



Tiempo puerta-reperfusión en síndromes coronarios agudos con elevación del ST

Álvaro Herrera Canseco,* Ana Bertha Mendoza Salomón,† Daniel Velázquez Trinidad§

Resumen

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de mortalidad en los países desarrollados, en Estados Unidos de Norteamérica (EUA) aproximadamente 838 mil egresos se produjeron en el 2005 de pacientes con diagnóstico de infarto agudo al miocardio (IAM), de los cuales entre el 29-47% correspondieron a un síndrome coronario agudo con elevación del ST (SICAEST). Recientemente se ha observado un gran interés en desarrollar estrategias para reducir el tiempo puerta-balón, para de esta forma aumentar el número de pacientes que sean elegibles para terapia de reperfusión. Lo que nos motiva a presentar esta revisión de 50 artículos. Un tratamiento oportuno y rápido incrementa la probabilidad de sobrevida para aquellos pacientes con IAM y elevación del ST, es por esto que contar con infraestructura adecuada y personal hospitalario capacitado puede influir en el pronóstico de estos pacientes al desarrollar e implementar sistemas y procesos que minimicen los intervalos de llegada de los pacientes y su tratamiento.

Palabras clave: Síndrome coronario agudo, enzimas cardíacas, terapia de reperfusión, fibrinólisis, angioplastia de rescate.

Summary

Cardiovascular diseases are the first cause of mortality in developed countries. In the United States of America (EUA) approximately 838,000 patients were discharged in 2005 with the diagnosis of acute myocardial infarction (AMI). Up to 29-47% of these cases showed to have the coronary syndrome (SICA) with elevation of the ST segment (STEMI). Recently there has been a growing interest for the development of strategies to make more effective use of the established window of opportunity for angioplasty in these cases. This motivates us to present this review of 50 articles. Our research showed that a timely and prompt treatment increases the probability of survival for patients with STEMI. That is why having adequate infrastructure and trained hospital staff can influence the prognosis of these patients. This implies the necessity of developing and implementing protocols that minimize the interval between arrival and treatment of patients. Another way of optimizing care can be achieved by increasing the number of patients that are able to receive reperfusion therapy.

Key words: Acute coronary syndrome, cardiac enzymes, reperfusion therapy, fibrinolysis, rescue angioplasty.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de mortalidad en los países desarrollados, en Estados Unidos de Norteamérica (EUA) aproximadamente 838 mil egresos se produjeron en el 2005 de pacientes con diagnóstico de infarto agudo al miocardio (IAM), de los cuales entre el 29-47% correspondieron a un síndrome coronario agudo con elevación del ST (SICAEST).

Aunque la mortalidad a causa de los SICAEST ha disminuido sustancialmente en los últimos años, desde la implementación de la terapia de reperfusión, sin embargo ésta llega a ser aún de 25-30%.¹

Los SICAEST se producen en la mayoría de las ocasiones a causa de la ruptura de una fina capa fibroateroma-

* Sub-Jefe del Servicio de Urgencias del Hospital Ángeles Pedregal.

† Médico pasante de Servicio Social. UNAM-Facultad de Estudios Superiores Iztacala.

§ Jefe del Servicio de Urgencias del Hospital Ángeles Pedregal.

Correspondencia:
Dr. Álvaro Herrera Canseco
Correo electrónico: che_che9@yahoo.com.mx

Aceptado: 16-10-2009

tosa que contiene un núcleo rico en lípidos, provocando trombosis secundaria que conlleva a la oclusión arterial coronaria. Esta oclusión provoca necrosis de la región subendocárdica a la subepicárdica, esta progresión de la necrosis depende fundamentalmente del tiempo y la persistencia de la oclusión.²

Una oportuna y temprana estratificación de riesgo es esencial. Para ello se han diseñado algoritmos y scores de riesgo que son de gran utilidad para el mejor manejo de estos pacientes. Aquellos pacientes que se presentan con síntomas sugerentes de un SCA deben ser evaluados inmediatamente en un Servicio de Urgencias y aquellos que tienen elevación del segmento ST recibir lo antes posible una terapia de reperfusión.^{3,4}

La terapia de reperfusión coronaria se puede lograr a través de la fibrinólisis o la angioplastia percutánea coronaria (APC) sin el antecedente de fibrinólisis, ésta conocida como angioplastia primaria. Así mismo, estas dos modalidades se pueden combinar, dependiendo del tiempo de la APC posterior a la fibrinólisis, la condición del paciente y aun si la APC es realizada rutinariamente o selectivamente posterior a la terapia lítica. Diversos estudios aleatorizados han demostrado la superioridad de la APC sobre la terapia fibrinolítica, siempre y cuando la primera se lleve a cabo en centros especializados, por lo que se considera la terapia de reperfusión de primera línea.⁵

Recientemente se ha observado un gran interés en desarrollar estrategias para reducir el tiempo puerta-balón, para de esta forma aumentar el número de pacientes que sean elegibles para terapia de reperfusión.⁶

Un tratamiento oportuno y rápido incrementa la probabilidad de sobrevivencia para aquellos pacientes con IAM y elevación del ST, es por esto que el personal hospitalario puede influir en el pronóstico de estos pacientes al desarrollar e implementar sistemas y procesos que minimicen los intervalos de llegada de los pacientes y su tratamiento.⁷

Una minoría de hospitales a lo largo del mundo trata a pacientes con IAM y elevación del ST dentro de los parámetros recomendados de menos de 90 minutos después de su llegada.⁸

Un gran obstáculo en cuanto a la angioplastia primaria es la falta de disponibilidad que existe en gran parte de las instituciones hospitalarias que reciben pacientes con enfermedades coronarias, ya sea por falta de infraestructura, personal disponible las 24 horas, ocasionando retraso de la terapia percutánea por ciertos días y demora de angioplastia selectiva en pacientes con isquemia.⁹

FISIOPATOLOGÍA DE LOS SICA

En la mayoría de los casos la causa de los SICAEST son consecuencia de la ruptura de una placa ateromatosa, que

conlleva a la trombosis del vaso y la oclusión del mismo. En algunas ocasiones la fisiopatología obedece a otras etiologías no trombóticas, como lo es el consumo de cocaína, arteritis de grandes y medianos vasos, entre otras, sin embargo éstas son extremadamente raras como único dato de presentación.

Síntomas. El síntoma clásico del SICAEST es el dolor torácico, siendo éste severo, de tipo opresivo y generalmente mostrando irradiación al hombro, brazo o mandíbula; en ocasiones el paciente no refiere dolor torácico, pero puede manifestar lo que llamamos equivalente anginoso, esto siendo más frecuente en pacientes con alteraciones en la sensibilidad, como lo es el paciente con diagnóstico de diabetes mellitus. Igualmente aquellos pacientes añosos o los que se encuentran en el postquirúrgico de una cirugía cardiotorácica pueden presentar síntomas atípicos únicamente, tales como náusea, mareo, síncope, debilidad generalizada, fatiga, síntomas de indigestión, disnea, diaforesis o simplemente alguna molestia epigástrica, es por lo tanto primordial conocer todos los síntomas acompañantes al dolor torácico de las características antes mencionadas.

Signos. El examen físico está más orientado a descartar otras patologías que pueden estar originando síntomas similares o a estratificar al paciente con SICAEST, de acuerdo a este rubro sí hay datos de compromiso del intercambio gaseoso, hemodinámico o ambos.

El electrocardiograma debe de realizarse dentro de los primeros 10 minutos del ingreso a la sala de urgencias del paciente que presente dolor torácico o equivalente, las elevaciones del segmento ST de más de 0.1 mV en dos derivaciones consecutivas es indicativo de SICAEST, la elevación del mismo segmento a 0.2 mV ha demostrado ser más específica y adecuada en el diagnóstico de SICAEST. Las derivaciones derechas deben de obtenerse en todos los pacientes que sufren infarto de la cara inferior, esto con la finalidad de descartar el involucro del ventrículo derecho. Aquellos pacientes que se presenten con bloqueo de rama izquierda, las siguientes características deben de ser consideradas con un SICAEST.¹⁰

- Elevación del segmento ST igual o mayor a 0.1 mV en las derivaciones con QRS positivo.
- Depresión del segmento ST igual o mayor de 0.1 mV en V1 a V3.
- Elevación del segmento ST igual o mayor a 0.5 mV en las derivaciones con QRS negativo.

El ecocardiograma transtorácico permite la confirmación o exclusión del diagnóstico de SICAEST, permitiendo al mismo tiempo evaluar la función del ventrículo derecho e izquierdo y detectar oportunamente complicaciones mecánicas.

Existe una gran gama de padecimientos que deben de ser considerados en los pacientes que ingresan con datos sugestivos de isquemia miocárdica, un examen físico acertado y pruebas de laboratorio y gabinete permiten la diferenciación de los mismos en la mayoría de los casos. Un diagnóstico erróneo en estos pacientes no sólo conlleva el riesgo propio de la enfermedad no diagnosticada, se suma a éste el riesgo de la terapia antiagregante, anticoagulante y fibrinolítica empleada en algunos pacientes. Se enumeran algunos de estos diagnósticos diferenciales en el cuadro I.

ANGIOPLASTIA PRIMARIA EN SICAEST COMPARACIÓN CON TERAPIA FIBRINOLÍTICA

Se han analizado 23 estudios aleatorizados, controlados y prospectivos, en los cuales se han incluido 7,739 pacientes con IAM dentro de las primeras 12 horas de inicio de los síntomas, estos mismos fueron asignados a ACP o terapia con agentes fibrinolíticos. De estos últimos, 8 estudios incluían a la estreptoquinasa como agente fibrinolítico ($n = 1,837$) y 15 estudios con otros agentes específicos ($n = 5,902$).

La APC primaria al compararla con la terapia fibrinolítica, demostró una reducción del 25% en la mortalidad, reducción del 64% en episodios de reinfarto, así como una reducción del 95% en hemorragias cerebrales y 53% de reducción en eventos cerebrales isquémicos.

La razón de momios para la mortalidad de la APC primaria comparada con estreptoquinasa y agentes fibrinolíticos específicos fue de 0.53 (95% CI, 0.37-0.75; $p = 0.0005$) y 0.80 (95% CI, 0.66-0.96; $p = 0.02$ respectivamente. Además el tratamiento con la APC primaria en lugar de la terapia con fibrinolíticos salvó 2 vidas por cada 100 pacientes tratados.⁵

Cuadro I. Diagnósticos diferenciales en SICA.

- Disección aórtica
- Embolismo pulmonar
- Úlcera perforada
- Neumotórax a tensión
- Pericarditis
- Miocarditis
- Hipercaliemia
- Cardiomiopatía hipertrófica
- Reflujo gástrico-oesofágico
- Enfermedad ácido-péptica
- Pleuritis
- Dolor de origen pancreático
- Dolor neuropático
- Síndrome de Boerhaave (ruptura esofágica con mediastinitis)

La APC primaria también ha demostrado salvar más miocardio en riesgo que los agentes fibrinolíticos, resultando por lo tanto en infartos menores.¹¹

Igualmente se ha demostrado que en la APC primaria, comparada con los mismos agentes, la tasa de revascularización quirúrgica no planeada es más baja.¹²

TIEMPO PARA LA TERAPIA DE REPERFUSIÓN A TRAVÉS DE ANGIOPLASTIA PRIMARIA

Aún no se cuenta con estudios suficientes que establezcan un punto óptimo de corte que nos permita determinar el tiempo transcurrido y que evalúen que los beneficios de la terapia de reperfusión por angioplastia sea de mayor beneficio que la terapia fibrinolítica, aunque existen numerosos reportes con distintos tiempos de corte sugeridos.

Se ha demostrado mediante tomografía computarizada de sestamibi de fotón sencillo que el área infartada es proporcional al tiempo transcurrido; cuando el tiempo síntomas-intervención fue < 2 horas la lesión fue de tamaño intermedio, con 2 a 3 horas de retraso lesiones mayores y con intervenciones realizadas más de 3 horas posterior al inicio de síntomas.¹³

Los lineamientos actuales de la AHA recomiendan que la intervención por angioplastia se realiza < 90 min tras ingreso hospitalario, de igual manera la terapia fibrinolítica si se prevé que el tiempo de intervención será mayor.

Se ha sugerido además la ausencia de ventaja de terapia de angioplastia primaria sobre terapia fibrinolítica cuando exista un retraso mayor a 60 minutos para intervención desde la llegada al centro de atención.¹⁴ Boersma et al, determinó con 6,763 pacientes que la mortalidad con tiempo de intervención coronaria con angioplastia de > 79 < 120 minutos a 30 días fue de 9.6% con terapia fibrinolítica, en comparación de 6.6% con angioplastia primaria.¹⁵

En cuanto a estudios comparativos de angioplastia primaria versus fibrinólisis prehospitalaria o intrahospitalaria, aún es marcado el beneficio de la angioplastia primaria sobre la terapia iniciada, previo a la llegada al hospital, según han demostrado en el estudio con 26,205 pacientes el Register of Information and knowledge About Swedish y el Heart Intensive Care Admissions (RIKS-HIA).¹⁶

Otra observación interesante es la relación que guarda la cantidad de angioplastias realizadas por las instituciones con la sobrevida del paciente. El reporte del National Registry of Myocardial Infarction (NRMI) donde participaron más de 27,000 pacientes institucionales, se realizaron más de 3 procedimientos de angioplastia primaria por mes; comparados con aquéllas en las cuales se realiza menos de un procedimiento por mes, se observó una reducción en la mortalidad en 14 y 33% en promedio al comparar ambas instituciones.¹⁷

INTERVENCIÓN TARDÍA EN SICAEST Y ANGIOPLASTIA DE RESCATE

El tiempo transcurrido desde los síntomas a la terapia de reperfusión es vital, ya que reduce el tamaño del infarto y las consecuencias adversas clínicas, incluyendo la mortalidad para aquellos pacientes con IAM con elevación del ST.¹⁸

La bibliografía menciona que todo aquel paciente que ingrese dentro de las primeras 12 horas de inicio de los síntomas, relacionados a IAM, deben de ser tratados con terapia de reperfusión, con un tiempo de puerta-balón de menos de 90 minutos o un puerta-droga de menos de 30 minutos.¹⁹

Un rápido y apropiado tratamiento con terapia de reperfusión, en concordancia con lo estipulado en las diferentes guías, requiere un abordaje óptimo por el personal de urgencias, para clasificar adecuadamente a todos los pacientes elegibles para terapia de reperfusión.

Las guías no establecen con certeza el manejo para aquellos pacientes que ingresan a la sala después de 12 horas de inicio del dolor, sin embargo, es bien establecido que la tasa de miocardio salvado en este tiempo, es menor, y por lo tanto el pronóstico no es tan favorable.

Estudios enfocados a terapia invasiva retrasada con tiempos promedios de intervención de 22.5 horas demostraron mediante imagen SPECT sestambi con tecnecio-99m una menor área de lesión cardiaca, en comparación con la terapia conservadora (media, 8% versus 13% P < 0.001).²⁰

Incluso se han retrasado tiempos de intervención, de 3 a 28 días, como fue en el estudio Occluded Artery Trial (OATS) donde se observó con 2,166 pacientes colocados en grupos aleatorios para intervención mediante angioplastia primaria versus terapia conservadora, demostrando 4 años después la ausencia de diferencia en mortalidad, reinfarto o insuficiencia cardiaca de grado IV. (17.2% versus 15.6%, respectivamente; P = 0.20).²¹

Cuando la estrategia de tratamiento elegida para el paciente con infarto agudo al miocardio es la terapia trombolítica y ésta es fallida, es decir el paciente continúa a las dos horas de iniciada la terapia de fibrinólisis con síntomas que sugieran isquemia y sin datos de reperfusión, como lo son las arritmias de reperfusión, evolución temprana del electrocardiograma hacia ondas de necrosis o normalización del ST, mejoría clínica y estabilidad hemodinámica, al paciente debe de ofrecérse la angioplastia percutánea de rescate (APCR). La terapia de rescate resulta en mejoría de la función regional, ventricular y en menores eventos intrahospitalarios comparada con la angioplastia tardía. El estudio RESCUE mostró que en pacientes con infarto anterior y trombólisis fallida, que la estrategia de APCR disminuye la mortalidad intrahospitalaria.²²

Hay que tener en cuenta que al realizar una intervención percutánea a pacientes expuestos en la mayoría de

las ocasiones a inhibidores de la proteína IIb/IIIa, heparinas de bajo peso molecular y terapia fibrinolítica, las posibilidades de complicaciones vasculares y/o hemorrágicas es alta. Aunado a este riesgo, una terapia APCR fallida tiene una alta morbi-mortalidad.²³

PAPEL DE LOS STENTS METÁLICOS Y STENTS LIBERADORES DE DROGA

Aunque se logran cifras elevadas de flujo en trombólisis en infarto al miocardio (TIMI) grado 3, disección y estrechez luminal posterior a angioplastia, puede resultar en reclusión temprana o tardía, así como estenosis de arteria afectada, situación que se podría prevenir mediante las propiedades mecánicas de andamio de los stents.²⁴

El estudio más grande hasta la fecha, el Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) comparó el uso de stents metálicos con terapia por angioplastia, encontrando resultados similares en el flujo con TIMI grado 3 y recuperación miocárdica a los 7 meses, señalando así la ausencia de superioridad de alguna de las dos intervenciones.²⁵

En cuanto a la comparación hecha entre stents liberadores de medicamentos con stents metálicos, se ha observado que stents liberadores de rapamicina y paclitaxel reducen reestenosis y la necesidad de reintervención, comparados con stents metálicos en enfermedad coronaria estable.²⁶

En uno de los estudios más grandes realizados hasta la fecha, 626 pacientes con SICAEST colocados aleatoriamente en grupos de stent metálica o stent liberador de medicamentos, se observó al seguimiento en 8 meses menor incidencia en reestenosis angiográfica (6.7% versus 17.9%; P < 0.001) con stents liberadores de medicamentos.²⁷

Se habla sobre la incidencia infrecuente de trombosis posterior a la colocación de stents liberadores de medicamentos (DES), pero en la actualidad se ha propuesto que existe realmente una mayor incidencia de oclusión en contraste con lo que se conocía.³ Incluso se ha comparado la incidencia de trombosis en los dos tipos de stents, DES y stents metálicos (BMS), encontrando en 2,919 pacientes con seguimiento hasta de 1 año ninguna predilección por alguno de los dos tipos de stents.²⁹

Los resultados del estudio Sueco SCAAR muestran que se analizaron 47,967 pacientes, en los cuales se implantó un stent coronario y fueron enrolados en el Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR) entre 2003 y 2006 y fueron seguidos entre 1 a 5 años.

En el primer análisis se compararon los resultados entre los pacientes que recibieron stents con drogas (10,294 pacientes) en comparación con stents normales (18,659) y después se ajustaron los resultados según las diferentes características clínicas y las características angiográficas.

El análisis de los resultados se basó en 2,380 muertes y 3,198 infartos de miocardio. No hubo ninguna diferencia general en cuanto a mortalidad o porcentaje de IAM's entre el grupo que recibió stents recubiertos de fármacos y el grupo que recibió los stents normales. RR con stents recubiertos de fármacos 0.96; 95%CI 0.89 a 1.03.

La tasa media de reestenosis durante el primer año fue de 3% pacientes-año con stents recubiertos de fármacos frente a 4.7 con los stents normal. RR 0.43; IC95% 0.36 a 0.52.

Los autores concluyen que en comparación con los stents normales, los stents recubiertos de fármacos se asocian con una incidencia a largo plazo similar en cuanto a muerte o infarto de miocardio y una disminución clínicamente importante en la tasa de reestenosis entre los pacientes de alto riesgo.³⁰

Es claro la necesidad de mayores estudios antes de poder establecer la intervención con stents liberadores de medicamentos como terapia de protocolo, debido a las ya conocidas complicaciones mencionadas como trombosis, sobre todo asociadas a la discontinuación del uso de ticlopidina + clopidogrel.

TERAPIA ADJUNTA: AGENTES ANTIPLAQUETARIOS Y ANTITROMBÓTICOS

Se conoce que la aspirina reduce la mortalidad en SICAEST, por lo cual todo paciente debe recibir 324 mg VO ó 250 mg a 500 mg IV, pero lo que se ignora es la administración dosis-beneficio de la tionopiridina (ticlopidina + clopidogrel) en la intervención de angioplastia primaria. La AHA recomienda dosis de carga de 300 mg en pacientes < 75 años.

El uso de terapia de fibrinólisis previamente a la terapia invasiva temprana ha demostrado ser de mayor eficacia, en comparación con protocolos ya establecidos para el tratamiento del paciente presentando isquemia.³¹

La incidencia de reinfarto, muerte cardiovascular o infarto después de la intervención por angioplastia primaria se redujo de 6.2% a 3.6% con el uso de clopidogrel ($P = 0.008$).³²

Está establecido que el uso de heparina no fraccionada es el tratamiento de elección durante la intervención con angioplastia primaria, pero en los últimos años han surgido nuevos agentes antitrombóticos que ofrecen ventajas sobre la heparina.

El uso de abciximab *versus* heparina no fraccionada resultó en la reducción a lo largo de 30 días de mortalidad y reinfarto y mayor supervivencia de 6 a 12 meses sin aumento significativo en hemorragia intracranial o sangrado importante, aunque sí hubo mayor asociación con trombocitopenia y transfusión sanguínea. Estas complicaciones se han visto reducidas en pacientes con angina es-

table con el uso del inhibidor directo de la trombina bivalirudina.³³

Resultados desfavorables se observaron con la administración del inhibidor selectivo del factor Xa fondaparinux con el aumento de trombosis relacionada con catéter, complicaciones coronarias angiográficas y con un aumento en mortalidad a 30 días o reinfarto, por lo cual no se recomienda como uso único para la anticoagulación durante angioplastia primaria.³⁴

ESTRATEGIAS PARA REDUCIR EL TIEMPO PUERTA-BALÓN EN PACIENTES CON INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO

La mayoría de los hospitales no cumplen esta meta de puerta-balón de 90 minutos, sin embargo se han identificado algunas estrategias que reducen este tiempo de accesibilidad para mejorar los tiempos de puerta balón. En el estudio de Bradley et al, se analizaron diversas estrategias para reducir los tiempos, encontrando que cuatro de ellas eran las que limitaban más este intervalo y claro en aquellos hospitales en que se encontraban las cuatro en curso, los intervalos podían alcanzar hasta una reducción de 15-20 minutos:

- El personal de urgencias activaba el laboratorio de cateterismo sin consultar a un cardiólogo.
- El laboratorio de cateterismo se activa con una sola llamada del personal de urgencias y el propio laboratorio de cateterismo se encarga de localizar al cardiólogo intervencionista y al personal.
- El personal del laboratorio de cateterismo se encuentra dentro de los 20 minutos de su llamado.
- Tener disponible un cardiólogo las 24 horas.
- Hospitales que activan el laboratorio de cateterismo con los resultados de EKG enviados desde la ambulancia sin que el paciente llegue aún a la sala de emergencias.
- Aquellos hospitales que continuamente manejan información a su personal involucrado en una forma de feedback tienen tiempos de respuesta más adecuados.

Aunque algunas de las estrategias se implementan en la mayoría de los hospitales, aún es difícil en nuestro país encontrar servicios de emergencia que transmitan de forma adecuada la información de un EKG, que de ser posible acortaría de forma importante los tiempo de puerta-balón. Así mismo, el punto de tener un cardiólogo disponible las 24 h puede resultar costoso en la mayoría de los hospitales.³⁵

En el estudio Second National Registry of Myocardial Infarction (NRMI-2) analizando 1,472 hospitales el tiempo

promedio de inicio de síntomas a sala de hemodinamia fue de 3.9 horas, correlacionándose un menor tiempo con el sexo masculino, así como el antecedente de infarto previo. Así el tiempo de puerta de urgencias hacia hemodinamia promedio se registró en 116 min. Sólo 8% de estos casos lograron tiempos ideales de 60 min o menos.

La importancia recae en el aumento del índice de mortalidad en un 41 a 62% para tiempos puerta urgencias-hemodinamia mayor de 2 horas.³⁶

BIOMARCADORES DE LESIÓN MIOCÁRDICA

Históricamente los marcadores bioquímicos no sólo han contribuido a un mejor entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos de los síndromes coronarios agudos, sino además han jugado un papel importante en la evaluación de los pacientes en los cuales se sospecha un síndrome coronario agudo.

Troponina cardiaca

El complejo de troponinas está localizado en el músculo estriado junto con la actina y la tropomiosina; tres genes únicos codifican las subunidades de troponina, uno de ellos para su unión con el calcio (TnC), inhibición (TnI) y la unión con la tropomiosina (TnT). La TnI y la TnT tienen diferentes isoformas en el músculo liso y en el estriado, pero con diferentes secuencias de aminoácidos, por otro lado la TnC tiene secuencias de aminoácidos idénticas tanto en el músculo esquelético como en el miocárdico, por lo tanto es menos específica para determinar lesión

en este último. Por lo tanto elevaciones de TnI o troponina T indican algún grado de lesión miocárdica.⁴ Los niveles de troponina se elevan dentro de las primeras 2 a 3 horas del inicio del malestar torácico y pueden permanecer elevadas hasta 10-14 días, por lo que el diagnóstico se podrá realizar en el 80% de los casos dentro de las primeras 2-3 horas, por lo que los otros marcadores, tales como mioglobina, isoformas de CPK y proteínas de unión de ácidos grasos no son utilizados actualmente.⁵ En algunas ocasiones existe elevación de los niveles de troponina sin lesión miocárdica, en el cuadro II enumeramos algunos de los mismos. Actualmente se considera el biomarcador por excelencia para necrosis miocárdica, sin embargo, la misma no detecta alteraciones isquémicas, por lo que en ese caso su uso es limitado, ejemplo de esto pacientes con angina inestable que se encuentran en riesgo elevado de infarto³⁸ (Cuadro II).

Péptido natriurético

La sospecha de que el corazón tiene función endocrina fue descrita hace más de 50 años, al observar que la dilatación atrial producía natriuresis; en 1981 extractos de aurícula fueron inyectados a ratones, encontrando una respuesta de rápida natriuresis y diuresis. El factor activo fue llamado péptido atrial natriurético (PAN), un péptido de 28 aminoácidos. Así mismo, en 1988 se aisló a partir de cerebro porcino un péptido natriurético similar, motivo por el cual éste se llamó péptido cerebral natriurético (PCN), actualmente se sabe que el mayor porcentaje de PCN circulante se produce en el miocardio ventricular, por lo que actual-

Cuadro II. Elevación de los niveles de troponina sin evidencia de cardiopatía isquémica.

- **Trauma.** Contusión cardiaca, cardioversión, biopsia endomiocárdica, cirugía cardiaca, cierres de defectos cardíacos
- **Falla cardiaca.** Aguda y crónica.
- **Enfermedad valvular aórtica.** Cardiomiopatía con hipertrofia ventricular significativa
- **Hipertensión**
- **Hipotensión.** Asociadas generalmente con arritmias
- **Falla renal**
- **Pacientes críticamente enfermos.** Diabetes, falla respiratoria, sangrado gastrointestinal y sepsis
- **Hipotiroidismo**
- **Vasoespasmo coronario**
- **Enfermedades inflamatorias.** Miocarditis, parvovirus B19, enfermedad de Kawasaki, endocarditis infecciosa
- **Embolismo pulmonar**
- **Quemaduras.** Generalmente cuando abarcan más del 30% de la SCT
- **Enfermedades infiltrativas.** Sarcoidosis, hemocromatosis, escleroderma
- **Enfermedad neurológica aguda. Enfermedad cerebrovascular, hemorragia subaracnoidea**

Modificado de: Saenger AK, Jaffe AS. The use of biomarkers for the evaluation and treatment of patients with acute coronary syndromes. Med Clin N Am 2007; 657-681.

mente se conoce como péptido natriurético tipo B (PNB). La liberación del PNB y su síntesis son activadas por la dilatación ventricular en diástole, por lo que su elevación se observa en múltiples situaciones como la disfunción diastólica y sistólica del ventrículo izquierdo, síndromes coronarios agudos, enfermedad valvular cardiaca, falla ventricular derecha aguda y crónica, hipertrofia ventricular derecha debida a hipertensión pulmonar y en pacientes con falla renal entre otras.³⁹ Morrow y colaboradores han establecido como corte de elevación del PNB en 80 ng/dL en los síndromes coronarios agudos, sin embargo este valor requiere de ser validado en diferentes grupos etarios y así mismo se ha documentado que los niveles de PNB son mayores en mujeres y se incrementan con la edad.⁴⁰

Proteína C reactiva

La enfermedad coronaria de tipo ateroesclerótico es actualmente considerada como un proceso inflamatorio. La proteína C reactiva de un reactante de fase aguda que sugiere proceso inflamatorio y daño tisular presentando una vida media de 19 horas. En la enfermedad aterosclerótica coronaria, su elevación responde a la necrosis cardiaca y se cree que está mediada por la vía de las interleukinas. Al obtener niveles de forma temprana, refleja la magnitud del estado inflamatorio existente y puede traducir el desenlace subsecuente en relación a eventos cardiovasculares. En estados altamente inflamatorios, como los síndromes coronarios agudos, se sabe que la elevación de la PCR puede condicionar un factor de riesgo más para la enfermedad cardiovascular, ya que ésta se une a las lipoproteínas de baja densidad, especialmente a las que están oxidadas y modificadas enzimáticamente, por lo que potencialmente pueden contribuir a la patogénesis, progresión y complicación de la placa de ateroma. A mediados de los 90 los inmunoensayos para detectar PCR se modificaron para ser más sensibles y mostraron que los pacientes que presentan incrementos bajos de PCR se encuentran sustancialmente en un riesgo alto para eventos coronarios en un futuro al compararlos con los pacientes normales.⁶ Cabe recalcar que algunos laboratorios utilizan la medición de PCR de alta sensibilidad, ésta se refiere a la misma proteína, lo que cambia es efectivamente, como su nombre lo indica, la medición del sistema de detección que es de alta sensibilidad. Actualmente la Asociación Americana del Corazón (AHA) refiere que concentraciones de menos de 1 mg/dL están asociadas con un bajo riesgo: de 1-3 mg/dL riesgo moderado y más de 3 mg/dL riesgo alto para eventos coronarios futuros.⁴¹

Condiciones fisiológicas como fumar, obesidad, ejercicio, y uso de alcohol se han relacionado con alteraciones en las concentraciones de la PCR.

Creatinin kinasa-fracción MB

La creatinin kinasa (CK) se encuentra en el músculo cardíaco, músculo esquelético y a nivel cerebral, está compuesta por la subunidad M y la B, formando los agregados CK-BB, CK-MB y CK-MM. La CK-MB tiene mayor especificidad para el miocardio, ya que las concentraciones de la misma son altas a nivel del miocito. Sin embargo la CK-MB tiene menos sensibilidad que la troponina, se eleva más lentamente y tiene niveles de corte menos sensibles que la segunda y por supuesto al existir en mayores cantidades en el músculo esquelético pierde sensibilidad en algunos casos. Al evaluar pacientes con dolor torácico un 10% presentará elevación de la CK-Mb con niveles normales de troponina.⁴² Por lo anterior no se recomienda la medición de la CK-MB en pacientes con síndrome coronario agudo, a menos de que no se cuente con la medición de troponinas, con la finalidad de disminuir costos.⁴³

Nuevos marcadores

Como hemos mencionado, los marcadores más utilizados en el diagnóstico y estratificación de los síndromes coronarios requiere de la presencia de necrosis, por lo que se ha iniciado la tarea de búsqueda de marcadores exclusivamente de isquemia.

La mieloperoxidasa (MPO) es una hemoproteína que se expresa abundantemente en los neutrófilos y es secretada durante su activación, la MPO hipotéticamente participa en la iniciación y progresión de las enfermedades cardiovasculares a través de la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL).³⁸

La proteína A plasmática asociada al embarazo (PAPP-A), es una metaloproteinasa que inicialmente fue aislada en mujeres embarazadas; se le ha relacionado no solamente como un regulador del crecimiento al estar íntimamente en contacto con el factor de crecimiento similar a la insulina, por lo que participa activamente en la progresión de la aterosclerosis y en el desarrollo de la reestenosis posterior a las intervenciones coronarias. PAPP-A se mantiene como un nuevo biomarcador prometedor para la estratificación de pacientes con síndrome coronario agudo, sin embargo se requieren de más estudios para la validación del mismo.⁴⁵

El factor de crecimiento placentario pertenece a la familia de factores de crecimiento derivados del endotelio, estimula el crecimiento del músculo liso del endotelio, recluta macrófagos en las lesiones ateromatosas, estimula la acción del factor de necrosis tumoral alfa, estimula la producción de factor tisular y estimula la angiogénesis patológica, todos estos procesos se vinculan activamente con la progresión e inestabilidad de la placa. El estudio

CAPTURE estableció al factor de crecimiento placentario como un nuevo marcador, potente e independiente, del pronóstico de pacientes con SICA.⁴⁶

UTILIDAD DE LOS BIOMARCADORES EN LOS PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Los pacientes que se presentan con un SICA se pueden dividir en dos grandes grupos: alto y bajo riesgo, dependiendo de su presentación y su relación con dichos biomarcadores.

ALTO RIESGO-RIESGO INTERMEDIO

Aquellos que ingresan con un alto riesgo de SICA representan un grupo heterogéneo; incluidos en el mismo, encontramos a los pacientes con SICA con elevación del ST y sin elevación del ST. Los pacientes que se presentan con un SICAEST no requieren el uso de biomarcadores de lesión-necrosis miocárdica. Al presentarse este tipo de casos, la urgencia debe de estar relacionada a la terapia de reperfusión más adecuada, por lo que la espera de resultados de estos biomarcadores es inapropiada e incorrecta. En algunas ocasiones existe duda en el diagnóstico, por lo que el apoyo del nivel o valor de troponina es indicado, sin embargo el hallazgo de SICAEST y troponina elevada es de peor pronóstico, ya que la elevación de este último es sinónimo de necrosis en estos casos y obviamente requiere de tiempo para su elevación, por lo que igualmente nos habla de retardo en la atención, cualquiera que sea la causa. Está bien establecido que la rapidez de la terapia de reperfusión es un factor importante en el pronóstico del paciente con SICA, por lo que el retraso en el tratamiento se relaciona con menores tasas de reperfusión, menos miocardio recuperado, infartos grandes y un peor pronóstico. Independientemente del mecanismo involucrado, aquellos pacientes en los cuales se detecta elevación de la troponina a la hora del tratamiento, define un grupo de pacientes menos aptos para la reperfusión coronaria, más aptos para desarrollar falla cardiaca y shock, por lo tanto con más alta tasa de mortalidad.⁴⁷

La mayoría de los pacientes se presentan en la sala de urgencias sin elevación del ST, aquellos que se presentan con dicha elevación se encuentran en mayor riesgo que los que muestran únicamente inversión de la onda T o un electrocardiograma normal. Los pacientes con cambios en el ST se encuentran en un estado procoagulable. Los pacientes que presentan elevación de la troponina tienen con mayor frecuencia enfermedad trivascular, estenosis asimétricas, actividad procoagulante y pobre flujo medido por TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction)³⁶ (Cuadros III y IV).

BAJO RIESGO

Pacientes en los cuales no hay elevación de las cifras de troponina, se consideran de bajo riesgo, estos mismos no necesariamente cursan con enfermedad coronaria; como mencionamos, la elevación se puede deber a enfermedad cardiaca crónica, falla renal, miocarditis y embolismo pulmonar entre otras.

TIEMPO SÍNTOMAS PUERTA DE URGENCIAS

Se ha establecido una clara relación de mortalidad entre el retardo desde el inicio de los síntomas y el inicio del tratamiento en los pacientes con SICAEST tratados con trombólisis, sin embargo el impacto de este mismo retrato

Cuadro III. TIMI RISK SCORE para AI/NSTEMI.

Historia	Puntos	Rango de eventos (%) a 2 semanas
Edad ≥ 65	1	RISK SCORE
≥ 3 Factores de riesgo	1	0/1
Enf cor conocida (estenosis ≥ 50%)	1	2
ASA en los últimos 7 días	1	3
Presentación		4
Reciente (≥ 24 h) angina severa	1	5
Elevación de enzimas	1	6/7
Desviación del ST ≥ 0.5 mm	1	
RISK SCORE = Total (0-7) puntos		

Se muestra escala de TIMI para evento coronario agudo sin elevación del ST marcando del lado izquierdo factores de riesgo y tiempo de presentación, en la parte derecha observamos el porcentaje de sobrevida de acuerdo al puntaje obtenido.

so en aquellos pacientes tratados con angioplastia no está bien determinado, el estudio de De Luca y cols. analizó una población de 1,791 pacientes con SICAEST tratados con angioplastia primaria de 1994-2001, encontrando que 5.8% de los mismos murieron al año (103 pacientes) y concluyeron que aquellos pacientes con SICAEST trata-

dos con angioplastia primaria, el tiempo síntoma-balón está relacionado con mayor mortalidad. El tiempo puerta balón no está asociada con mayor tasa de mortalidad anual. Y un tiempo de síntoma-balón mayor a 4 horas (240 minutos) debe de ser un factor independiente de riesgo de mortalidad a un año ($p < 0.05$).⁴⁹

Cuadro IV. TIMI RISK SCORE para IM con supradesnivel del ST.

Historia	Puntos	RISK SCORE	Mortalidad a 30 días (%)
Edad > 75	3		
65-74 años de edad	2	0	0.8
DM ó HTA ó angina	1	1	1.6
Exámenes		2	2.2
PAS < 100 mmHg	3	3	4.4
FC 100 lpm	2	4	7.3
Killip II-IV	2	5	12
Peso < 67 kg	1	6	16
Presentación		7	23
Supradesnivel del ST pared anterior o BRI	1	8	27
Tiempo terapia > 4 h	1	> 8	36
RISK SCORE = Total (0-14) puntos			

Se muestra escala de TIMI para evento coronario agudo con elevación del ST marcando del lado izquierdo factores de riesgo y tiempo de presentación, en la parte derecha observamos el porcentaje de sobrevida de acuerdo al puntaje obtenido.

Cuadro V. Se muestran los principales marcadores de daño miocárdico: valores, sensibilidad y especificidad como auxiliares en el diagnóstico para SICA.

Marcador	No. estudios	No. casos	Sensibilidad	Especificidad	Peso molecular (d)	Rango de inicio de elevación (h)	T 1/2 de pico de elevación	Tiempo retorno rango normal
Valor de presentación								
CPK	12	3,195	37 (31-44)	87 (80-91)	33,000			
CPK - MB	19	6,425	42 (36-38)	97 (95-98)	86,000	3-12	24 h	48-72 h
Mioglobina	18	4,172	49 (53-55)	91 (87-94)	17,800	1-4	6-7 h	24 h
Troponina I	4	1,149	39 (10-78)	93 (88-97)	23,500	3-12	24 h	5-10 d
Troponina T	6	1,348	39 (26-53)	93 (90-96)	33,000	3-12	12 h-12 d	5-14 d
CPK- MB - Mioglobina	3	2,283	83 (51-96)	82 (68-90)				
Marcadores seriados								
CPK	12	786	69-99	68-84				
CPK-MB	14	11,625	79 (71-86)	96 (95-98)				
Mioglobina	10	1,277	89 (80-94)	87 (80-92)				
Troponina I	2	1,393	90-100	83-96				
Tropinina T	3	904	93 (85-97)	85 (76-91)				
CPK- MB- Mioglobina	2	291	100	75-91				

Tomado y modificado de referencia 48

Cuadro VI. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento en los pacientes con SICA.

- Diagnóstico inicial
 - Mantener monitoreo de EKG, TA y FC continua
 - Historia clínica dirigida. (Énfasis en criterios de inclusión para terapia fibrinolítica o criterios de exclusión)
 - Iniciar con líneas intravenosas y solicitar laboratorios para análisis hematológicos (BHC, QS, PL, biomarcadores de lesión miocárdica)
 - Obtener EKG (a los 10 min de ingreso del paciente)
 - Solicitar RX de tórax
- Medidas de tratamiento inicial
 - Aspirina, 160-325 mg (tragada o masticable)
 - Nitroglicerina (SL o IV)
 - Oxígeno suplementario (mantener Sat O₂ > a 90%)
 - Analgesia adecuada (Morfina 2-4 mg PRN)
- Medidas específicas
 - Terapia de reperfusión
 - Tiempo puerta-aguja < a 30 min
 - Tiempo puerta-dilatación < a 60 min
 - Terapia conjunta
 - Aspirina
 - Heparina
 - Betabloqueadores
 - IECA
 - Otros

EKG: Electrocardiograma. TA: Tensión arterial, FC: Frecuencia cardiaca. BHC: Biometría hemática completa. QS: Química sanguínea, PL: Perfil de lípidos, IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

Modificado de Ryan TJ, Antman EM, Brooks RH et al. ACC/AHA guidelines for management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). J Am College Cardiol 1999;34:890-911.

CONCLUSIONES

El SICA continúa siendo un reto. Está bien establecida la estrategia en pacientes de bajo y alto riesgo, pero hay que realizar una valoración minuciosa para identificar y seleccionar a los pacientes de riesgo intermedio que se van a beneficiar de una conducta conservadora o agresiva.

El tratamiento óptimo del SICAEST debe estar basado en la implementación de un servicio médico de urgencias que supervise una red de atención médica entre hospitales con distintos niveles de tecnología, conectada por un servicio eficiente de ambulancias terrestres o aéreas, así como personal capacitado para la atención en cualquier momento del día.⁵⁰

Las principales características de dicha red de atención médica son: una definición clara de las áreas ecográficas de actuación, protocolos compartidos basados en la estratificación del riesgo y un servicio de transporte con ambulancias dotadas de personal y equipos adecuados. Los aspectos logísticos de esta red de atención médica, un buen servicio regional de atención médica, basado en

el diagnóstico prehospitalario y en la activación y transporte al centro médico apropiado, es la clave para el éxito del tratamiento y mejora significativamente los resultados terapéuticos.

REFERENCIAS

1. Rosamond W, Flegal K, Furie K et al. Heart Disease and stroke statistics: 2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008; 117: e25-e146.
2. Virmani R, Burke AP, Farb A. Plaque Rupture and Plaque erosion. *Thromb Haemost* 1999; 82(Suppl 1):1-3.
3. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation* 2000; 102 (17): 2031-2037.
4. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284: 835-42.
5. Gregg W, Stone MD. Angioplasty strategies in ST-Segment-elevation myocardial infarction. Part I primary percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2008; 118: 538-551.

6. Ting HH, Bradley EH, Wang Y et al. Delay in presentation and reperfusion therapy in ST-Elevation myocardial infarction. *The American Journal of Medicine* 2008; 121: 316-323.
7. Bradley EH, Herrin J, Wang Y et al. Strategies for reduction the door-to-balloon time in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355: 2308-2320.
8. McNamara RL, Herrin J, Bradley EH et al. Hospital improvement in time to reperfusion in patients with acute myocardial infarction 1999-2002. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 45-51.
9. Stone GW. Angioplasty strategies in ST- Segment-elevation myocardial infarction: Part II intervention after fibrinolytic therapy, integrated treatment recommendations, and future directions. *Circulation* 2008; 118: 552-566.
10. Sgarbossa EB, Pinsky SL, Barbagelata A et al. Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in presence of left bundle branch block. *N Engl J Med* 1996; 334: 481-487.
11. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after placement of coronary stents. *N Engl J Med* 1996; 334: 1084-1089.
12. Stone GW, Grines CL. Primary angioplasty in acute myocardial infarction: comparative analysis with thrombolytic therapy. *Interventional Cardiovascular Medicine: Principles and Practice*. 2nd ed. Philadelphia. Pa: Churchill Livingston; 2001: 227-300.
13. Stone GW, Dixon SR. Predictors of infarct size after primary coronary angioplasty in acute myocardial infarction from pooled analysis from four contemporary trials. *Am J Cardiol*. 2007; 100: 1370-1375.
14. Nallamothu BR, Antman EM. Primary percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: does the choice of fibrinolytic agent impact on the importance of time-to-treatment? *Am J Cardiol* 2004; 94: 772-774.
15. Boersma E, for the primary coronary angioplasty vs thrombolysis group. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J* 2006; 27: 779-788.
16. Stenstrand U, Lindback J, Wallentin L, for the RIKS-HIA registry. Long term outcome of primary percutaneous coronary intervention vs prehospital and in-hospital thrombolysis for patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA* 2006; 296: 1749-1756.
17. Jollis JG, Peterson ED, Delon ER et al. The relation between the volume od coronary angioplasty procedures at hospitals treating Medicare beneficiaries and short term mortality. *N Engl J Med* 1994; 331: 1625-1629.
18. Fibrinolytic therapy trialist (FTT), Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1,000 patients. *Lancet* 1994; 334: 311-322.
19. Newby LK, Rutsch WR, Calif RM et al. Time from symptom onset to treatment and outcomes after thrombolytic therapy: GUSTO-I investigators. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1646-1655.
20. Schomig A, Mehili J. A mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 2865-2872.
21. Hochman JS, Lamas GA. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355: 2395-2407.
22. Ellis SG, Da Silva ER, Spaulding CM et al. Review of immediate angioplasty after fibrinolytic therapy for AMI. Insights from the RESCUE 111, and other contemporary clinical experiences. *AM Heart J* 2000; 139: 1046-1053.
23. Hamdan NMD. Angioplastia primaria (ACTP) y angioplastia de rescate (ATCR). *Medicrit* 2004; 1(4): 141-145.
24. Stone GW, Grines CL. Implications of recurrent ischemia after reperfusion therapy in acute myocardial infarction: a comparison of thrombolytic therapy and primary coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1955; 26: 66-72.
25. Stone GW, Moses JW. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-elutin coronary stents. *N Engl J Med* 2007; 356: 990-1008.
26. Pasceri V, Patti G. Meta-analysis of clinical trials on use of drug-eluting stents door treatment of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2007; 153: 749-754.
27. Tierala L. HAAMU-STENT trial. Presented at transcather cardiovascular therapeutics meeting (TCT 2006): 2006; Washington, DC. Available at: www.cardiosource.com.
28. Applegate RJ. Incidence of coronary stent thrombosis based on academic research consortium definitions. *Am J Cardiol* 2008; 102(6): 683-688.
29. Yan BP. Rates of stent thrombosis in bare-metal versus drug-eluting stents: from a large Australian multicenter registry. *Am J Cardiol* 2008; 101(12): 1716-1722.
30. Stefan KJ, Ulf Stenstrand et al. Long-term safety and efficacy of drug-eluting versus bare-metal stents in sweden. *NEJM* 2009; 360: 1933-1945.
31. Wijeyesundara HC. An early invasive strategy versus ischemia-guided management after fibrinolytic therapy for ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of contemporary randomized controlled trials. *Am Heart J* 2008; 156(3): 564-572, 572.e1-2.
32. Sabatine MS, Cannon CP. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA* 2005; 294: 1224-1232.
33. De Luca G, Suryapranata H. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute St-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005; 293: 1759-1765.
34. Lincoff AM, Bittle JA. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2003; 289: 853-863.
35. Cannon CP, Gibson MC et al. Relationship of symptom-onset -to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction. *JAMA* 2000; 283(22): 2941-2947.
36. Jeffe A. Elevations in cardiac troponin measurements: false false-positives: the real truth. *Cardiovasc Toxicol* 2001; 1: 87-92.
37. Eggers K, Oldgren J, Nordenskjold A et al. Diagnostic value of serial measurement of cardiac markers in patients with chest pain: limited value of adding myoglobin to troponin I for exclusion of myocardial infarction. *Am Heart J* 2004; 148: 574-581.
38. Hamm GC, Goldman BU, Heeschen C et al. emergency room triage of patients with chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 1997; 337: 1648-1653.
39. Iwanga Y, Nishi I, Furuichi S et al. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 742-748.
40. Morrow D, De Lemos J, Blazing M et al. Prognostic value of serial B-type natriuretic peptide testing during follow-up of patients with unstable coronary artery disease. *JAMA* 2005; 294: 2866-2871.
41. Hansson G, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edge sword. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 508-519.
42. Myers G, Rifai N, Tracy R et al. CDC/AHA workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: report from the laboratory science discussion group. *Circulation* 2004; 110: 545-549.
43. Lin JC, Apple FS, Murakami MM et al. Rates of positive cardiac troponin I and creatine kinase MB mass among patients hospitali-

- zed for suspected acute coronary syndromes. *Clin Chem* 2004; 50: 333-338.
44. Saenger AK, Jaffe AS. The use of biomarkers for the evaluation and treatment of patients with acute coronary syndromes. *Med Clin N Am* 2007; 91: 657-681.
45. Lund J, Qin Q, Ilva T et al. Circulating pregnancy-associated plasma protein A predicts outcome in patients with acute coronary syndrome but no troponin I elevation. *Circulation* 2003; 108: 1924-1926.
46. Lenderink T, Heeschens C, Fichtlscherer S et al. Elevated placental growth factor levels are associated with adverse outcome at four years follow-up in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 307-311.
47. Ohman E, Armstrong P, Christenson R et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO II Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1333-1341.
48. Barba EJR. Síndrome coronario agudo: Marcadores de lesión miocárdica. *Rev Mex Patol Clin* 2007; 54(3): 116-135.
49. De Luca G, Suryapranata H, Zijlstra F et al. Symptom-onset-to-balloon time and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *JACC* 2003; 42(2): 991-997.
50. Bueno H, Badaji A et al. Manejo del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST en España. Estudio DESCARTES (Descripción del estado de los síndromes coronarios agudos en un registro temporal español).