pacientes de AI/IMSEST disponen de antecedentes de enfermedad coronaria y cuando disponemos de ECG previo al episodio agudo, un descenso adicional del ST de solo 0.05 mV del ST es un hallazgo sensible aunque inespecífico de AI/IMSEST <sup>(Bonow R, 2012), (Jneid H., et al., 2012)</sup>.

Es bien conocido que las personas que padecen AI/IMSEST, sufren varios episodios agudos de angina <sup>(Jneid H., et al., 2012)</sup>. Aquellos pacientes que presentan una elevación transitoria del ST, es decir  $< 20$  min tienen un riesgo alto de futuros episodios cardiacos, este fenómeno ocurre en alrededor del 10% de los pacientes con AI/IMSEST <sup>(Bonow R, 2012)</sup>.

## 2.7. Marcadores de necrosis miocárdica frente a AI/IMSEST

Para iniciar un tratamiento inmediato de reperfusión no se necesita disponer de los marcadores de necrosis cardiaca en los pacientes con IMEST (Tintinalli J., et al., 2013) (Callaway C., et al., 2011). Sin embargo en las personas con dolor torácico sin elevación del ST se necesita conocer la presencia de los marcadores, para clasificar al síndrome coronarios agudo sin elevación del ST (SCASEST) en sus dos variantes Angina Inestable (AI) e Infarto Agudo sin Elevación del ST (IMSEST) (Aguado García J., et al., 2012).

Los marcadores cardiacos son importante además para la estratificación de riesgo en las personas con IMEST y AI/IMSEST, ya que algunas escalas utilizan estos marcadores para su predicción incluidas TIMI y GRACE (Tintinalli J., et al., 2013) (Correia L., 2010). Incluso los incrementos menores de los marcadores constituyen un indicador de riesgo independiente para complicaciones cardiacas agudas (< 30 días) y para el pronóstico a corto plazo (<1año) en la angina inestable (Tintinalli J., et al., 2013)

Los marcadores son importantes además en la Insuficiencia Cardíaca Congestiva en donde las elevaciones de la Troponina sin enfermedad arterial coronaria, auguran un pronóstico adverso (Bonow R., 2012).

La alta sensibilidad de las Troponinas frente a CK MB, nos ayuda a clasificar a un porcentaje aún mayor de pacientes, esto da como resultado un mayor número de personas con diagnóstico de IMSEST frente a un número en descenso de AI (Bonow R., 2012).

Como sufridores de IMSEST que tienen un peor pronóstico.

La elevación persistente de la Troponina después de un episodio agudo también se asocia a peores resultados clínicos (Bonow R., 2012).

Los valores elevados de Troponinas cardíacas en las personas con AI/IMSEST, aumentan 3.1 veces el riesgo de muerte a corto plazo (1.6% en comparación con 5.2%) (Tintinalli J., et al., 2013).

Se considera diagnóstico, después de controversias y consensos mundiales a un valor de Troponina en el “percentil 99% de una población normal (aproximadamente 0.1 ng/ml) con un coeficiente de variación (una medida de la reproducibilidad del análisis) no mayor del 10% y una sensibilidad (nivel menor de detección) de tan solo 0.02 ng/ml” (Bonow R, 2012).

La bibliografía actual recomienda que “cada hospital debe revisar los puntos de corte específicos definidos por el análisis usado” ya que existen diferentes productos y técnicas para la obtención de resultados (Bonow R, 2012).

## **2.8. Estratificación de riesgo de AI/IMSEST**

Clasificación clínica: La principal característica de los pacientes con AI/IMSEST es su heterogeneidad (Zoni C., 2012), y con ello la gran dificultad para tomar decisiones terapéuticas concretas (Bonow R, 2012). Para ayudar a los médicos en este contexto se ha desarrollado una clasificación que se basa en las manifestaciones clínicas:

Esta clasificación clínica proporciona una herramienta útil para estratificar el riesgo. La escala propuesta clasifica a los pacientes en tres grupos concretos:

1. Angina inestable primaria causada por reducciones de la perfusión miocárdica.
2. Angina inestable secundaria (p.ej., isquemia relacionada a anemia o infarto).
3. Angina Inestable después de un infarto.

Esta clasificación ha resultado útil en la investigación para encontrar a los pacientes de alto riesgo, como los pacientes con dolor en reposo o recurrente, angina inestable secundaria, angina inestable secundaria <sup>(Bonow R, 2012)</sup>.

La edad es otro de los determinantes más importantes del riesgo, así que se trata de un factor directamente proporcional con resultados adversos <sup>(Jneid H., et al., 2012)</sup>.

Existen algunos factores adicionales que se consideran indicadores clínicos de mayor riesgo como diabetes mellitus, enfermedad vascular extracardiaca los cuales tienen un riesgo mayor de aproximadamente el 50% que las personas sin estas enfermedades acompañantes <sup>(Bonow R, 2012), (Jneid H., et al., 2012)</sup>, es importante además destacar que al igual que los pacientes de IMEST, aquellos con AI/IMSEST que presentan Insuficiencia cardiaca congestiva (clase Killip  $\geq$  II) tienen un mayor riesgo de muerte <sup>(Bonow R, 2012), (Longo D., et al., 2013)</sup>.

Evaluación del riesgo mediante electrocardiografía: De acuerdo al registro TIMI III de los pacientes con AI/IMSEST los elementos electrocardiográficos más importantes asociados a un mayor riesgo de muerte al cabo de un año fueron <sup>(Bonow R, 2012)</sup>:

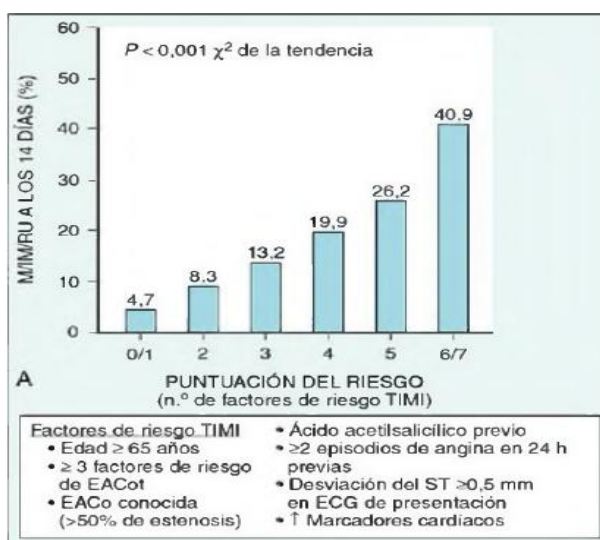
- Bloqueo de rama izquierda
- Desviación del segmento ST  $>0.05$  mV

Evaluación del riesgo mediante marcadores cardiacos: De los pacientes con AI/IMSEST, aquellos que presentan IMSEST (elevación de marcadores) presentan un peor pronóstico a largo plazo que las personas con AI <sup>(Bonow R, 2012)</sup>.

## **2.9. Score TIMI**

El uso del Score TIMI como sistema de puntuación permitió estratificar el riesgo de los pacientes a lo largo de un gradiente de riesgo de casi 10 veces, desde 4,7 a 40,9% (P  $<0,001$ ). Y lo que es más importante de esta puntuación del riesgo, predice la

respuesta a varios tratamientos en la AI/IMSEST. Los pacientes con mayores puntuaciones de riesgo TIMI presentaron reducciones significativas de episodios cuando fueron tratados con Enoxaparina que con heparina no fraccionada, con un inhibidor de la GP IIb/IIIa que con placebo y con una estrategia invasiva que con una conservadora.



**Figura 7. Puntuación de riesgo TIMI**

### 2.9.1. El score de riesgo TIMI para la toma de decisiones

Los pacientes que presentan un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST son diagnosticados de AI/IMSEST. Dada la heterogénea naturaleza de AI/IMSEST, estos pacientes tienen un amplio espectro de riesgo de muerte y eventos isquémicos cardíacos. Muchos intentos por calcular el gradiente de riesgo entre los pacientes con AI/IMSEST se centraban en una sola variable, como la presencia o

ausencia de anomalías electrocardiográficas o elevación sérica de marcadores cardíacos. (Antman E, 2000)

Los esquemas de pronóstico han sido desarrollados para categorizar estos pacientes cualitativamente en alto, intermedio o bajo riesgo, pero a su vez este tipo de estratificación no aporta una medida cuantitativa sobre aspectos más finos del riesgo clínico que existe. Aunque los análisis univariados son informativos y son útiles dentro de la primera evaluación y manejo del paciente, sirven para dar el potencial pronóstico de riesgo de los pacientes, pero debido al complejo perfil de los pacientes con un síndrome coronario agudo, los análisis multivariados que se ajustan a diversas variables pronósticas, proporcionan simultáneamente una herramienta más precisa para la estratificación del riesgo. (Antman E, 2000) (Antman E., Assessment of the Treatment Effect of Enoxaparin for Unstable Angina/Non- Q-Wave Myocardial Infarction: TIMI 11B-ESSENCE Meta-Analysis, 1999)

Los informes de los resultados de los ensayos clínicos aleatorios de las nuevas estrategias terapéuticas para AI/IMSEST usualmente proporcionan una revisión de la eficacia global del tratamiento en una población que resulta ser una mezcla de pacientes con diferentes riesgos muy distintos del objetivo principal (Antman E., Assessment of the Treatment Effect of Enoxaparin for Unstable Angina/Non- Q-Wave Myocardial Infarction: TIMI 11B-ESSENCE Meta-Analysis, 1999). Aunque los análisis de ciertos subgrupos univariados se presentan con frecuencia en los informes de estos ensayos clínicos, éstos sólo proporcionan una visión parcial de los efectos del nuevo tratamiento en un subgrupo determinado a menos que el ajuste sea realizado por otras covariables. Dado el espectro de presentaciones clínicas, es plausible que la magnitud del efecto de un tratamiento

pueda variar dependiendo del perfil de riesgo en cualquier paciente específico. (Antman E, 2000)

Por lo tanto, pronosticar el riesgo de un paciente, es útil, no sólo para permitir a los médicos clasificar a los pacientes para su derivación óptima dentro del servicio de salud (por ejemplo, si el paciente requiere ser ingresado en una unidad de cuidados intensivos coronarios vs sala general de hospital vs atención ambulatoria), sino también para la identificación de los pacientes que pueden ser mejor beneficiados por una potente, pero costosa, ya veces arriesgada terapia novedosa, además para facilitar el uso generalizado de un sistema de puntuación pronóstica en pacientes con AI/IMSEST, y que debe ser fácilmente aplicable usando las características estándar de los pacientes que forman parte de la evaluación médica de rutina de este tipo de pacientes (Antman E, 2000) (Bonow R, 2012).

El objetivo principal de los investigadores del artículo era el presentar el desarrollo, las pruebas, y la utilidad clínica de una herramienta de estratificación de riesgo para la evaluación de los pacientes con AI/IMSEST. Con anterioridad se informó que un esquema de estratificación de riesgo basada en la edad de 65 años o más, la desviación del ST en el ECG, y marcadores séricos cardíacos positivos se agregó los pacientes con AI/IMSEST en grupos con bajo - intermedio y alto riesgo, y el efecto del tratamiento de enoxaparina fue mayor en el grupo de más alto riesgo. Sin embargo, ese esquema de estratificación de riesgo utilizó sólo un número limitado de características iniciales. Así que fue desarrollada una nueva puntuación de riesgo más exhaustiva, para pacientes que presentaron AI/IMSEST usando las bases de datos de dos estudios de fase 3 (Internacionales, aleatorizados y doble ciego), que

fueron el ensayo TIMI 11B; (agosto 1996 a marzo 1998) y el ESSENCE; (octubre 1994 a mayo 1996) comparando la enoxaparina con heparina no fraccionada. El propósito en el diseño de una puntuación de riesgo sencilla, era el de proporcionar una herramienta que podría ser aplicada en situaciones clínicas en las que los pacientes con AI/IMSEST presenten para la evaluación.

Un total de 1.957 pacientes con AI/IMSEST fueron asignados a recibir heparina no fraccionada (cohorte de prueba) y 1953 para recibir enoxaparina en TIMI 11B; 1564 y 1607 fueron asignados, respectivamente en ESSENCE. Los 3 cohortes de validación fueron el grupo de heparina no fraccionada del estudio ESSENCE y ambos grupos de enoxaparina.

Todos los pacientes ( $n = 3910$  en TIMI 11B y  $n = 3171$  en ESSENCE) presentaron un episodio de AI/IMSEST dentro de las primeras 24 horas en reposo. Los criterios adicionales de inclusión fueron por lo menos 1 de los siguientes: la desviación del segmento ST en el ECG de clasificación (ya sea la elevación del ST transitoria o persistente depresión del ST de  $\geq 0,05$  mV en TIMI 11B y  $\geq 0,01$  mV en ESSENCE), la historia documentada de la enfermedad de la arteria coronaria, y elevación de los marcadores cardíacos séricos. (En el TIMI 11B, una historia de enfermedad arterial coronaria era aceptable al principio, pero se abandonó más tarde como el único criterio de apoyo para AI/IMSEST). Los principales criterios de exclusión fueron revascularización planificada dentro de las primeras 24 horas o menos, una causa corregible de la angina de pecho, y contraindicaciones para anticoagulación.

**Table 1.** Baseline Characteristics Analyzed for Development of TIMI Risk Score for UA/NSTEMI\*

Characteristic†	Univariate Analysis			Multivariate Analysis		
	$\beta$ Coefficient	P Value	OR (95% CI)	$\beta$ Coefficient	P Value	OR (95% CI)
Age, $\geq 65$ y	0.4681	<.001	1.60 (1.25-2.04)	0.5575	<.001	1.75 (1.35-2.25)
<b>At least 3 risk factors for CAD‡</b>	0.3717	.009	1.45 (1.10-1.91)	0.4336	.003	1.54 (1.16-2.06)
<b>Significant coronary stenosis (eg, prior coronary stenosis <math>\geq 50\%</math>)</b>	0.5473	<.001	1.73 (1.34-2.23)	0.5284	<.001	1.70 (1.30-2.21)
Prior MI	0.2386	.06	1.27 (0.99-1.63)			
Prior CABG	0.3004	.07	1.35 (0.97-1.88)			
Prior PTCA	0.4828	.004	1.62 (1.16-2.26)			
<b>ST deviation</b>	0.3356	.02	1.40 (1.06-1.85)	0.4125	.005	1.51 (1.13-2.02)
<b>Severe anginal symptoms (eg, <math>\geq 2</math> anginal events in last 24 h)</b>	0.4521	<.001	1.57 (1.24-2.00)	0.4279	.001	1.53 (1.20-1.96)
<b>Use of aspirin in last 7 days</b>	0.6179	.002	1.86 (1.26-2.73)	0.5534	.006	1.74 (1.17-2.59)
Use of IV unfractionated heparin within 24 hours of enrollment	0.1665	.19	1.18 (0.92-1.51)			
<b>Elevated serum cardiac markers§</b>	0.3486	.004	1.42 (1.12-1.80)	0.4420	<.001	1.56 (1.21-1.99)
Prior history of CHF	-0.1058	.70	0.90 (0.53-1.53)			

\*UA/NSTEMI indicates unstable angina/non-ST elevation myocardial infarction; OR, odds ratio; CI, confidence interval; CAD, coronary artery disease; MI, myocardial infarction; CABG, coronary artery bypass graft surgery; PTCA, percutaneous transluminal coronary angioplasty; IV, intravenous; and CHF, congestive heart failure.

†Bold indicates variables that remained statistically significant in the multivariate analysis and were used as the final set of predictor variables.

‡Risk factors included family history of CAD, hypertension, hypercholesterolemia, diabetes, or being a current smoker.

§Creatine kinase MB fraction and/or cardiac-specific troponin level.

**Tabla 2. Características basales analizadas para el desarrollo del score TIMI en AI/IMSEST. Tomado (Antman E., Assessment of the Treatment Effect of Enoxaparin for Unstable Angina/Non-Q-Wave Myocardial Infarction: TIMI 11B-ESSENCE Meta-Analysis, 1999)**

A parte de lo mencionado todos los pacientes recibieron aspirina (100-325 mg / día) y, después de dar su consentimiento informado por escrito, fueron asignados al azar a 1 de las 2 estrategias antitrombóticas. Ambos ensayos usaron una técnica de doble simulación de manera que todos los pacientes recibieron tanto una infusión intravenosa (heparina no fraccionada o su placebo equivalente) y subcutáneas (enoxaparina o su placebo equivalente). A los efectos del desarrollo de la puntuación de riesgo TIMI para AI/IMSEST, el punto final primario de eficacia pre-especificado de TIMI 11B se aplicó a los dos ensayos de una manera similar a la descrita para el metanálisis del TIMI 11B-ESSENCE. Este punto final fue un compuesto de la mortalidad por todas las causas atribuibles, infarto al miocardio nuevo o recurrente o isquemia severa recurrente que requiriera revascularización urgente. Los análisis que

se muestran se basan en las tasas para el punto final primario a través de 14 días después de la aleatorización.

La puntuación de riesgo TIMI fue derivada en la cohorte de prueba por la selección de las variables pronósticas independientes mediante regresión logística multivariante, de ahí la asignación de valor de 1 cuando un factor estuvo presente y 0 cuando estaba ausente, posteriormente sumando el número de factores presentes para si poder categorizar los pacientes en los estratos de riesgo. Las diferencias relativas en respuesta a las intervenciones terapéuticas se determinaron mediante la comparación de las pendientes de las tasas de eventos cada vez con mayor puntuación en los grupos de tratamiento y las pruebas de una interacción entre la puntuación y el tratamiento del riesgo. Los resultados fueron score de riesgo TIMI para el desarrollo de al menos 1 componente de la variable principal (mortalidad por cualquier causa, nuevo o IM recurrente o isquemia recurrente grave que requiere revascularización urgente) a través de 14 días después de la aleatorización.

En los pacientes con AI/IMSEST, la puntuación de riesgo TIMI es un esquema de pronóstico simple que clasifica el riesgo de muerte y eventos isquémicos de un paciente y proporciona una base para la toma de decisiones terapéuticas .

Inicialmente, se desarrolló un modelo multivariado para el pronóstico de riesgo de experimentar al menos 1 elemento de la variable principal. El modelo incorporó características iniciales que podrían ser fácilmente identificados en la presentación y se limitaba a la cohorte de los pacientes asignados a la heparina no fraccionada en TIMI 11B (cohorte de prueba). La justificación de este enfoque fue el de centrarse en la información tal como se desprende en un período relativamente corto después de

encontrarse con un paciente y el establecimiento de un modelo que se podría utilizar para el triage eficiente para el cuidado del paciente, sin esperar a las pruebas adicionales o los resultados de un período inicial de médicos observación durante varios días.

Al obtener los resultados, la cohorte de prueba para el desarrollo de la puntuación de riesgo TIMI consistió en los 1.957 pacientes asignados a recibir heparina no fraccionada en TIMI 11B. El punto (mortalidad por cualquier causa, infarto de miocardio o revascularización urgente) de valoración principal se produjo a los 14 días en el 16,7 % de los pacientes en la cohorte de prueba. De las 12 variables candidatas originales, 7 permanecieron estadísticamente significativos en el análisis multivariante y formaron el conjunto final de variables de predicción. (Antman E, 2000, págs. 837 - 839)

Al final, dentro de los resultados del estudio, las 7 variables predictivas del Score de Riesgo TIMI fueron:

- La edad de 65 años
- Al menos 3 factores de riesgo de enfermedad arterial coronaria
- Estenosis coronaria previa de 50 % o más
- La desviación del segmento ST en el electrocardiograma en la presentación
- Por lo menos 2 eventos de angina de antes 24 horas
- El uso de la aspirina en los 7 días previos
- Los marcadores cardíacos séricos elevados.

Las tasas de eventos aumentaron significativamente a medida que la puntuación de riesgo TIMI mayor en la cohorte de prueba en TIMI 11B : 4,7 % para una puntuación de 0 / 1 ; 8,3 % para el 2 ; 13,2 % para el 3 ; 19,9 % para los 4 ; 26,2 % para el 5 ; y el 40,9 % para 6/7 (P < 0,001 por  $\chi^2$  para la tendencia) . El patrón de aumento de las tasas de eventos cada vez con mayor puntuación de riesgo TIMI fue confirmado en los 3 grupos de validación ( P < 0,001 ) . La pendiente de la subida de los tipos de eventos con un número creciente de factores de riesgo fue significativamente menor en los grupos enoxaparina , tanto TIMI 11B (P = 0,01 ) y la esencia (P = 0,03 ) y no hubo una interacción significativa entre la puntuación y el riesgo TIMI tratamiento (P = 0,02 ) . (Antman E, 2000)

Para la validación de la escala, los grupos de control heparina no fraccionada en TIMI 11B y ESSENCE mostraron un patrón homogéneo cuando los pacientes fueron estratificados por puntuación de riesgo, ya que la pendiente de la subida de los tipos de eventos a medida que aumenta el número de factores de riesgo no fue estadísticamente diferente (p = 0,13) en los 2 grupos de heparina no fraccionada. Para todas las 3 cohortes de validación (el grupo de enoxaparina de TIMI 11B, el grupo de heparina no fraccionada de la esencia, y el grupo de enoxaparina del ESSENCE), se produjo un aumento significativo en la tasa de eventos al mismo tiempo que la puntuación de riesgo TIMI aumentó (P <0,001).

La capacidad de la SCORE TIMI para predecir resultados distintos de la mortalidad por todas las causas, infarto de miocardio o revascularización urgente fue evaluó en TIMI 11B. En el total de la población del ensayo, hubo un aumento progresivo,

significativo ( $P < 0,001$ ) de las tasas de mortalidad por cualquier causa, IM, revascularización urgente, así como también la combinación de mortalidad por todas las causas o reinfarto, al mismo tiempo que la puntuación de riesgo TIMI fue aumentando. Para ambos grupos de tratamiento, hubo un aumento constante y significativo en la tasa de eventos para cada resultado con el aumento de la puntuación de riesgo. Además, para cada resultado, la pendiente del aumento de los eventos a medida que aumenta la puntuación de riesgo fue menor en el grupo de enoxaparina: 68% más bajo para mortalidad por cualquier causa ( $p = 0,02$ ), el 25% más bajo para MI ( $P = 0,41$ ), 38% más bajo de revascularización urgente ( $p = 0,05$ ), y un 39% inferior a la mortalidad por todas las causas o reinfarto ( $P = 0,15$ ). (Antman E, 2000)

## **2.10. Score de riesgo GRACE**

El score de riesgo GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) es uno de los más utilizados a nivel mundial, junto al score TIMI, en nuestro país se ha demostrado en la práctica clínica sus unos en la mayoría de salas de cardiología.

Alrededor del mundo un gran número de modelos pronósticos multivariables han sido desarrollados en poblaciones de pacientes con diferentes diagnósticos del espectro de SCA como pacientes con infartos con elevación de ST y sin elevación del ST. La mayoría de bases de datos, de estos estudios clínicos han excluido a los pacientes de alto riesgo.

El score GRACE para el pronóstico a 6 meses incluyendo 8 factores independientes:

1. Edad
2. Clase Killip de Insuficiencia cardiaca
3. Presión arterial sistólica
4. Alteración del segmento ST
5. Parada cardíaca al inicio
6. Concentración de Creatinina sérica
7. Elevación de marcadores cardiacos
8. Frecuencia cardiaca

#### **2.10.1. Estudio**

El Score **GRACE** fue desarrollado en el estudio *"Predictors of Hospital Mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events"* de tipo cohorte con 21688 pacientes incluidos en el registro multinacional observacional GRACE <sup>(Investigators, 2001)</sup> en el que participaron 123 hospitales de 14 países de Europa, Norteamérica, Sudamérica, Australia, y Nueva Zelanda. Se obtuvo información prospectivamente de los pacientes ingresados con diagnóstico de SCA entre febrero de 2004 y febrero de 2009. En los resultados del estudio se presentaron pacientes con IMEST, Angina Inestable e IMSEST de los que se disponía de datos suficientes para completar el score de riesgo GRACE y de los que se disponía de información del estado vital a 6 meses. En el estudio se logro recabar la información del 99% de la población para todas las variables pronosticas del score de riesgo GRACE y los autores pudieron determinar el estado vital de todos los pacientes excepto de 79 (6.3%).

### **2.10.2. Uso de score GRACE**

El score de riesgo GRACE ha sido desarrollado para la determinación del riesgo intrahospitalario.

### **2.10.3. Objetivos del estudio GRACE**

El objetivo del estudio fue desarrollar una herramienta o modelo simple de predicción para mortalidad intrahospitalaria en un periodo de 6 meses en los pacientes con el espectro de Síndrome Coronario Agudo (SCA) tratados en la práctica clínica.

### **2.10.4. Población de estudio**

Este estudio fue desarrollado en 21688 pacientes incluidos de 123 hospitales de 14 países. Una de las características más importantes de este estudio es que fue desarrollado con el fin de eliminar los sesgos de pacientes con SCA independientemente de su localización hospitalaria final y de si el hospital de ingreso tenía acceso o no a servicios especializados de intervención cardiaca.

### **2.10.5. Metodología**

Este estudio fue multinacional observacional prospectivo, en el cual se usó una regresión logística multivariables con el que se desarrolló un modelo de final predictivo con validación externa.

La aplicación externa del modelo fue validada en la base de datos de GUSTO IIb.

### **2.10.6. Resultados del estudio**

El score de riesgo GRACE, en el mencionado estudio predecía exactamente la evolución de esta población. Los pacientes tenían una probabilidad tres veces mayor de recibir terapia invasiva inmediata en su ingreso inicial. Se logró identificar nueve marcadores o Predictores independientes de mortalidad y se incorporaron a un modelo continuo de riesgo cardiovascular. Estos factores podían explicar más del 89.9% del poder predictivo del modelo multivariados completo lo cual proporciona una discriminación más sólida que la que se usa únicamente con el valor de Troponina. El score de riesgo GRACE ofrece un muy buen valor pronóstico para la mortalidad y para muerte e infarto Agudo de Miocardio a los 6 meses del episodio.

La habilidad de discriminación del modelo simplificado fue excelente con un estadístico C de 0.83 en la base de datos derivados, 0.84 en la confirmación GRACE de datos y 0.79 en la base de datos GUSTO IIb.

### **2.10.7. Conclusiones del estudio GRACE**

“En la práctica clínica general y a través de espectro completo de Síndromes coronarios Agudos, el modelo desarrollado tuvo una excelente habilidad para evaluar, el riesgo de muerte y puede ser usado como un simple nomograma para estimar el riesgo de pacientes individuales”.

### 3. MÉTODOS

#### 3.1. Operacionalización de las variables del estudio

##### 3.1.1. TIMI

Es una variable compuesta cuantitativa. Fueron Calculadas en cada uno de los pacientes seleccionados el score TIMI, tomando los parámetros de cada historia clínica, con las siguientes sub variables.

**Tabla 3. Variables del Score TIMI y Puntuación**

<b>Parámetros</b>	<b>Valor</b>
Edad >65 años	1 punto
3 o más factores de riesgo	1 punto
Estenosis coronaria >50%	1 punto
Alteración del ST	1 punto
2 o más episodios de angina en 24 horas	1 punto
Elevación de enzimas cardíacas	1 punto
Uso de Ácido acetil Salicílico	1 punto

- **Edad:** Es una sub-variable que forma parte de los dos escalas, el score GRACE y el score TIMI. Es una variable de tipo continua o cuantitativa.

La edad constó en cada de una de las historias clínicas, fue verificada con la fecha de nacimiento a la cual se tuvo acceso en el sistema informático.

Fueron incluidos aquellos pacientes mayores de 18 años, cumplidos hasta la fecha del ingreso hospitalario.

- **Presencia de 3 o más factores de riesgo para cardiopatía isquémica:** Es una subvariable que forma parte de una compuesta, el score TIMI. Es una variable de tipo dicotómica. (> de tres Factores de Riesgo y < de tres Factores de Riesgo)

Los factores de riesgo constan en cada de una de las historias clínicas en los antecedentes patológicos personales, fueron verificados con datos de laboratorio, notas anteriores, informes de imágenes etc. a los cuales se tuvo acceso en el sistema informático A - S 400.

En el score TIMI, la presencia de 3 o más factores de Riesgo, equivalen a un punto en la score.

Los siguientes son los factores de riesgo a considerar:

- ***Tabaquismo:*** Para el estudio se consideró fumador “a toda persona que fuma regularmente cualquier cantidad de tabaco (cigarrillos, puros o pipa) incluso uno o que lleva menos de un año de haber abandonado el hábito tabáquico. Desde la perspectiva práctica, se consideró fumador a toda persona que al preguntársele: ¿usted fuma?, responde afirmativamente”. Este dato será obtenido del sistema informático del Hospital, nos interesó si el paciente es fumador durante el ingreso y se encuentra registrado en su historia clínica.
- ***Hipertensión Arterial:*** El diagnóstico de Hipertensión Arterial se realiza normalmente con el promedio de dos o más tomas en dos o más visitas extrahospitalarias de acuerdo a criterios establecidos; ya que se trata de un estudio retrospectivo incluyó este factor de riesgo únicamente cuando fue mencionado en la Historia Clínica y el paciente se encuentre con medicación prescrita para este fin.

- **Trastornos de los lípidos:** fueron incluidos aquellos pacientes con diagnóstico previo de Dislipidemia (Hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia), mencionados en la Historia Clínica como antecedente patológico del paciente y para el cual se haya dado tratamiento.

Además fueron incluidos aquellos pacientes que sin tener un diagnóstico ni tratamientos previos, presentan Dislipidemia (hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia) al momento del ingreso a la Unidad de Cuidados Coronarios, ya que los niveles altos de estas sustancias se relacionan directamente con la movilización de la placa aterosclerótica y Síndromes Coronarios Agudos.

- **Diabetes:** Este es un Factor de Riesgo independiente, es de gran importancia en la supervivencia de los pacientes. Aquí fueron incluidos aquellos con diagnóstico previo de Diabetes o resistencia a la insulina (síndrome Metabólico), en tratamiento y mencionado en la Historia Clínica como antecedente patológico del paciente.
- **Antecedentes familiares de Cardiopatía Coronaria prematura:** Se incluyó en el estudio si el paciente tenía familiares hombres de primer grado menores de 55 años con antecedentes de Cardiopatía Coronaria o familiares de primer grado mujeres menores de 65 años. Este dato se incluye en la historia clínica del paciente registrada previamente y a la cual se tuvo acceso con el sistema A - S 400 del hospital.
- **Edad:** Se consideró como factor de riesgo en hombres, una edad mayor o igual a 45 años y una edad en mujeres mayor o igual de 55 años.
- **Obesidad:** Se consideró Obesidad un Índice de Masa corporal mayor o igual a  $30 \text{ kg/m}^2$ . Se incluyó la obesidad en el estudio en el caso de que el paciente tenga este diagnóstico previamente registrado en la historia clínica. Además

se consideró aquellos pacientes que sin diagnóstico previo presentan alteración del IMC.

- ***Sedentarismo:*** El sedentarismo es la falta de actividad física regular, definida como: menos de 30 minutos diarios de ejercicio regular y menos de 3 días a la semana. Esta información fue obtenida de las notas de ingreso y la historia clínica de cada paciente. En los últimos años se ha determinado que el sedentarismo es uno de los factores de riesgo más común, sin embargo es siempre subestimado por los médicos, por tanto en nuestro estudio se incluirá a todo paciente que no haya expresado actividad física regular.
  - ***Género masculino:*** Los hombres tienen un elevado riesgo cardiovascular frente a las mujeres, debido a la protección que ejercen los estrógenos en el sexo femenino.
  - ***Posmenopausia:*** Después de la menopausia (última menstruación) el riesgo cardiovascular de las mujeres se eleva rápidamente. Por tanto será considerado como factor de riesgo a las mujeres posmenopáusicas.
- 
- **Enfermedad Coronaria conocida, (estenosis  $\geq$  50%):** Es una variable de tipo dicotómica.
  - **Ácido Acetil Salicílico (ASA) en los 7 días previos al evento isquémico:** Es una variable de tipo dicotómica. Incluye a todos los pacientes que se encuentran en tratamiento con Ácido Acetil Salicílico (ASA) debido a Cardiopatía Isquémica en el periodo de 7 días previos al evento isquémico. La presencia del tratamiento con ASA equivale a un punto en el score TIMI.  
Esta variable fue obtenida de los antecedentes del paciente contenidos en la historia clínica y las notas de ingreso del sistema A-S 400.

- **Dos o más episodios de angina en las 24 horas previas al evento:** Es una variable de tipo dicotómica. Dos o más episodios de angina previos, equivalen a un punto en el score TIMI. Esta variable fue obtenida de los antecedentes del paciente contenidos en la historia clínica y las notas de ingreso del sistema A-S 400.
- **Elevación de enzimas cardíacas:** Esta es una subvariable que forma parte de dos compuestas, el score GRACE y el score TIMI. Es una variable de tipo dicotómica, ya que nos interesa si existe o no elevación de los marcadores cardíacos como Troponina T, Mioglobina o CK – MB.  
Valores superiores a **0.01 µg/L** de Troponina T, 110 mcg/l de Mioglobina se consideran elevados. La alteración de las enzimas cardíacas en el momento del ingreso hospitalario equivale a un punto en el score TIMI y a 15 puntos para el score GRACE. Esta variable fue obtenida de los datos de laboratorio del sistema A-S 400.
- **Alteración del segmento ST al inicio:** Es una variable de tipo dicotómica. Se incluye al descenso y a la elevación inferior a 2 mm del segmento ST; ya que valores superiores a este parámetro nos indican Infarto con elevación. Esta alteración equivale a un punto en el score TIMI y a 30 puntos en el score GRACE. Será obtenida de la historia clínica en el sistema A-S 400.

### 3.1.2. Estratificación TIMI

Esta es una variable categórica. De acuerdo al valor calculado de TIMI los pacientes fueron clasificados en riesgo alto, intermedio y bajo de la siguiente manera:

**Tabla 4. Estratificación de riesgo mediante el puntaje TIMI**

<b>Categoría</b>	<b>Valor TIMI</b>
Riesgo Bajo	1-2
Riesgo Intermedio	3-4
Riesgo Alto	5-7

### 3.1.3. Valor calculado de GRACE

Esta es una variable compuesta, formada por ocho sub variables, es de tipo cuantitativa. Se calculó en cada uno de los pacientes seleccionados la score GRACE, tomando los datos de cada historia clínica usando el sistema informático A-S 400, con las siguientes sub variables:

- Presión Arterial Sistólica al ingreso
  - Frecuencia Cardiaca al ingreso
  - Tipo de Killip – Kimbal (score de fallo ventricular izquierdo)
  - Creatinina sérica
  - Paro Cardiaco al ingreso
  - Edad.
  - Alteración (descenso) del segmento ST en el ECG inicial
  - Elevación de Enzimas cardiacas.
- **Presión Arterial sistólica al ingreso:** Esta es una subvariable que forma parte de una compuesta, el score GRACE. Es una variable de tipo cuantitativa. Los signos vitales incluida la Presión Arterial consta en cada de una de las historias clínicas en el sistema A-S 400 del hospital. Este valor fue requerido para el cálculo de la puntuación del score GRACE y tiene los siguientes puntajes:

- **Frecuencia cardiaca al ingreso:** Esta es una subvariable que forma parte de una compuesta, el score GRACE. Es una variable de tipo cuantitativa.

Los signos vitales incluido la frecuencia cardiaca consta en cada de una de las historias clínicas en el sistema A S-400 del hospital. Este valor fue requerido para el score GRACE con la siguiente puntuación:

- **Tipo de Killip – Kimball:** Esta es una subvariable que forma parte de una compuesta, el score GRACE. Es una variable de tipo cuantitativa. Esta score mide el grado de compromiso del ventrículo izquierdo y por ende el grado de afectación hemodinámica, consta en cada de una de las historias clínicas en el sistema A-S 400 del hospital en la mayoría de los pacientes. En aquellos en los que no se encontró este dato se calculó de acuerdo a la información existente en el mencionado sistema. Fue de vital importancia conocer la clasificación asignada para cada paciente, sobre todo aquellos que tienen un nivel II hasta IV, ya que puntuaciones altas indican un riesgo mayor y son calificadas de acuerdo al score GRACE de la siguiente manera:

- Ausencia de signos de insuficiencia Cardíaca: Killip 1
- Presencia de crepitantes Pulmonares: Killip 2
- Edema agudo de Pulmón: Killip 3
- Shock Cardiogénico al ingreso (hipotensión): Killip 4

- **Creatinina sérica:** Esta es una subvariable que forma parte de una compuesta, el score GRACE. Es una variable de tipo cuantitativa. Este valor es importante ya que mide la función renal. Se usa para la GRACE y tiene la siguiente calificación:

- **Paro Cardíaco al ingreso:** Esta es una subvariable que forma parte de una compuesta, el score GRACE. Es una variable de tipo dicotómica. En la historia clínica de cada paciente se encuentran registrados estos eventos. Para esta variable se analizó la historia clínica de los pacientes desde el ingreso a Urgencias en el sistema informático A-S 400
- **Edad:** Es una variable de tipo continua o cuantitativa. La edad consta en cada una de las historias clínicas, fue verificada con la fecha de nacimiento a la cual tuvimos acceso en el sistema informático A - S 400 del hospital. Fueron incluidos aquellos pacientes mayores de 18 años, cumplidos hasta la fecha del ingreso hospitalario. En el caso del score GRACE la puntuación para la edad es la siguiente:
- **Alteración del segmento ST al inicio:** Es una sub variable de tipo dicotómica. Se incluye al descenso y a la elevación inferior a 2 mm del segmento ST; ya que valores superiores a este parámetro indican Infarto con elevación. Esta alteración equivale a un punto en el score TIMI9 y a 30 puntos en el score GRACE. Fue obtenida de la historia clínica de cada paciente incluido en el sistema A-S 400.
- **Elevación de enzimas cardíacas:** Es una sub variable de tipo dicotómica, ya que nos interesa si existe o no elevación de los marcadores cardíacos como Troponina T, Mioglobina o CK – MB, equivale a 15 puntos para el score GRACE. Esta variable será obtenida de los datos de laboratorio del sistema A-S 400.

**Tabla 5. Parámetros y Puntuación del Score GRACE**

<b>Parámetros</b>	<b>Valores</b>	<b>Puntuación</b>
Presión Arterial Sistólica	< 80	63
	80-99	58
	100-119	47
	120-139	37
	140-159	26
	160-199	11
	≥ 200	0
Frecuencia Cardíaca	70-89	7
	90-109	13
	110-149	23
	150-199	36
	≥ 200	46
Killip Kimball	Killip I	0
	Killip II	21
	Killip III	43
	Killip IV	64
Creatinina Sérica	0-0.39	2
	0.4-0.79	5
	0.8-1.19	8
	1.2-1.59	11
	1.6-1.99	14
	2-3.99	23
	>4	31
Paro cardíaco al ingreso	Si	43
Edad	40 – 49	18
	50 – 59	36
	60 – 69	55
	70 – 79	73
	≥ 80	91
Alteración en el Segmento ST	Si	30
Elevación de Enzimas cardíacas	Si	15

### 3.1.4. Estratificación GRACE

De acuerdo al valor calculado de GRACE los pacientes fueron clasificados en riesgo alto, intermedio y bajo de la siguiente manera:

**Tabla 6. Estratificación de riesgo GRACE**

<b>Categoría</b>	<b>Valor GRACE</b>
Riesgo Alto	> 118
Riesgo Intermedio	89 - 118
Riesgo Bajo	≤ 88

## 3.2. Definición de los eventos adversos

### 3.2.1. Reinfarto

Esta es una variable dicotómica, corresponde a uno de los eventos adversos que se buscó en el estudio. Para la aplicación práctica se usaron las siguientes definiciones para cada situación posible:

- *Reinfarto*: Para aquellos pacientes con un diagnóstico de infarto sin elevación del ST al ingreso, será necesario un nuevo pico de CK-MB. (> 50% del valor previo y superior al valor normal) para la definición de reinfarto.
- Los marcadores enzimáticos de necrosis, se elevan por procedimientos coronarios percutáneos o cirugía de revascularización. En el estudio, no se registrarán como eventos.

### 3.2.2. Muerte

Esta es una variable dicotómica. Formaron parte de esta categoría todos los pacientes que ingresaron con diagnóstico de Infarto Agudo de Miocardio sin elevación de ST y Angina Inestable y que durante el periodo de hospitalización fallecieron debido a complicaciones relacionadas con el proceso coronario.

### 3.2.3. Angina refractaria

Esta es una variable dicotómica. Se la define por la presencia de dolor precordial recurrente, por lo menos dos veces, a pesar del uso de medicación (Nitratos). Este es un parámetro valorado como uno de los eventos que aparecen como consecuencia del proceso coronario que vivió el paciente.

### 3.2.4. Intervención Coronaria de Urgencia (ICU)

Esta es una variable dicotómica. La Intervención Coronaria Percutánea durante el periodo de hospitalización, requiere de varios parámetros de inclusión uno de ellos es la gravedad en los scores TIMI y GRACE con el fin de prevenir otros eventos adversos y complicaciones. Por tanto este es uno de los parámetros que fueron reconocidos en el estudio para comparar con el valor pronóstico dado por los scores.

**Tabla 7. Características de la variable compleja: Valor calculado de GRACE.**

VARIABLE	SUBVARIABLES	INDICADOR	CATEGORIZACION	
Valor calculado de GRACE	<i>Edad</i>	Años cumplidos	<b>Rango</b>	<b>Valor GRACE</b>
			40 – 49	18
			50 – 59	36
			60 – 69	55
			70 – 79	73
			≥ 80	91
	<i>Frecuencia cardiaca</i>	Latidos cardiacos en un minuto	<b>Rango</b>	<b>Valor GRACE</b>
			70-89	7
			90-109	13
			110-149	23

			150-199	36
			≥ 200	46
			< 70	0
	<b>Presión Arterial sistólica</b>	Presión Arterial en mm Hg	<b>Rango</b>	<b>Valor GRACE</b>
			< 80	63
			80-99	58
			100-119	47
			120-139	37
			140-159	26
			160-199	11
			≥ 200	0
	<b>Creatinina Sérica</b>	Creatinina sérica en mg/dl	<b>Rango</b>	<b>Valor GRACE</b>
			0-0.39	2
			0.4-0.79	5
			0.8-1.19	8
			1.2-1.59	11
			1.6-1.99	14
			2-3.99	23
			>4	31
	<b>Tipo de KILLIP KIMBAL</b>	<b>Indicadores</b>	<b>Tipo</b>	<b>Valor GRACE</b>
		Ausencia de signos de Insuficiencia Cardíaca	Killip I	0
		Crepitantes pulmonares	Killip II	21
		Edema Agudo de Pulmón	Killip III	43
		Shock cardiogénico: Hipotensión, Oliguria, Diaforesis.	Killip IV	64
	<b>Paro cardíaco al ingreso</b>	Ausencia de pulsos centrales (carotídeos y femorales)	<b>Respuesta</b>	<b>Valor GRACE</b>
			SI	43
			NO	0
	<b>Elevación de las enzimas cardíacas</b>	Troponina T 0.1 µg/L, ug/dl	<b>Respuesta</b>	<b>Valor GRACE</b>
		Mioglobina 110 mcg/l	SI	15
		CK-MB ug/dl	NO	0
	<b>Alteración del ST</b>	Segmento ST del ECG medido en mili voltios	<b>Respuesta</b>	<b>Valor GRACE</b>
			SI	30
			NO	0
	<b>Puntuación GRACE</b>	Suma total de las sub variables GRACE	<b>Rango de calificación</b>	
			de 0 a 258	
<b>Estratificación GRACE</b>		Valor calculado de GRACE	<b>Categoría</b>	<b>Valor</b>
			Riesgo Bajo	≤ 88
			Riesgo Intermedio	89 - 140
			Riesgo Alto	> 118

Tabla 8 Características de la variable compleja: Valor calculado de TIMI.

VARIABLE	DIMENSION O SUBVARIABLES	INDICADOR	CATEGORIZACION	
Valor calculado de TIMI	<i>Edad ≥ 65 años</i>	Años cumplidos	<b>Respuesta</b>	<b>Valor TIMI</b>
			SI	1
			NO	0
	<i>ASA 7 días previos al evento</i>	Tratamiento con Acido Acetil Salicílico de 85 – 100 mg	<b>Respuesta</b>	<b>Valor TIMI</b>
			SI	1
			NO	0
	<i>Angina previa</i>	Dos o más episodios de angina en las 24 horas previas	<b>Respuesta</b>	<b>Valor TIMI</b>
			SI	1
			NO	0
	<i>Enfermedad Coronaria conocida</i>	Estenosis coronaria ≥ 50%	<b>Respuesta</b>	<b>Valor TIMI</b>
			SI	1
			NO	0
	<i>Elevación de las enzimas cardíaca</i>	Troponina T >0.01ug/dl	<b>Respuesta</b>	<b>Valor TIMI</b>
			SI	1
			NO	0
	<i>Alteración del segmento ST</i>	Infradesnivel > 0.05 Mv, elevación < de 20 minutos.	<b>Respuesta</b>	<b>Valor TIMI</b>
			SI	1
			NO	0
	<i>Factores de riesgo para enfermedad coronaria.</i>	Diagnósticos establecidos de: Tabaquismo, Hipertensión, Diabetes, Obesidad, Dislipidemia, Antecedentes de Cardiopatía Isquémica, Edad, Género masculino, Posmenopausia, Sedentarismo.	<b>Respuesta 3 o más factores de riesgo</b>	<b>Valor TIMI</b>
			SI	1
			NO	0
<b>Puntuación TIMI</b>	Suma total de las variables TIMI	<b>Rango de calificación</b>		
		0 A 7		
<b>Estratificación TIMI</b>	Valor calculado de TIMI	<b>Categoría</b>	<b>Valor</b>	
		Riesgo Bajo	1-2	
		Riesgo Intermedio	3-4	
		Riesgo Alto	5-7	

**Tabla 9. Características de las variables respuesta o eventos adversos.**

<b>VARIABLE</b>	<b>DIMENSION O SUBVARIABLES</b>	<b>INDICADOR</b>	<b>CATEGORIZACION</b>	
<b>Reinfarto</b>		Enzimas cardiacas elevadas (>0.01ug/dl).	Si	No
<b>Muerte</b>		Muerte registrada en la Historia clínica.	Si	No
<b>Angina refractaria</b>		Dolor Torácico que no cede a los Nitratos.	Si	No
<b>Intervención Coronaria de urgencia.</b>		Intervencionismo coronario percutáneo.	Si	No

### **3.3. Muestra:**

El universo de pacientes de este estudio son todas las personas que cumplieron los criterios de inclusión, en el periodo comprendido entre el 01 de enero de 2011 hasta el 30 de abril de 2014. Por tanto no se realizó ningún cálculo para el tamaño de la muestra.

### **3.4. Tipo de estudio.**

Cohorte histórico, para la validación de criterios diagnósticos en pacientes con Síndrome Coronario Agudo sin elevación del ST y Angina Inestable en el periodo de tiempo descrito.

### **3.5. Procedimiento de recolección de información.**

El Hospital Carlos Andrade Marín cuenta con el sistema informático A-S 400, en el que constan la Historia clínica, notas de ingreso, notas de evolución durante la hospitalización, interconsultas, indicaciones, notas de alta, datos de laboratorio, informes de los exámenes de imagen y procedimientos, signos vitales, epicrisis, notas de consulta externa etc.

El comité de ética del hospital autorizó la realización del estudio y se obtuvieron los datos de historia clínica correspondientes, de cada uno de los pacientes ingresados en el servicio de

Cardiología y la Unidad de Cuidados Coronarios de acuerdo al registro llevado por enfermería de los ingresos. Con esta información se clasificó los datos de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión descritos.

Fue creada una base de datos en Excel en la que constan las ocho variables planteadas, con cada una de sus respectivas sub variables incluidas los dos compuestas (valor calculado de TIMI y valor calculado de GRACE), así como la presencia de los eventos adversos a medir. Además se incluyó los valores cuantitativos de las variables como la Presión Arterial Sistólica, Creatinina, y Frecuencia cardiaca etc.

La base de datos creada, incluyó fórmulas para el cálculo inmediato de los scores y la calificación de cada variable de acuerdo a la score GRACE, ya que este usa diferentes valores para cada una de las variables. Ejemplo, una edad de 67 años corresponde a una calificación de 55 puntos, por tanto las fórmulas de Excel permiten calificar de inmediato el valor de las variables del score, las cuales posteriormente se sumaron dando el valor final del mismo para estratificarlo de inmediato en riesgo alto, medio o bajo.

En el caso del score TIMI, la presencia de cada una de las sub variables equivalen a un punto, por tanto las fórmulas de Excel calcularon de inmediato el valor del score y posteriormente estratificaron el pronóstico (riesgo alto, medio o bajo).

Cada paciente fue analizado desde su ingreso a la sala de urgencias con dolor torácico (día 1) hasta el momento de alta médica posterior a la fecha de ingreso. Se buscó la información pertinente en cada una de las notas médicas y demás, desde el sistema informático descrito e ingresada en la base de datos creada en Excel para su posterior análisis.

### **3.6. Análisis de datos.**

El estudio fue una cohorte histórica con toma de muestra mediante recolección de datos.

Para el análisis de los datos fueron utilizados los programas SPSS 2012, EPIDAT 4.1 y EXCEL 2010.

Una vez terminada la clasificación de los pacientes de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión con la información consolidada en una base de datos en **Excel**, fueron incluidos los datos al sistema **SPSS 2012** y **EPIDAT 4.1** para lo siguiente:

- Cálculo de la ocurrencia de los eventos adversos (Muerte, Angina refractaria, Reinfarto e Intervención coronaria de urgencia) a través de la **incidencia**.
- La **calificación final** de cada uno de los scores fue calculada en el instante de la introducción de los datos en Excel, con las características clínicas, electrocardiográficas y angiográficas presentes en el sistema A-S 400 del hospital.
- Valoración de la **capacidad discriminatoria** de los modelos de riesgo (scores) para cada uno de los eventos adversos utilizando el estadístico C ( $> 0.70$  aceptable capacidad discriminatoria) o Área bajo la curva (AUC). Cada uno de los eventos adversos fue introducido como variable dependiente y cada uno de los scores como variable independiente cuantitativa continua.
- Se compararon las áreas bajo la curva de los modelos para los eventos clínicos a través del programa EPIDAT 4.1.

### **3.7. Criterios de inclusión y exclusión**

#### **3.7.1. Criterios de inclusión**

- Fueron considerados para el estudio todos los pacientes mayores de 18 años, que cursaron con dolor o molestia precordial y cuyo ingreso se hizo hasta 48 horas después de iniciado el mismo, ingresados al servicio de Urgencias y posteriormente al servicio de Cardiología o a la Unidad de Cuidados Coronarios en el periodo

comprendido entre enero del 2011 hasta el 30 de abril del 2014, con un diagnóstico de Angina Inestable o Infarto Agudo de Miocardio sin elevación del ST.

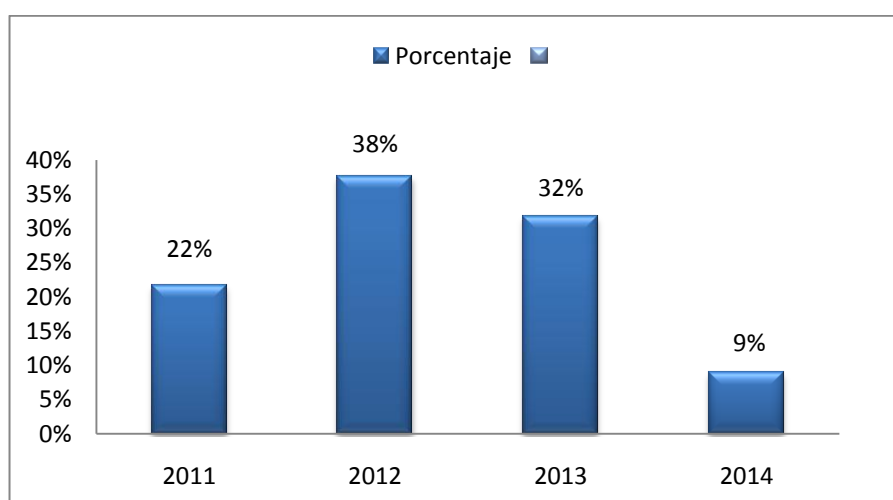
### **3.7.2. Criterios de exclusión**

- No fueron considerados candidatos para este estudio, los pacientes que no dispongan de la información completa para el cálculo de las variables.
- No fueron considerados candidatos para este estudio, los pacientes que hayan tenido una elevación persistente del ST (> 20 minutos).

## 4. RESULTADOS

### 4.1. Características Demográficas

Se estudiaron 378 pacientes atendidos por Infarto sin elevación del ST (IMSEST) y Angina Inestable (AI) durante todo el 2011, 2012 y 2013 y cuatro meses del 2014. El mayor número de pacientes se registró en el año 2012, seguido del 2013 (Gráfico 1).

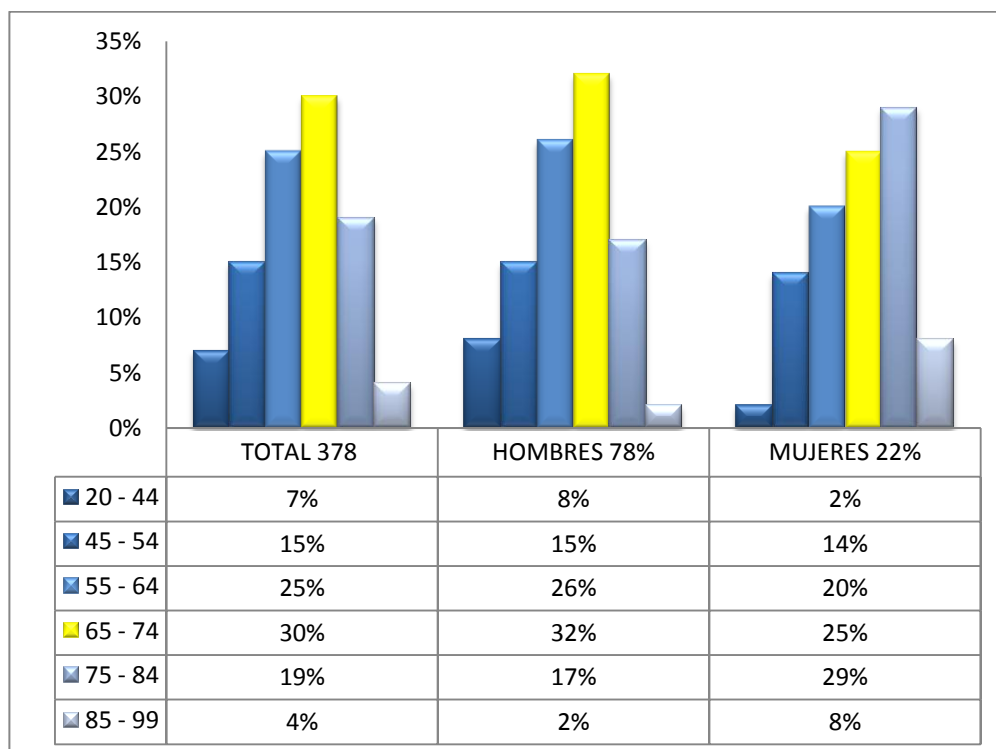


**Gráfico 1. Número de pacientes con diagnóstico de IMSEST y AI por año de ingreso. Hospital Carlos Andrade Marín, Quito. 2011 – 2014**

Se encontró un notable incremento en la incidencia de las patologías estudiadas directamente proporcional con la edad, duplicándose la cantidad de pacientes por cada periodo estudiado a partir de los 45 hasta los 64 años. La mayor frecuencia de estas patologías está entre los 65 y 74 años siendo esta etapa cuatro veces mayor que el primer periodo de 20 a 44 años y aproximadamente ocho veces más que el último periodo estudiado (80 a 99 años). Posteriormente se registró una caída en la frecuencia luego de los 74 años, hasta llegar a tan solo 14 personas en el periodo de los 85 y 99 años.

El sexo masculino predominó con el 78%, con una relación aproximada de 4 a 1 de hombres vs mujeres. El comportamiento por edad de mujeres, fue similar al de los hombres con un incremento directamente proporcional con la edad; sin embargo la mayor frecuencia de mujeres se ubicaron entre los 75 y 84 años con un pico máximo a los 80 años, en contraste con los hombres cuyo pico máximo se ubicó entre los 65 y 74 años. Cabe recalcar que se registraron únicamente 2% de mujeres entre los 20 y 44 años, lo que no sucedió con hombres en quienes se halló el 8% en este rango de edad lo que se relaciona con la protección que ejercen las hormonas femeninas en este grupo de edad.

La caída brusca en la frecuencia también se registró en mujeres, pero durante la último periodo de 85 a 99 años. En este último período estudiado se encontró una misma cantidad de pacientes (siete) para ambos sexos. Sin embargo la proporción de esta cantidad difiere para hombres y mujeres, siendo de 2% y 8% respectivamente. (Gráfico 2)



**Gráfico 2. Número de pacientes con diagnóstico de IMSEST y AI por género y edad. Hospital Carlos Andrade Marín, Quito. 2011 – 2014**

## 4.2. Características clínicas

La mayor parte de participantes (86%) tuvieron tres o más factores de riesgo cardiovascular, de estos el 70% presentaron el diagnóstico de IMSEST, es decir con elevación de enzimas cardíacas.

El 33% de las personas estudiadas tuvieron un diagnóstico previo de Estenosis Coronaria (obstrucción vascular superior al 50%), de estos el 66% tuvieron un IMSEST. El uso de Ácido Acetil Salicílico en el total de personas estudiadas previo al evento coronario fue del 39%. (Tabla 10)

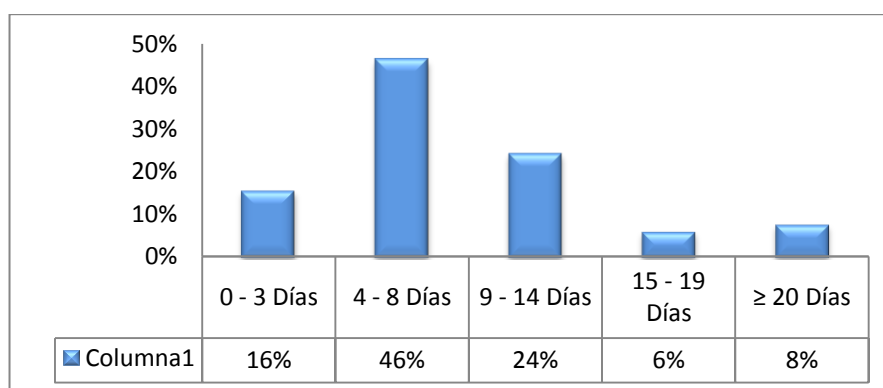
**Tabla 10. Antecedentes clínicos previos al ingreso en los pacientes con diagnóstico de IMSEST y AI y Eventos Adversos durante la hospitalización. Hospital Carlos Andrade Marín, Quito. 2011 – 2014**

<i>EVENTO/ANTECEDENTE</i>	<i>SI</i>	<i>%SI</i>	<i>NO</i>	<i>%NO</i>
<b>Antecedente</b>				
<b>Tres o más factores de riesgo cardiovascular</b>	<b>326</b>	<b>86%</b>	52	14%
<b>Antecedentes de Estenosis Coronaria conocida &gt; 50%</b>	<b>125</b>	<b>33%</b>	253	67%
<b>Uso de Acido Acetil Salicílico en los 7 días previos al evento de ingreso</b>	<b>148</b>	<b>39%</b>	230	61%
<b>TIPO DE EVENTOS</b>				
<b>Muerte</b>	<b>33</b>	<b>9%</b>	345	91%
<b>Reinfarto</b>	<b>19</b>	<b>5%</b>	359	95%
<b>Intervención Coronaria de urgencia</b>	<b>191</b>	<b>51%</b>	187	49%
<b>Angina refractaria</b>	<b>45</b>	<b>12%</b>	333	88%
<b>Eventos adversos durante la hospitalización</b>	<b>242</b>	<b>64%</b>	136	36%
<b>Total de pacientes estudiados</b>	378			

El diagnóstico de mayor frecuencia fue el IMSEST con un 69%, mientras que la AI fue de en un 31% con una relación de 3 a 1.

De todos los individuos estudiados 64% tuvo al menos un evento adverso durante su hospitalización. En orden de frecuencia los eventos adversos fueron: Intervención Coronaria de Urgencia (51%), Angina Refractaria (12%) y Muerte (9%). El evento de menor incidencia fue el Reinfarto con el 5%. (Tabla 10).

Los pacientes estudiados fueron sometidos a varios esquemas de tratamiento, ya sea clínico o quirúrgico y fueron dados de alta con periodos cortos de hospitalización. En el total de pacientes más del 80% tuvo su egreso en menos de 15 días, el 9% entre 15 y 25 días y tan solo 5% superó los 25 días de hospitalización. (Gráfico 3).



**Gráfico 3. Estancia hospitalaria en días, de los pacientes con diagnóstico de IMSEST y AI Hospital Carlos Andrade Marín, Quito. 2011 – 2014**

En la presente investigación para cada paciente, se calcularon ambos scores con los datos reportados en la historia clínica y se los comparó con los scores registrados en el momento del ingreso. Es importante resaltar que durante la obtención de la muestra no se encontró registrado en la historia clínica el score TIMI en un 30% y el score GRACE en un 35% del total de pacientes.

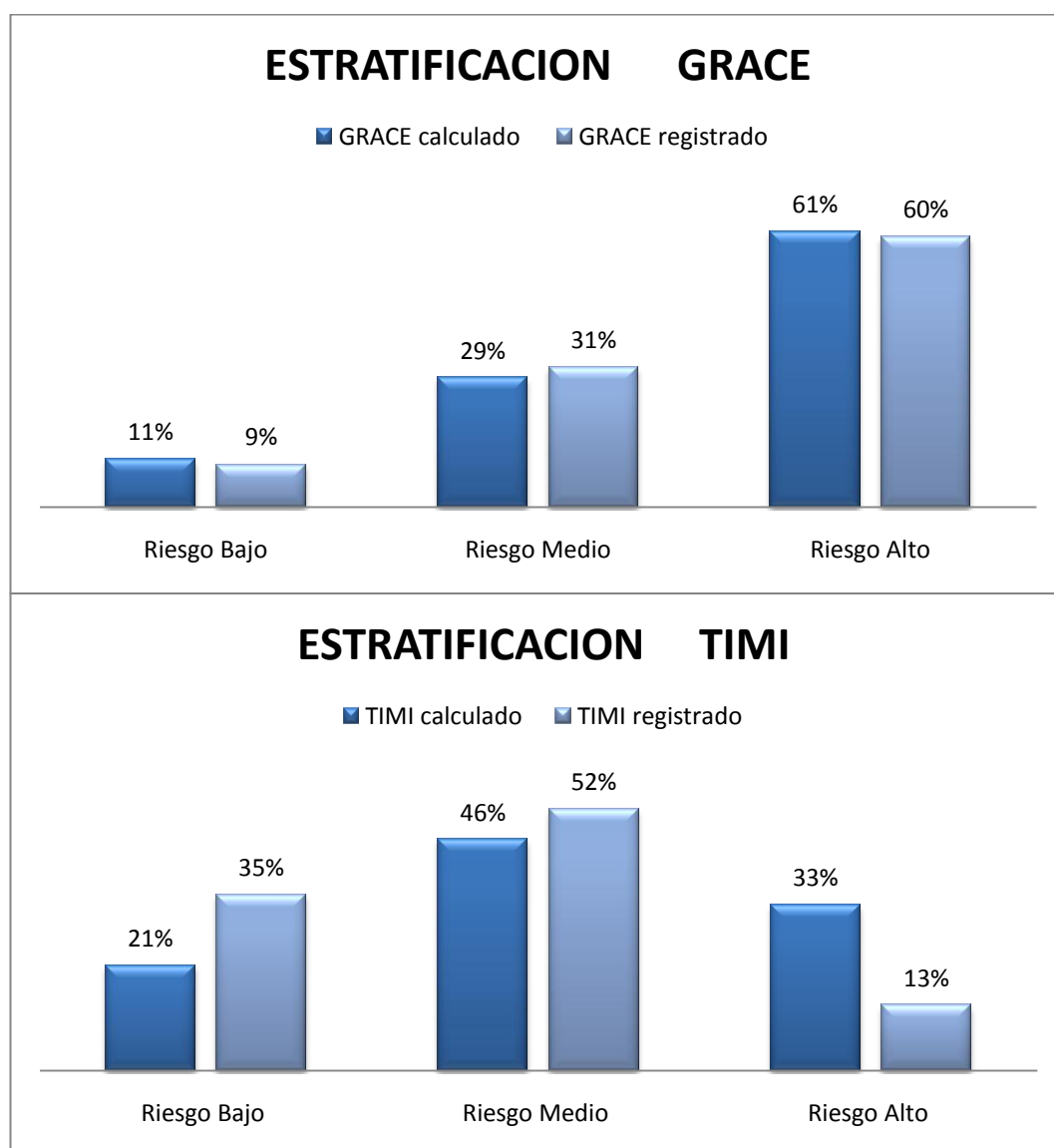
Comparando los valores registrados con los calculados al realizar el cálculo se obtuvo valores más altos que los registrados en la historia clínica para TIMI en un 57% y GRACE en un 61% del total de los participantes y los valores registrados fueron superiores a los

calculados en 16% para TIMI y en 34% para GRACE. Cabe indicar que únicamente se registraron coincidencias en el 27% para TIMI y 5% para GRACE. Tabla 15.

**Tabla 11. Presencia y comparación de los scores registrados y calculados de los pacientes con diagnóstico de IMSEST y AI. Hospital Carlos Andrade Marín, Quito. 2011 – 2014**

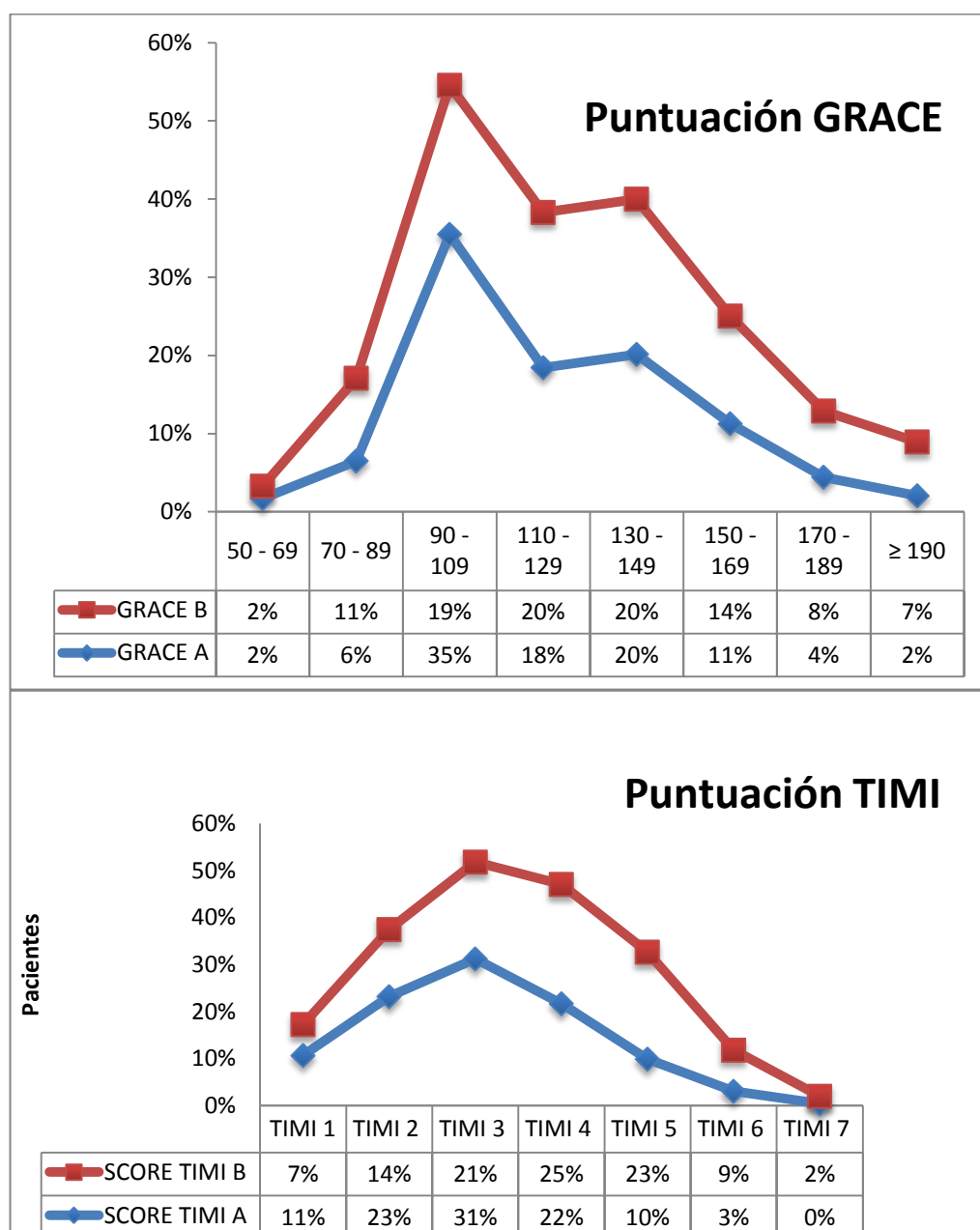
<b>VARIABLES</b>	<b>TIMI</b>	<b>%</b>	<b>GRACE</b>	<b>%</b>
<b>Presencia en la Historia Clínica (n=378)</b>	263	70%	244	65%
<b>Comparación entre scores registrados y calculados</b>				
<b>Coincidencia entre los scores registrados y los calculados</b>	71	27%	12	5%
<b>Valores superiores en los scores calculados</b>	149	57%	150	61%
<b>Valores superiores en los scores registrados</b>	43	16%	82	34%
<b>Total</b>	263	100%	244	100%

Comparando los scores registrados vs los calculados según categorías de riesgo se encontró que para GRACE la estratificación es casi idéntica entre los dos tipo de datos, mientras que para TIMI, aunque los datos mantuvieron una misma tendencia, la estratificación tuvo marcadas diferencias, más de 10 %. (Gráfico 4).



**Gráfico 4. Comparación de la estratificación del score TIMI y GRACE, presente en la historia clínica vs la calculada por los investigadores en los pacientes con diagnóstico de IMSEST y AI. Hospital Carlos Andrade Marín, Quito. 2011 – 2014**

Los datos obtenidos de la puntuación de los scores sin estratificación de riesgo, tanto los registrados en la Historia clínica, cuanto los calculados por los investigadores, presentan una tendencia similar, aunque no idéntica. TIMI presenta un promedio de 3.07 para la muestra registrada y de 3.8 para la calculada y GRACE presenta un promedio de calificación de 126.52 para la muestra registrada y de 131.61 para la calculada. Gráfico 5



**Gráfico 5. Comparación de la puntuación del score TIMI y GRACE, presente en la historia clínica vs la calculada por los investigadores en los pacientes con diagnóstico de IMSEST y AI. Hospital Carlos Andrade Marín, Quito. 2011 – 2014**

**GRACE A: Calificación GRACE encontrada en la historia clínica.**  
**GRACE B: Calificación GRACE calculada por los investigadores.**

**TIMI A: Calificación TIMI encontrada en la historia clínica.**  
**TIMI B: Calificación TIMI calculada por los investigadores.**

Uno de los parámetros importantes a evaluar y que más contribuyen a la clasificación de riesgo es la Creatinina. El 28% de los pacientes estudiados tuvieron valores de Creatinina

superiores a 1,19 mg/dl durante su ingreso, es decir en parámetros de anormalidad. (Tabla 16).

**Tabla 12. Valor de Creatinina en los pacientes con diagnóstico de IMSEST y AI durante el ingreso. Hospital Carlos Andrade Marín, Quito. 2011 – 2014**

VALORES DE CREATININA	PACIENTES	%
0.0 – 0.79	86	22%
0.8 – 1.19	189	50%
≥ 1.2	103	28%

Se debe mencionar además que de las personas con Creatinina mayor a 1.2 mg/dl, el 75% fueron catalogados como de riesgo alto por el score GRACE, 99% de ellos presentó tres o más factores de riesgo, 68% tuvieron como diagnóstico IMSEST y el 82% fueron mujeres. En contraste con TIMI que clasificó únicamente el 34% de estos pacientes como de riesgo alto.

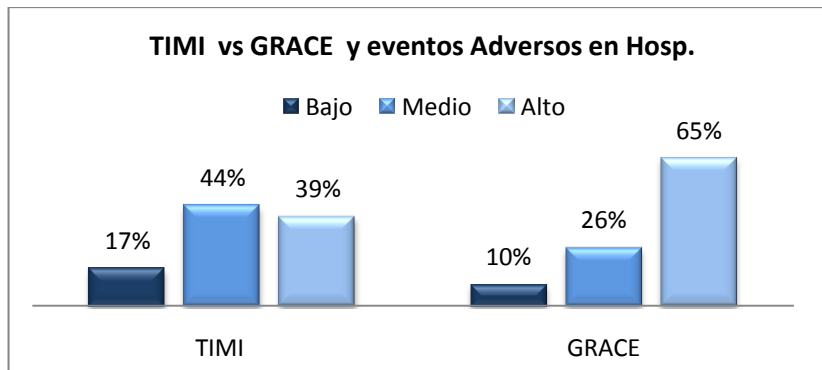
Otro de los parámetros de gran importancia fue la presencia de Troponinas. Un 68% de los pacientes presentaron elevación de estas enzimas. De este porcentaje el 87% tuvieron más de 3 factores de riesgo y el 73% fue catalogado como de riesgo alto por el score GRACE en contraste a un 40% por el score TIMI. Lo que demuestra la importancia de las Troponinas como factor predictor de complicaciones. De la misma manera un 40% presentaron la alteración del segmento ST en el electrocardiograma. De estos pacientes el 87% presentaron más de tres factores de riesgo, 87% fueron catalogados como de riesgo alto por el score GRACE, 79% tuvo elevación de enzimas cardíacas y un 80% fue diagnosticado de IMSEST demostrando así mismo la importancia del segmento ST como variable predictor. (Tabla 17)

**Tabla 13. Comparación entre los pacientes catalogados como de riesgo alto por los scores TIMI y GRACE frente a Elevación de las enzimas cardíacas y alteración del segmento ST y Creatinina >1.19 en los pacientes con diagnóstico de IMSEST y AI durante el ingreso. Hospital Carlos Andrade Marín, Quito. 2011 – 2014**

VARIABLES PRONOSTICAS	SI	%	NO	%	RIESGO ALTO GRACE	RIESGO ALTO TIMI
<b>Creatinina <math>\geq</math> 1.20</b>	105	28%	273	72%	75%	34%
<b>Alteración del segmento ST</b>	143	38%	235	62%	87%	52%
<b>Alteración de Troponina</b>	258	68%	120	32%	73%	40%

### 4.3. Estratificación de riesgo de los scores TIMI y GRACE frente a la aparición de eventos adversos.

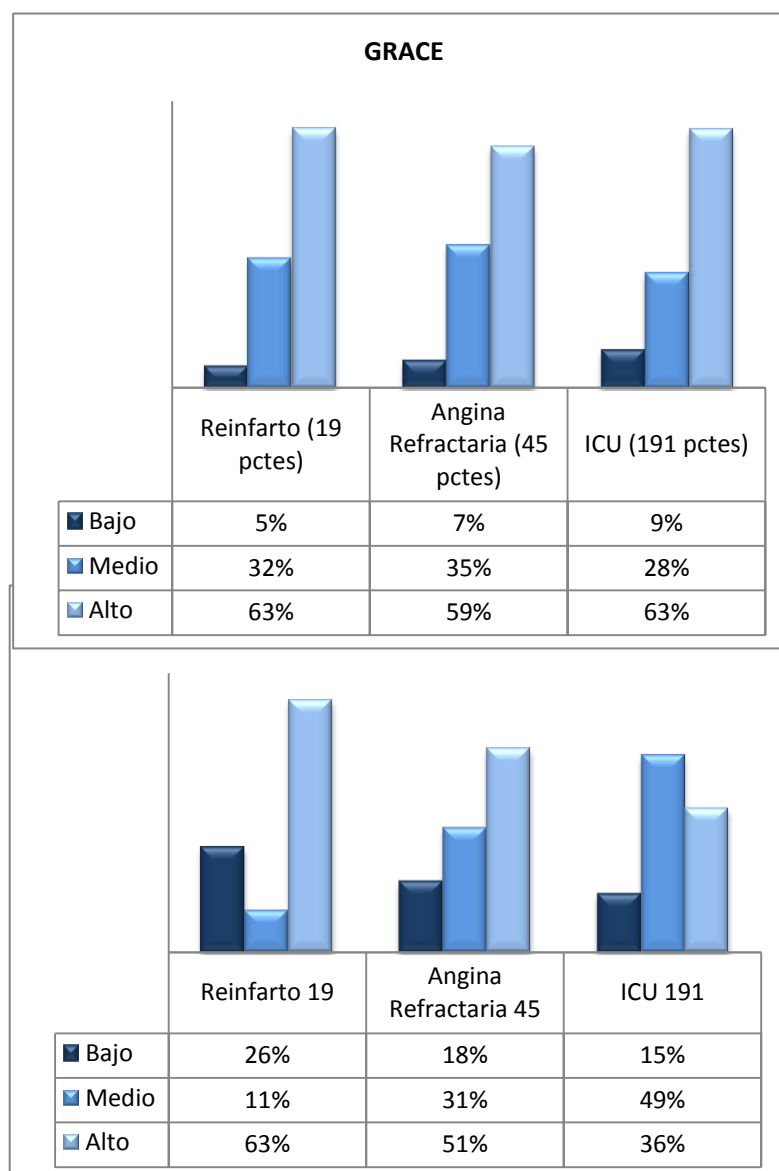
Los eventos adversos se presentaron en el 64% de todos los individuos participantes. GRACE clasificó al 65% de ellos como de riesgo alto, mientras que TIMI estratificó al 39% con el mismo riesgo. Es importante destacar que el score TIMI capturó a la mayor parte de pacientes (44%) que tuvieron un evento adverso como de riesgo medio.



**Gráfico 6 Estratificación de riesgo de los scores TIMI vs GRACE en los pacientes quienes presentaron un evento adverso durante la hospitalización con un diagnóstico de IMSEST y AI. Calculado por los investigadores. Hospital Carlos Andrade Marín, Quito. 2011 – 2014**

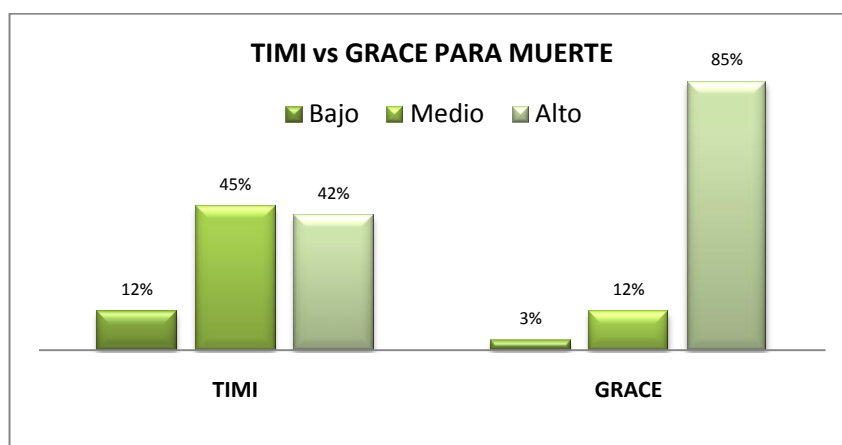
Pero ¿qué riesgo tuvieron los pacientes que presentaron cada uno de los eventos adversos? Se puede decir que de aquellos que fueron sometidos a un Intervencionismo Coronario de Urgencia (ICU), 63% fueron catalogados por GRACE como de alto riesgo en contraste al 36% de TIMI. Para el score TIMI la mayoría (49%) de pacientes que sufrieron un ICU,

fueron catalogados como riesgo medio. Tanto para Angina Refractaria y Reinfarto, se pudo observar que ambos scores capturaron a la mayoría de los afectados en riesgo alto. Grafico 7.



**Gráfico 7. Estratificación de riesgo del score TIMI y GRACE en los pacientes con un diagnóstico de IMSEST y AI, quienes presentaron diferentes eventos adversos durante la hospitalización Hospital Carlos Andrade Marín Quito. 2011 – 2014**

En el caso de muerte el score GRACE incluyó el 85% de los pacientes fallecidos en riesgo alto y únicamente el 12% y el 3% se incluyeron en riesgo medio y bajo. TIMI a su vez incluyó en riesgo medio y alto al 45% y 42% respectivamente. Gráfico 8



**Gráfico 8. Estratificación de riesgo de los scores TIMI y GRACE en los pacientes fallecidos durante la hospitalización, con diagnóstico de IMSEST y AI. Hospital Carlos Andrade Marín, Quito. 2011 – 2014**

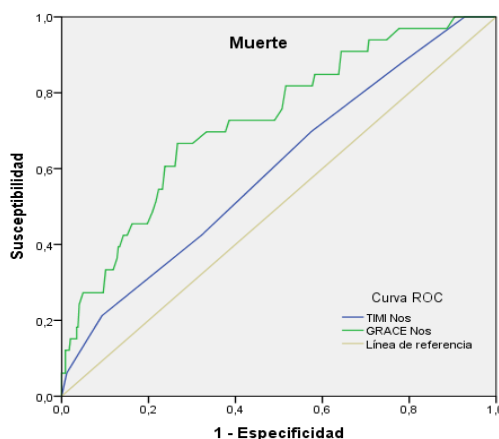
#### **4.4. Comparación de TIMI vs GRACE como predictores de la aparición de eventos adversos**

Analizando los resultados de las curvas ROC en las que se compara los valores de GRACE y TIMI se encontró que GRACE presenta resultados de Área Bajo la Curva (AUC) estadísticamente significativos para Muerte y para Reinfarto, mientras que TIMI presenta resultados significativos para Angina Refractaria, intervención Coronaria de Urgencia y Eventos durante la hospitalización. (Tabla 16).

**Tabla 14. Resumen del Área bajo la curva (AUC) y significancia estadística ( $\rho$ ) de los scores TIMI y GRACE frente a eventos, en pacientes con diagnóstico de IMSEST y AI. Hospital Carlos Andrade Marín, Quito. 2011 – 2014**

EVENTO	G R A C E		IC95%		T I M I		IC95%	
	AUC	p	+	-	AUC	p	+	-
<i>Muerte</i>	0.72	<0.001	0.63 - 0.81		0.59	0.06	0.49 - 0.69	
<i>Reinfarto</i>	0.63	0.05	0.48 - 0,78		0.59	0.15	0.44 - 0.75	
<i>Angina refractaria</i>	0.48	0.71	0.39 - 0.56		0.60	0.02	0.51 - 0.70	
<i>Intervención coronaria de Urgencia</i>	0.50	0.98	0.44 - 0.56		0.58	<0.001	0.52 - 0.63	
<i>Eventos durante la hospitalización</i>	0.55	0.07	0.49 - 0.61		0.63	<0.001	0.57 - 0.69	

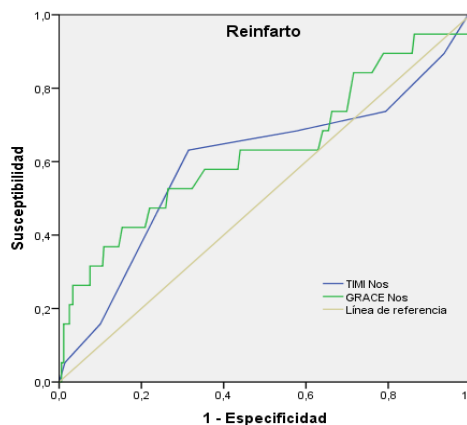
**Muerte:** El score GRACE mostró superioridad pronóstica frente a TIMI, con un *AUC* de 0.72 estadísticamente significativa ( $\rho < 0.0001$ ), mientras que el score TIMI obtuvo valores inferiores (*AUC* de 0.59) no estadísticamente significativos. De acuerdo a la clasificación categórica de la Curva ROC, GRACE es una herramienta “buena” (*AUC* >0.7) para la predicción de muerte, mientras que TIMI es una herramienta “mala” (*AUC* 0.5 - 0.6) para la predicción del mismo evento. (Figura 8).



**Figura 8. Comparación de los scores TIMI y GRACE mediante curva ROC para Muerte en pacientes con diagnóstico de IMSEST y AI. Hospital Carlos Andrade Marín, Quito. 2011 – 2014**

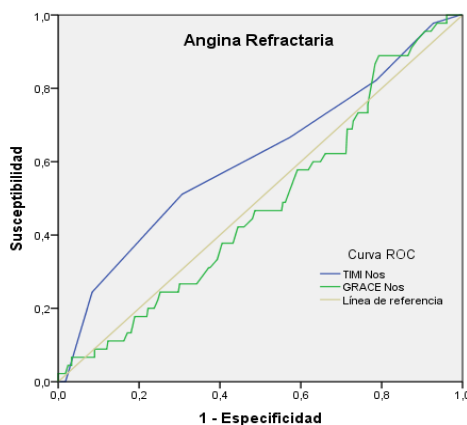
**Reinfarto:** Los valores obtenidos para el score TIMI, no mostraron significancia estadística (*AUC*: 0.59;  $\rho$ : 0.15). Sin embargo el *AUC* de GRACE fue de 0.63 con un valor  $\rho$  de 0.05 y

Aunque GRACE muestra una *AUC* pequeña, fue superior frente a TIMI con significancia estadística. De acuerdo a la clasificación de Curva ROC, se determinó que GRACE es una herramienta “regular” ( $>0.6$ ) mientras que TIMI resulta una herramienta probablemente mala para la predicción de un reinfarto durante la hospitalización. (Figura 9).



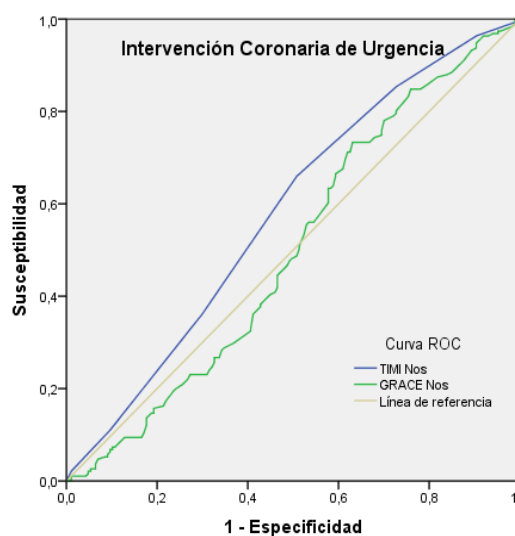
**Figura 9. Comparación de los scores TIMI y GRACE mediante curva ROC para Reinfarto en pacientes con diagnóstico de IMSEST y AI. Hospital Carlos Andrade Marín, Quito. 2011 – 2014**

**Angina refractaria:** El score de TIMI presentó un *AUC* de 0.60 y un valor  $p$  de 0.02, en contraste con GRACE, el cual, presentó valores estadísticamente no significativos. En este contexto TIMI fue superior a GRACE y de acuerdo a la clasificación de Curva ROC, es una herramienta “regular” (*AUC* 0.6 - 0.7) para la predicción de Angina Refractaria. Al parecer GRACE es probablemente mala para la predicción de este evento. (Figura 10).



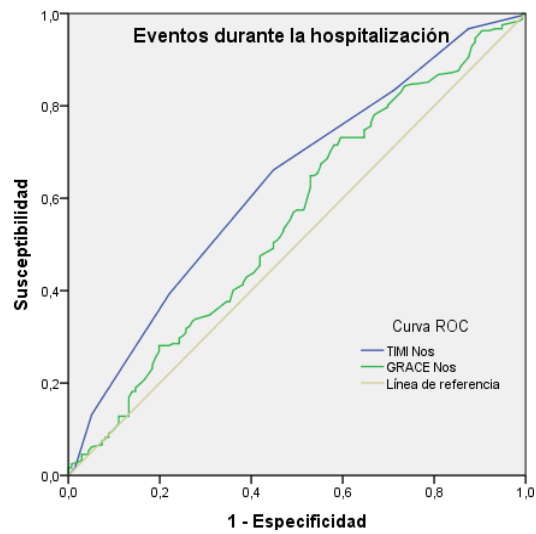
**Figura 10. Comparación de los scores TIMI y GRACE mediante curva ROC para Angina Refractaria en pacientes con diagnóstico de IMSEST y AI. Hospital Carlos Andrade Marín, Quito. 2011 – 2014**

**Intervención Coronaria de Urgencia (ICU):** Aunque con un área insuficiente, TIMI tuvo superioridad sobre GRACE, con un  $AUC$  de 0.581 y un valor  $\rho$  de 0.007. GRACE por otro lado presentó un  $AUC$  y un valor  $\rho$  de 0.501 y 0.980 respectivamente. De acuerdo a la clasificación de Curva ROC, se determinó que TIMI es una herramienta “mala” (0.5 – 0.6) y GRACE es una herramienta inútil para la predicción de una posible intervención coronaria de urgencia. (Figura 11)



**Figura 11. Comparación de los scores TIMI y GRACE mediante curva ROC para Intervención Coronaria de Urgencia en pacientes con diagnóstico de IMSEST y AI. Hospital Carlos Andrade Marín, Quito. 2011 – 2014**

**Aparición de eventos durante la hospitalización:** Se encontró superioridad pronóstica de TIMI con un  $AUC$  de 0.634 y valor  $\rho$  de 0.00001, por otro lado GRACE presentó un  $AUC$  de 0.55 y un valor  $\rho$  de 0.074. El score TIMI demostró una mayor *capacidad discriminatoria* para la ocurrencia de eventos posteriores durante la hospitalización, de acuerdo a la clasificación de Curva ROC, TIMI es una herramienta “regular” (0.6 – 0.7) para la predicción de un evento posterior durante la hospitalización y GRACE es probablemente mala. (Figura 12)



**Figura 12. Curva ROC de los scores TIMI y GRACE frente a la aparición de eventos durante la hospitalización, en los pacientes hospitalizados con diagnóstico de IMSEST y AI. Hospital Carlos Andrade Marín, Quito. 2011 – 2014.**

## 5. DISCUSIÓN

El Síndrome Coronario Agudo (SCA) tiene un amplio espectro de riesgo que va desde la ausencia de complicaciones hasta la muerte. Las patologías coronarias sin elevación del segmento ST constituyen un reto aún mayor para los médicos, debido a la incertidumbre respecto a su pronóstico y tratamiento. Por tanto, la estratificación del riesgo se convierte en una herramienta fundamental para el manejo de estos pacientes que determina por ejemplo la continuidad de una estrategia invasiva o un tratamiento clínico - conservador. La estratificación de estos pacientes ayuda no solamente a las decisiones médicas, sino también a la administración eficiente de los recursos sanitarios.

### 5.2. Características demográficas

Según el estudio ARIC el grupo de edad de 65 a 74 años es el de mayor incidencia de “Ataque cardíaco” en los Estados Unidos (4%) (Lloyd-Jones D., et al, 2009). En la presente investigación, aunque se trató de pacientes con síndrome coronario sin elevación del ST, se encontró al mismo rango de edad como el de mayor frecuencia (30%). Lamentablemente la ausencia de estadísticas nacionales no permite una adecuada comparación con el mencionado estudio.

Se ha demostrado que la edad es un poderoso predictor de eventos adversos posterior a un síndrome coronario agudo, el estudio argentino de Zoni, reportó que una de las variables asociadas a mayor tasa de eventos adversos fue precisamente una edad mayor a los 65 años (Zoni C., et al, 2012).

La edad de presentación del evento coronario se debe al acumulo de partículas grasas a través de la vida que tiene su primera manifestación a partir de los 50 años con un pico máximo en los 60 y 70 años (Longo D., et al, 2013). Este comportamiento responde a un proceso

aterosclerótico continuo en una población con muy pocas o ninguna medidas de prevención y la adopción de una cultura que incluye alimentos “ultra procesados”, sedentarismo y estrés máximo (Lloyd-Jones D., et al, 2009). A nivel mundial el síndrome metabólico afecta en mayor proporción a la población mayor de 50 años (Longo D., et al, 2013) y en el Ecuador existe un índice mayor de obesidad y sobrepeso en la cuarta y quinta década de la vida con prevalencia del 73% (Freire W., et al, 2013).

En el estudio ARIC la relación de hombres frente a mujeres fue de 2:1 aproximadamente para la población general de los Estados Unidos (Lloyd-Jones D., et al, 2009). En estudios similares a este trabajo, en población latinoamericana y sobre pacientes con diagnóstico de AI e IMSEST, el género masculino se impuso de igual manera sobre el femenino. Así en el estudio Argentino de Zoni la relación hombres vs mujeres fue de 2:1 y en el estudio colombiano de Ocampo dicha relación fue de 1.3:1 (Zoni C., et al, 2012), (Ocampo L. e. a., 2013). En presente estudio sin embargo la relación fue de 4:1, esta discrepancia entre los estudios latinoamericanos y el presente estudio, puede explicarse porque la población con derecho a la atención médica en el Hospital Carlos Andrade Marín, (afiliados al Seguro Social), es predominantemente masculina. Así el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC) reporta para el año 2006 a 58% de los afiliados al IESS como de sexo masculino, mientras que la población de jubilados varones, es decir, mayores a 65 años para el año 2001 fue de 74% (Galindo Edwin, 2006).

La incidencia de enfermedad coronaria en las mujeres participantes en este estudio fue del 22%. Se debe tomar en cuenta que este dato probablemente no refleje una realidad nacional debido a las razones antes mencionadas. Sin embargo se debe considerar que este comportamiento puede cambiar en el futuro, ya que en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (Freire W., et al, 2013) reportó una prevalencia en el Ecuador de sobrepeso y obesidad de 62.8% para adultos (de 19 a 59 años) siendo esta 5.5% más en mujeres (65.5%) que en

hombres (60%), lo que indica un probable incremento en este género de incidencia de enfermedad coronaria en el futuro.

Es un hecho el exceso de riesgo coronario en varones en comparación con las mujeres premenopáusicas. Efectivamente ser hombre es un factor de riesgo independiente para aterosclerosis y enfermedad coronaria (Bonow R. e. a., 2012). Esto se debe a la presencia de estrógenos naturales en las mujeres de edad fértil que ocasionan niveles relativamente más elevados de colesterol HDL (Longo D., et al, 2013). Lo que indica que el ser mujer es en realidad un factor protector en el periodo premenopáusico.

### **5.3. Características clínicas**

En la presente investigación existieron 378 pacientes que presentaron un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, de todos ellos el Infarto sin elevación del ST (IMSEST) fue el que predominó con aproximadamente el 70% de todos los pacientes estudiados, mientras que la Angina Inestable (AI) fue encontrada en 118 pacientes, que representaron a cerca del 30%.

Es importante indicar que el laboratorio clínico del HCAM utiliza Troponinas ultrasensibles que es un indicador de daño cardíaco. En los últimos años el desarrollo de cada vez mejores reactivos para detectar valores muy pequeños de estas proteínas liberadas por el citoplasma celular cuando se produce la lisis celular, ha permitido detectar el daño miocárdico de una forma más eficiente (Bonow R. e. a., 2012). Una de las consecuencias de estos mejores resultados, es el incremento en el diagnóstico de Infarto de Miocardio frente al de Angina Inestable (Longo D., et al, 2013). Aunque no se han dispuesto de datos sobre la incidencia de estas patologías en años anteriores, podemos reconocer el crecimiento del diagnóstico de IMSEST, frente a AI en los años 2011, 2012 y 2013 de la siguiente forma: 54%, 70% y 77% respectivamente. Así como una baja en el diagnóstico de Angina Inestable que para los mismos años va de 46% en el 2011 a 30% en el 2012 y 23% para el 2013.

Esto se considera, responde a la utilización de reactivos ultrasensibles en los últimos años y a una evidente evolución y mejoramiento en la atención del síndrome coronario por parte del personal médico, en el que se ha reconocido a las Troponinas como parte de los “predictores de cabecera”, que además incluye a la Creatinina, y el segmento ST del electrocardiograma (Macin S., et al, 2012).

Zoni et al encontró que las variables asociadas a mayor tasa de eventos adversos con significancia estadística en su estudio fueron: la elevación de Troponinas, cambios dinámicos del segmento ST y Creatinina sérica mayor de 1.34 mg/dl (Zoni C., et al, 2012). De hecho no se encontraron diferencias entre las mencionadas variables y los scores en cuanto a la predicción del riesgo (Zoni C., et al, 2012). Además es reconocida la gran importancia de la Creatinina como predictor de cabecera, esto se debe posiblemente a que el daño vascular ocasiona lesión en órganos susceptibles como los riñones y corazón, en el estudio ACTION se determinó que a mayor nivel de fallo renal, mayor riesgo de mortalidad. Así quienes tuvieron un evento coronaria y fallo renal severo tuvieron un nivel de riesgo del 31% (Fox C., et al, 2012).

En este estudio la categorización de riesgo alto por parte del score GRACE incluyó a la mayor parte de las personas con alteración en estos parámetros. Así, el 75% de las personas con Creatinina >1.19, el 73% de aquellos con elevación de Troponinas y el 87% de los que presentaron cambios en el segmento ST, fueron catalogados como de riesgo Alto por GRACE, lo que sugiere la importancia de estos parámetros en la estratificación de riesgo y la capacidad del mencionado score para identificar a los pacientes de riesgo alto. Es interesante resaltar que el score TIMI en este sentido no catalogó a más del 50% de los pacientes con la alteración de estos parámetros, como de alto riesgo. Esto se debe a que la puntuación de datos del score TIMI es muy simple con las variables dicotómicas, al contrario de GRACE que califica con otro sistema permitiendo asignar un puntaje diferente pese a que

hay variables comunes entre ambos scores. Por lo que la implicación práctica que esto demanda es la de tomar aquellas variables con mayor fuerza pronóstica y juntarlas en un score que estratifique de mejor manera a los pacientes que sufren un SCA sin elevación del ST.

Uno de los determinantes más importantes en la enfermedad cardiovascular son los factores de riesgo, su importancia radica no solo en el origen de la enfermedad sino en su evolución y pronóstico<sup>(Longo D., et al, 2013)</sup>. En el estudio TIMI 11B<sup>(Antman E., The TIMI Risk Score for Unstable Angina/Non-ST Elevation MI: A Method for Prognostication and Therapeutic Decision Making, 2000)</sup> se encontró la relación que existe entre la presencia de tres o más factores de riesgo y un pronóstico adverso, por lo que se incluyó este parámetro en el score TIMI. El presente estudio no fue la excepción, ya que se pudo observar la importancia de estos en algunas situaciones particulares, como la presencia de tres o más factores de riesgo cardiovascular en más del 87% de los pacientes con al menos uno de los parámetros indicados anteriormente (Creatinina >1.19, Alteración del ST y elevación de Troponinas).

En forma general y de acuerdo al comportamiento de la población estudiada, se puede afirmar que aquellos pacientes con tres o más factores de riesgo y un evento coronario, son hombres, mayores de 60 años, con diagnóstico de infarto sin elevación del ST, catalogado por GRACE como de riesgo alto, con al menos un evento adverso y con un período de hospitalización menor a 7 días (mediana de la muestra general). Esto indica que por sí solos los factores de riesgo, son una variable que implica mayor riesgo para los pacientes que sufren un SCA SEST y podría ser tomada como variable para la elaboración de un nuevo score pronóstico.

Para Correia y colaboradores<sup>(Correia L., et al, 2010)</sup>, los días de hospitalización fueron en promedio 8 días, y no se hace referencia a si hubo o no relación con algún tratamiento determinado. En

este estudio la mediana de tiempo de hospitalización fue de 7 días en la muestra general y de 8 días en aquellos con Intervencionismo Coronario de Urgencia (ICU).

Las personas que tuvieron una estancia hospitalaria más prolongada (29 pacientes), fueron aquellos considerados con criterios para cirugía por diferentes patologías añadidas sobre todo enfermedad multivaso, los cuales requieren algunas particularidades logísticas, coordinación con otros servicios hospitalarios y disponibilidad de los mismos, lo que hizo prolongar sus días de hospitalización.

Es importante considerar que durante la mayor parte de la estancia hospitalaria y en el momento del ingreso, los pacientes tuvieron la valoración de los scores por el personal médico. Se debe indicar que en los datos de historia clínica, no se encontraron los scores en un 30% y 35% para TIMI y GRACE respectivamente. Aunque desconocemos la causa de este hecho, es probable que algunas dificultades en la aplicabilidad de los scores hayan afectado el proceso de análisis. Por ejemplo el score TIMI es el más utilizado debido a su simplicidad y la posibilidad de realizarlo sobre papel, mientras que GRACE necesita de un programa de cálculo, es por esto que en cada uno de los centros hospitalarios que atienden este tipo de pacientes ya disponen de esta tecnología para la estratificación.

En realidad, mientras se realizó el levantamiento de datos, se encontró que en los años más recientes los scores pronósticos fueron aplicados a los pacientes con mucha mayor frecuencia que en los años previos, lo que habla del mejoramiento en el uso generalizado de los scores. De hecho para el año 2011 el score más usado fue TIMI con el 38% y GRACE con el 4%, esto mejora de forma sustancial para el año 2013 donde se obtienen frecuencias de hasta el 90% para el score GRACE y 87% para TIMI.

Pese a que hubo ausencia de datos calculados por el personal, existe un hallazgo importante, el cual permite observar que los datos aplicados vs los calculados por los investigadores,

para cada paciente no fueron iguales, es decir el score GRACE o TIMI calculado por los investigadores en la mayoría de los pacientes no coincidió con el establecido en la historia clínica, debido probablemente a que realizar los scores sobre la cabecera de los pacientes mejora sustancialmente la veracidad de los datos, no así al ser recogidos de los datos registrados en la historia clínica. Sin embargo al comparar los scores calculados con los registrados pudimos notar que ambos tuvieron un comportamiento general similar, es decir con una misma tendencia, un mismo punto máximo y mínimo, y lo que es más importante aún una misma estratificación de riesgo tanto para TIMI como para GRACE. (Gráfico 11).

No existe un patrón de comparación entre datos calculados o aplicados por personal en estudios similares al presente, ya que el horizonte de estos es el de evaluar la capacidad pronóstica de estas escalas, y no la de conocer si fue aplicada por el personal médico en el ingreso.

#### **5.4. Comparación de la capacidad pronóstica de TIMI y GRACE para eventos adversos**

El Infarto sin elevación del segmento ST (IMSEST) y la Angina Inestable (AI) son parte del Síndrome Coronario Agudo sin elevación del ST. Las personas con estos diagnósticos constituyen una población heterogénea con diferentes niveles de riesgo para la aparición de eventos adversos posteriores al evento agudo. El pronóstico de los pacientes con patologías coronarias depende de la aparición y extensión del daño miocárdico <sup>(Zoni C., et al, 2012)</sup>. El fin de este trabajo fue determinar, que herramienta (TIMI o GRACE) es mejor para determinar el pronóstico de los pacientes con estos diagnósticos, manifestado por la aparición de eventos adversos como la Muerte.

La capacidad de los scores para predecir la aparición de los eventos, dependen de la relación que tengan las variables que los componen, con cada tipo de eventos efectivamente.

El presente estudio demostró que ambos scores son útiles para diferentes eventos, por lo que podríamos dividir a los eventos en dos categorías: en primer lugar aquellos eventos que implican *gravedad inmediata* como Muerte y Reinfarto, para los cuales GRACE demostró superioridad pronóstica y en segundo lugar aquellos eventos que indican un proceso de largo tiempo de evolución, con daño previo del árbol coronario, antecedentes de riesgo previos y que condicionan al paciente a un estado de *fragilidad coronaria* como Angina Refractaria, riesgo de Eventos adversos durante la hospitalización e Intervención Coronaria de Urgencia, en los que TIMI parece ser superior. En resumen, de acuerdo a los hallazgos de este estudio se considera que GRACE indicaría gravedad y TIMI indicaría fragilidad. Sin embargo debemos considerar que únicamente el score GRACE obtuvo valores relativamente altos de AUC estadísticamente significativos. Aunque TIMI obtuvo valores estadísticamente significativos en eventos en los que GRACE no apareció, sus AUC no son adecuadas como para recomendar su uso.

En forma general se puede atribuir estas diferencias entre ambos scores a las variables que cada uno utiliza, la forma de puntuar las mismas y la población en las que fueron creadas. Así TIMI fue el primer modelo multivariable creado para Síndrome Coronario Agudo, <sup>(Ocampo L. e. a., 2013)</sup> desarrollado en un estudio retrospectivo que estudió una población seleccionada proveniente de estudios de intervención, los cuales tuvieron criterios estrictos de inclusión y exclusión que impiden aplicar los resultados a una población no seleccionada. GRACE por su parte se desarrolló en una población no seleccionada, la cual contenía el espectro completo de síndromes coronarios incluidas las personas con IMSEST y AI, el cual durante su desarrollo demostró un buen nivel de predicción para Muerte intrahospitalaria <sup>(Zoni C., et al. 2012)</sup>.

Las variables que componen los scores son uno de los factores más importantes para explicar las diferencias en el desempeño de los mismos. En el estudio de Correia et al <sup>(Correia L., et al, 2010)</sup>

se encontró que las tres variables compartidas por los dos scores (edad, Troponina positiva y alteración de ST), si se asociaron a la aparición de eventos adversos, pero ninguna de las variables exclusivas de TIMI se asoció a eventos, en contraste con GRACE del cual tres de las cinco exclusivas de este score se asociaron a eventos. De la misma forma GRACE da una gran importancia a variables de presentación clínica en el momento del proceso coronario <sup>(Tintinalli J., et al, 2013)</sup> lo que aparentemente le permite predecir eventos agudos con mayor eficiencia como Muerte y Reinfarto, TIMI por su lado posee variables que indican una enfermedad coronaria previa, en tratamiento o la presencia de alto riesgo coronario por los antecedentes previos, lo que le permite predecir condiciones de fragilidad coronaria como Angina refractaria o el riesgo de padecer eventos adversos durante la hospitalización.

En general en el presente estudio, la mayoría de pacientes quienes presentaron un evento adverso determinado, se ubicaron en la puntuación de riesgo medio y alto en ambos scores. La estratificación GRACE además de incluir a los pacientes con un determinado evento en el riesgo alto, clasificó a los mismos de forma escalonada y ordenada directamente proporcional con la aparición de eventos; es decir pocos en el riesgo bajo, una mayor cantidad en riesgo medio y la mayoría de pacientes en riesgo alto, lo que contrasta con el score TIMI cuya estratificación si bien incluyó a la mayor parte de pacientes con eventos adversos en el riesgo medio y alto, no tuvo este mencionado comportamiento escalonado, incluyendo a estas personas en riesgo medio e incluso a veces en mayor cantidad que el riesgo alto.

De acuerdo a la literatura <sup>(Bonow R. e. a., 2012)</sup> los scores califican con riesgo mayor a los pacientes que posteriormente tendrán eventos adversos como los propuestos por el presente estudio. En general el comportamiento de la muestra estudiada fue directamente proporcional al riesgo, es decir a mayor riesgo mayor aparición de eventos, resaltando que el comportamiento de

GRACE, al parecer muestra una mejor relación entre la aparición de los eventos y la estratificación propuesta.

Aunque la incidencia de los eventos adversos no fue alta en la muestra estudiada, se pudo encontrar en las curva ROC, un Área bajo la curva (AUC) estadísticamente significativa en varios eventos, en los que se demostró la superioridad tanto de TIMI como de GRACE aunque con un AUC baja.

Es importante indicar que en el presente estudio gran parte de pacientes fallecidos y aquellos con Reinfarto, coincidieron con el siguiente perfil: Masculino, entre los 70 y 80 años, con elevación de enzimas cardiacas (Troponinas), diagnóstico de Infarto sin elevación del ST, alteración del segmento ST y con la presencia de 3 o más factores de riesgo.

La mayor parte de los pacientes fallecidos y aquellos con un reinfarto durante la hospitalización fueron calificados por TIMI, como de riesgo medio y alto; sin embargo el score GRACE calificó a la mayor parte de los pacientes fallecidos y a los de Reinfarto, únicamente como de riesgo alto. GRACE además demostró superioridad pronóstica frente a los valores de TIMI, al presentar mediante Curva ROC un área bajo la curva mayor que TIMI, con una alta significancia estadística para ambos eventos adversos.

En Latinoamérica existen muy pocos estudios <sup>(Ocampo L. e. a., 2013)</sup> relacionados que comparen el score TIMI y el score GRACE en pacientes con AI y IMSEST. Sin embargo, la mayor parte de los estudios existentes <sup>(Correia L., et al, 2010), (Ocampo L. e. a., 2013)</sup>, coinciden en la superioridad pronóstica de GRACE frente a TIMI en relación a Muerte y Reinfarto.

En un estudio prospectivo realizado en Argentina <sup>(Zoni C., et al, 2012)</sup> de similares características, no se encontraron diferencias significativas entre los scores GRACE y TIMI para la aparición de eventos adversos durante un año de seguimiento, sin embargo se encontró superioridad pronóstica del score GRACE frente a TIMI para la predicción de Muerte y Reinfarto durante la hospitalización, similar a nuestro estudio.

En el estudio de Méndez et al, <sup>(Méndez- Eirín E., et al, 2012)</sup> en el que se analizó a pacientes con infartos con Elevación del ST, TIMI y GRACE no presentaron diferencias, ambos según el estudio representan excelentes herramientas para la predicción de mortalidad, esta diferencia probablemente se debe a que los pacientes con elevación del ST, tienen características homogéneas, con pronósticos generalmente definidos y con un claro panorama terapéutico, lo que en países con la capacidad tecnológica adecuada permite reducir la mortalidad. En contraste los pacientes sin elevación del ST tienen un pronóstico incierto y una amplia posibilidad pronóstica de riesgo.

En este estudio el score TIMI demostró superioridad pronóstica en el caso de Angina refractaria, Intervención Coronaria de Urgencia y la Aparición de eventos durante la hospitalización. En el caso de Angina Refractaria, con valores estadísticamente significativos y con una escasa área bajo la curva, TIMI se impone frente a GRACE. Es importante además indicar que para este evento TIMI capturó a la mayor parte de pacientes con Angina Refractaria en la estratificación de riesgo alto.

Existen pocos estudios realizados en población latinoamericana que incluyan a la Angina Refractaria en sus análisis, así Ocampo et al <sup>(Ocampo L. e. a., 2013)</sup> aunque no estudió directamente a este evento menciona que TIMI muestra superioridad cuando se busca a los pacientes con Angina Inestable. En este estudio la aparición de Angina refractaria fue dos veces más frecuente en los pacientes con Angina Inestable que en los pacientes con IMSEST. Esto se debe probablemente, a que TIMI al ser desarrollado en una población seleccionada de pacientes candidatos a intervencionismo y con antecedentes de daño del árbol coronario, tiene mayor capacidad para identificar a pacientes con estos diagnósticos en la muestra general no seleccionada.

En el estudio de Correia et al <sup>(Correia L., et al, 2010)</sup>, para la realización del análisis se une a la Angina Refractaria junto a otros eventos como la Muerte y el Reinfarto, obteniéndose a

GRACE como mejor predictor para estos eventos, lo que hace imposible la comparación con nuestro estudio ya que los scores en el mismo fueron probados únicamente con Angina refractaria.

Para Intervención Coronaria de Urgencia (ICU), TIMI resulta superior que GRACE. Existen muy pocos estudios en los que ICU, sea considerado como un evento adverso, en la mayoría resulta ser una variable de inclusión, como en el estudio de Ocampo et al y Méndez et al (Ocampo L. e. a., 2013) (Méndez- Eirín E., et al, 2012). La superioridad de TIMI frente a GRACE en este evento se debe probablemente a que incluye una variable angiográfica relacionada a Intervencionismo Coronario. Según Ocampo et al, esta particularidad se suma al hecho de que para el desarrollo del score TIMI fue utilizada una población que incluyó solo pacientes que fueron sometidos a ICU, con tratamiento farmacológico y con inhibición dual antiplaquetaria, lo que confiere mayor efectividad al score para encontrar a los pacientes que probablemente serán sometidos a Intervencionismo.

## **5.1. LIMITACIONES**

Tipo de estudio: Se considera un importante limitante, el hecho de que el presente estudio sea un Cohorte histórico retrospectivo; ya que en este tipo de estudios, los investigadores deben confiar en la veracidad de los datos disponibles en la fuente. Se utilizó el sistema AS - 400 del Hospital Carlos Andrade Marín, en el cual se registran los datos de cada paciente.

La fuente de un solo centro hospitalario: Todos los pacientes que participaron en este estudio provienen de una sola fuente, por lo que los resultados solo pueden aplicarse a esta población. Sin embargo las personas del presente estudio provienen de varias regiones del Ecuador y no únicamente de Quito y representan una muestra de pacientes no seleccionada,

de un medio de práctica clínico propio, por lo que constituye una fuente única de información real del trabajo realizado en patología coronaria en Ecuador.

**Aplicabilidad limitada:** La limitación propia de los scores radica en el hecho de que no son desarrolladas para cada persona sino para grupos, lo que implica que aunque se tenga evidencia o significación estadística siempre existe el error, por lo que el uso de los scores es orientativo frente a cada persona.

**Baja incidencia de eventos adversos:** Los eventos más importantes del estudio tuvieron una baja incidencia, pese a los esfuerzos por ampliar la muestra del estudio, mediante el análisis a varios años, esto sin duda constituye una debilidad que influyó en la capacidad de generalización.

**Seguimiento:** La única fuente de seguimiento con la cual se contó fue el registro de futuros eventos en la historia clínica de los pacientes. Un gran porcentaje de ellos no registró eventos posteriores, debido posiblemente al uso de otros centros de salud con convenio del hospital u otras circunstancias incluso la muerte no registrada, por lo que no se pudo tener datos sobre ellos a 30 días o más y se limitó al estudio de cada paciente durante la hospitalización.

Algunos pacientes con enfermedad multivaso, fueron hospitalizados durante mucho tiempo debido posiblemente a circunstancias adversas relacionadas con la logística hospitalaria y quirúrgica.

## 5.2. CONCLUSIONES

- El score GRACE tiene una mejor *capacidad pronóstica* para Muerte frente al score TIMI en los personas con diagnóstico de Angina Inestable (AI) o Infarto de Miocardio sin elevación del segmento ST (IMSEST).
- El score GRACE tiene una mejor capacidad pronóstica para reinfarto frente al score TIMI en los personas con diagnóstico de Angina Inestable (AI) o Infarto de Miocardio sin elevación del segmento ST (IMSEST), aunque con una escasa AUC.
- El score TIMI tiene una mejor *capacidad pronóstica* para la predicción de eventos durante la hospitalización, Angina Refractaria e Intervención coronaria de urgencia frente al score GRACE, en los personas con diagnóstico de AI o IMSEST. Aunque con una escasa AUC.
- La edad de presentación de IMSEST y AI fue diferente en hombres y mujeres con aproximadamente 10 años de diferencia. En promedio 70 años para hombres y 80 años para mujeres.
- Los pacientes con tres o más factores de riesgo y un evento coronario, fueron hombres, mayores de 60 años, con diagnóstico de infarto sin elevación del ST, catalogado por GRACE como de riesgo alto, con al menos un evento adverso y con un periodo de hospitalización menor a 7 días.
- GRACE tiene una mayor capacidad para identificar a los pacientes con alteración de los predictores de cabecera (Elevación de Troponinas, Alteración del segmento ST y alteración de la Creatinina). Y los identifica como de alto riesgo.
- El score GRACE estratificó a la mayoría de los pacientes que tuvieron cualquiera de los eventos adversos estudiados como de alto riesgo. Así como incluyó a aquellos que tuvieron alteración en las variables pronósticas como de alto riesgo.

- El uso de Troponinas ultrasensibles en el Hospital Carlos Andrade Marín han determinado un incremento sustancial en el diagnóstico de IMSEST frente a AI desde el año 2011.
- Los datos calculados frente a los datos registrados, tuvieron una tendencia similar en la muestra general. Pese a esta tendencia, los datos calculados alcanzaron valores más elevados que los registrados. Al estratificar el total de pacientes la muestra registrada comparada con la calculada fue similar para el score GRACE en contraste con el score TIMI en el que se encontraron diferencias de hasta 10% a favor de los datos calculados.
- Para aquellos eventos que implican gravedad inmediata como Muerte y Reinfarto, GRACE demostró superioridad pronóstica, mientras tanto TIMI parece ser superior para los eventos que condicionan al paciente a un estado de fragilidad coronaria como Angina Refractaria, ICU y la Aparición de eventos durante la hospitalización.

### **5.3. RECOMENDACIONES**

- Se recomienda la realización de un estudio prospectivo, en el que se incluyan a los dos scores y los mencionados eventos adversos, con todos los datos y parámetros necesarios a la cabecera del paciente con SCA.
- Se recomienda la aplicación de ambas escalas pronosticas a cada paciente que sufre un síndrome coronario agudo sin elevación del ST, con el fin de ampliar el criterio médico tanto diagnóstico como terapéutico.
- Los scores deben ser usados como referencia clínica, se recomienda su uso junto al criterio médico, porque fueron desarrollados para el pronóstico de grupos y no individual.

- Se debe desarrollar un nuevo score que incluya los mejores indicadores clínicos, de laboratorio y angiográficos para mejorar el valor pronóstico de cada paciente.
- Se recomienda la realización de estudios de prevalencia e incidencia de las patologías estudiadas en Ecuador, ya que como se ha visto en la realización de este estudio el país carece por completo de ellas. Así mismo se debe estudiar a fondo cual es la realidad de las mujeres y las enfermedades cardiovasculares en el Ecuador, ya que por cada cuatro hombres una mujer es afectada según los datos en el presente estudio, sin embargo en otros países latinoamericanos estos datos son muy distintos, se considera que probablemente existe una subestimación o una falta de acceso a los servicios médicos del medio; y además se deberían realizar en estudios posteriores un seguimiento adecuado de todos los pacientes en un plazo más amplio como 30 días, 6 meses o un año.
- Se considera que se debe implementar el uso de los scores pronósticos o los predictores de cabecera en atención primaria.
- Se recomienda la realización de estudios prospectivos de alcance nacional con el fin de evitar sesgos de un solo centro hospitalario.
- Un alto porcentaje de los pacientes, no presentó la valoración asignada por el médico residente de los scores TIMI y GRACE (35%), especialmente en el año 2011, aunque posteriormente mejora el uso de estos en el servicio, se recomienda el uso generalizado y rutinario de las escalas, sobre todo del score GRACE, mediante el uso de ordenadores o programas de cálculo establecidos protocolariamente en el servicio de Cardiología y en la Unidad de Cuidados Coronarios de nuestro hospital.

- Aunque el Hospital Carlos Andrade Marín demostró un mejor uso de los scores a través de los años, se considera que estos deben utilizarse de forma rutinaria en el futuro. De la misma forma se debe implementar a nivel nacional en el manejo de pacientes con infarto.
- Existe una tendencia en Ecuador hacia el incremento sustancial de la cardiopatía isquémica, y se sabe de los factores de riesgo en la población. Se recomienda el mejoramiento de las medidas de prevención a nivel nacional.
- En los últimos años se ha visto claramente, como la educación de la población tanto en la prevención como en el manejo agudo de la cardiopatía isquémica mejora sustancialmente la supervivencia, por tanto los investigadores recomiendan poner más énfasis en la educación de los pacientes y población en general sobre esta enfermedad en el nivel primario de atención.
- Se recomienda que el personal que atiende un paciente con un cuadro de SCA estratifique a estos pacientes desde un inicio, ya que en la obtención de la muestra se pudo notar que gran parte de los pacientes no fueron estratificados por los médicos de emergencia. La estratificación es un proceso continuo, por lo que además se recomienda protocolizarlo en los servicio de emergencia.

#### **5.4. CONFLICTO DE INTERESES**

El estudio fue realizado con recursos de los investigadores. Se declara que no existieron conflictos de interés.

## 6. BIBLIOGRAFIA

1. Aguado García J., et al. (2012). *Farreras Rozman Medicina Interna* (17 ed ed., Vol. II). Barcelona, España: Elsevier.
2. Aleman G., e. a. (2008). Anatomía normal, vairantes anatómicas y anomalías del origen y trayecto de las arterias coronarias por tomografía computarizada multicorte. *Radiología Actualizaciones* (50).
3. Antman E., e. a. (1999). Assessment of the Treatment Effect of Enoxaparin for Unstable Angina/Non- Q-Wave Myocardial Infarction: TIMI 11B-ESSENCE Meta-Analysis. *Circulation, AHA* , 3 (7).
4. Antman E., e. a. (2000). The TIMI Risk Score for Unstable Angina/Non-ST Elevation MI: A Method for Prognostication and Therapeutic Decision Making. *Journal of American Medical Association (JAMA)* , 284 (7), 835 - 842.
5. Aragam K., e. a. (2009). Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. *PlosONE* , 4 (11).
6. Argente H., e. a. (2009). *Semiología Médica, Fisiopatología, Semiotecnia y Propedéutica* (1era Ed. ed.). (A. M. Aguinal G., Ed.) Buenos Aires, Argentina: Panamericana.
7. Bonow R, e. a. (2012). *Braunwald Tratado de Cardiología* (Vol. II). España: ELSEVIER.
8. Callaway C., et al. (2011). *Soporte vital cardiovascular avanzado. Libro del proveedor* (Subcomité de ACLS 2010-2011 ed.). (S. E., Ed.) Estados Unidos: American Heart Association.
9. Correia L., e. a. (2010). Valor Pronóstico del Score de Riesgo GRACE versus Score de Riesgo TIMI en Síndromes Coronarios Agudos. *Sociedad brasileira de Cardiología* (2010; 94(5):595-601.), 595.
10. Dvorkin M., et al. (2010). *Best & Taylor Bases Fisiológicas de la Práctica Médica* (14 ed ed.). Buenos Aires, Argentina: Panamericana.
11. Fácila L., et al. (Julio de 2007). Indicadores pronósticos en los pacientes ingrsados por síndrome coronário sin elevación del ST (nuevos marcadores bioquímicos). Valencia, España.
12. Federle M., e. a. (2012). *Anatomía Radiológica para el diagnóstico. Imagen anatómica*. Madrid, España: Marban.
13. Fox C., et al. (2012). Short-Term Outcomes of Acute Myocardial Infarction in Patients with Acute Kidney Injury: A Report from the National Cardiovascular Data Registry. *Circulation* (2012;125:497-504).

14. Freire W., et al. (2013). *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición ENSANUT-ECU 2011-2013*. Resumen Ejecutivo TOMO I, Ministerio de Salud Pública del Ecuador, Quito.
15. Galindo Edwin. (01 de 2006). *Universidad Andina Simón Bolívar*. Recuperado el 25 de Junio de 2014, de Sitio web de la Universidad Andina Simón Bolívar: <http://www.uasb.edu.ec/indicador/subpaginas/seguridad%20social/cuadros/INEC.htm>
16. Gardner E., e. a. (1989). *Anatomía de Gardner* (5ta ed. ed.). Mexico: Interamericana.
17. Geneser F., e. a. (2003). *Histología* (3era ED. ed.). (M. K., Ed., & M. K., Trad.) Copenhagen, Dinamarca: Panamericana.
18. Granger C., et al. (2003). Predictors of Hospital Mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. (2003;163(19):2345-2353).
19. Guyton A., et al. (2006). *Tratado de Fisiología Médica* (12a. ed ed.). Madrid, España: Elsevier España.
20. Investigators, T. G. (2001). A multinational registry of patients hospitalizad with acute coronary syndromes. *American Heart Journal* .
21. Jneid H., et al. (2012). Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Unstable Angina/Non–ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* (doi:10.1161/CIR.0b013e318256f1e0).
22. Kumar V., et al. (2010). *Patología Estructural y Funcional Robbins y Cotran* (Octava edición ed.). Barcelona: Elsevier.
23. Lloyd-Jones D., et al. (2009). Heart Disease and stroke Statistics. *Circulation* (119:e21, 2009).
24. Longo D., et al. (2013). *Harrison Principios de Medicina Interna* (18a edición ed., Vol. II). Mexico, México: Mcgraw-Hill Interamericana.
25. Macin S., et al. (2012). Importancia del daño miocárdico y la función renal en pacientes con infarto agudo de miocardio y pronóstico a largo plazo. *Revista de la Federación Argentina de Cardiología* (41(3):188-195).
26. Mautner B., et al. (2010). *Cardiología* (2 ed ed., Vol. II). Buenos Aires, Argentina : Mediterraneo.
27. Méndez- Eirín E., et al. (2012). Comparación del valor predictivo pronóstico de los scores TIMI, PAMI, CADILLAC y GRACE en el SCACEST sometido a ICP primario o de rescate. *Revista Española de Cardiología* (2012;65(3):227-233).
28. Moore K., e. a. (2010). *Anatomía con orientación clínica* (6 ed.). BARCELONA: Wolters Kluwer - Lippincott Williams & Wilkins.

29. National Cholesterol Education Program. (2002). *Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults Panel III*. Final Report, National Institutes of Health.
30. Netter F. (2011). *Atlas de Anatomía Humana* (5ta ed.). (V. Götzens García, Ed.) New York: MASSON.
31. Ocampo L., e. a. (2013). Exactitud pronóstica de las escalas GRACE y TIMI en pacientes llevados a Intervencionismo Percutáneo por Síndrome Coronario Agudo sin elevación del ST. *Revista Colombiana de Cardiología* , Vol. 20 No. 3 (ISSN 0120-5633), 131.
32. Organización Mundial de la Salud. (2005). *Evite los Infartos de Miocardio y los Accidentes Cerebrovasculares*. OMS , EUA.
33. Organización Mundial de la Salud (OMS). (2013). *Plan de acción mundial para la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles 2013-2020*. Proyecto OMS.
34. Organización Mundial de la Salud. (2011). *Informe sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles 2010. Resumen de orientación*. OMS, Servicio de Producción de Documentos de la OMS. Ginebra : Graphi 4 .
35. Organización Panamericana de la Salud. (2005). *Ataque Cardíaco y Accidente Cerebrovascular Prevención*. Publicación Científica y Técnica, Organización Panamericana de la salud, Biblioteca Sede OPS.
36. Rouvière H., e. a. (2005). *Anatomía Humana. Descriptiva, Topográfica y Funcional* (11 ed ed., Vol. II). (G. Víctor, Trad.) Barcelona, España: Elsevier.
37. Rubin R., et al. (2012). *Patología de Rubin. Fundamentos clinicopatológicos en medicina* (Sexta edición ed.). (R. Emanuel, Ed.) Philadelphia, Estados Unidos : Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Williams.
38. Subcomité de ACLS 2012. (2012). *Libro del proveedor de ACLS. Material complementario*. American Heart Association.
39. Tintinalli J., et al. (2013). *Tintinalli Medicina de Urgencias* (Séptima Edición ed.). México D.F., México: Mac Graw Hill- Interamericana.
40. Tortora G., et al. (2013). *Principios de anatomía y fisiología* (13 ed. ed.). México D.F.: Panamericana.
41. Usiña J., e. a. (2012). *Anuario de Estadísticas Vitales: Nacimientos y Defunciones 2012*. Anuario , Instituto Nacional de Estadística y Censos. INEC, Dirección de Estadísticas Sociodemográficas, Quito.
42. Yan A., e. a. (2009). Understanding Physicians' Risk Stratification of Acute Coronary Syndromes. *JAMA Internal Medicine* (2009;169(4):372-378).

43. Zoni C., et al. (2012). Variables pronósticas en el síndrome Coronario Agudo sin elevación del segmento ST y comparación de los scores propuestos por las guías. *Revista de la Federación Argentina de Cardiología* (2012;41(4):277-283).