

TESIS DOCTORAL

EFFECTIVIDAD EN EL USO SIMULTÁNEO DE VARIOS MARCADORES BIOQUÍMICOS, PARA EL DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME CORONARIO AGUDO SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST ASOCIADO A OTRAS PATOLOGÍAS.

Tesis de Doctorado en Ciencias de la Salud.

Magister Agustín Néstor Joison

Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba.

Córdoba, Argentina

2017

Comisión de tesis:

Director: Dr. Gustavo Baiardi.

Comisión asesora:

Prof. Dr. Gregorio Kevorkof.

Prof. Dra. Patricia Paglini.

(RD: N° 1184)

Certifico que el presente trabajo de tesis del Magister Agustín Néstor Joison fue
realizado en Universidad Católica de Córdoba Clínica Universitaria Reina Fabiola e
Instituto de Investigaciones Biológicas y Tecnológicas-CONICET-UNC

Director: Dr. Gustavo Baiardi

DEDICATORIA

A la memoria de mi padre, a mi madre quienes no sólo me indicaron el camino como persona, sino que supieron aconsejarme y orientarme para alcanzar una meta y que gracias a ellos me he convertido en la persona que soy, con mis valores, mis principios, mi perseverancia y mi empeño, a mi esposa Viviana e hijos Mariano y Matías quienes entendieron mi objetivo académico con apoyo total e incondicional.

A todos ellos,

Muchas gracias de todo corazón.

REFLEXIÓN

La altura, es testigo muda de cuan constante son los escaladores de un cerro, al que muchos intentan escalar. Algunos, no van más allá del intento, y se retiran al imaginar lo escabroso del trayecto que habrán de subir, a esos les denominan personas poco perseverantes. Otros avanzan hasta ciertos niveles, pero los tropiezos se imponen ante ellos, y por consiguiente, cancelan el escalamiento y se bajan, estos son considerados como frustrados. Y sólo aquel, que venciendo todos los obstáculos, logra poner sus pies en la cima, y habiendo alcanzado su meta, se le puede llamar vencedor de los sueños.

Oaks. Londres 27/ 02/ 1951

AGRADECIMIENTOS

A aquellos docentes que dictaron los cursos de posgrado en la escuela de graduados de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Córdoba que fortalecieron mis conocimientos y sustento académico. A mis compañeros del doctorado que me ayudaron durante el cursado del mismo. A las secretarias del posgrado y empleados que siempre tuvieron un trato amable y resolviendo aquellas dificultades técnicas y administrativas. A todo el personal médico de la unidad coronaria de la clínica Reina Fabiola, especialmente a los residentes, Alicia y al Dr. Barcudi quién apoyó y aportó sus conocimientos y experiencia cardiológica para la realización del estudio. En forma particular a mi director de tesis Dr. Gustavo Baiardi que con su sencillez y sabiduría supo guiarme en todos estos años.

"LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS NO SE HACE SOLIDARIA CON LAS
OPINIONES DE ESTA TESIS".

(Artículo 43 del reglamento de la carrera de Doctorado en Ciencias de la Salud)

INDICE

| | | |
|-------|---|----|
| 1 | RESUMEN..... | 16 |
| 2 | SUMMARY | 19 |
| 3 | INTRODUCCIÓN..... | 22 |
| 3.1 | Problema a investigar..... | 22 |
| 3.2 | Área de interés..... | 22 |
| 3.3 | Justificación..... | 24 |
| 3.4 | MARCO TEÓRICO | 25 |
| 3.4.1 | Enfermedad arterial coronaria | 25 |
| 3.4.2 | Diabetes mellitus tipo II..... | 27 |
| 3.4.3 | Hipertensión arterial | 28 |
| 3.4.4 | Tabaquismo | 29 |
| 3.4.5 | Obesidad..... | 29 |
| 3.4.6 | Biomarcadores cardíacos | 30 |
| 4 | OBJETIVOS E HIPÓTESIS DE TRABAJO..... | 33 |
| 4.1 | Objetivo general: | 33 |
| 4.2 | Objetivos específicos:..... | 33 |
| 4.3 | Hipótesis..... | 33 |
| 5 | METODOLOGÍA..... | 34 |
| 5.1 | Diseño | 34 |
| 5.1.1 | Ámbito del estudio..... | 34 |
| 5.1.2 | Muestra. | 34 |
| 5.1.3 | Material y métodos. | 34 |
| 5.1.4 | Instrumento de recolección | 35 |
| 5.1.5 | Criterios de inclusión. | 35 |
| 5.1.6 | Criterios de exclusión. | 35 |
| 5.1.7 | Variables..... | 35 |
| 5.1.8 | Análisis estadístico..... | 36 |
| 6 | RESULTADOS | 37 |
| 6.1 | Análisis exploratorio..... | 37 |
| 6.1.1 | Componentes principales. | 37 |
| 6.1.2 | Características clínicas y epidemiológicas del SCASEST..... | 37 |

| | | |
|-------|--|----|
| 6.1.3 | Patologías asociadas. | 38 |
| 6.1.4 | Correlación entre los niveles de los marcadores cardíacos en pacientes con todas las patologías. | 39 |
| 6.1.5 | Correlación de los niveles de los marcadores cardíacos y edad, IMC, TDC y OC. | 39 |
| 6.1.6 | Cinética de los marcadores cardíacos en pacientes de ambos sexos. | 40 |
| 6.1.7 | Valores plasmáticos de los marcadores cardíacos en pacientes con todas las patologías. | 41 |
| 6.1.8 | Valores plasmáticos y sensibilidad de los marcadores cardíacos respecto al grado de estenosis coronaria en pacientes con todas las patologías. | 42 |
| 7 | Estudio de las patologías asociadas. | 46 |
| 7.1 | DIABETES MELLITUS TIPO II. | 46 |
| 7.1.1 | Correlación entre los marcadores cardíacos en pacientes diabéticos. | 46 |
| 7.1.2 | Correlación de los marcadores cardíacos con la edad, IMC, TDC y OC en pacientes diabéticos. | 46 |
| 7.1.3 | Cinética de los marcadores cardíacos en pacientes diabéticos de ambos sexos. | 47 |
| 7.1.4 | Valores plasmáticos y sensibilidad de los marcadores cardíacos en pacientes diabéticos. | 47 |
| 7.1.5 | Valores plasmáticos y sensibilidad de los marcadores cardíacos respecto al grado de estenosis coronaria en pacientes diabéticos. | 49 |
| 7.1.6 | Efecto de los diferentes tratamientos farmacológicos sobre los niveles plasmáticos y la sensibilidad de los marcadores cardíacos en pacientes diabéticos. | 52 |
| 7.2 | HIPERTENSIÓN ARTERIAL. | 55 |
| 7.2.1 | Correlación entre los marcadores cardíacos en pacientes hipertensos. | 55 |
| 7.2.2 | Correlación entre los marcadores cardíacos y edad, IMC, TDC, PAS y OC en pacientes hipertensos. | 55 |
| 7.2.3 | Cinética de los marcadores cardíacos en pacientes hipertensos de ambos sexos. | 56 |
| 7.2.4 | Valores plasmáticos y sensibilidad de los marcadores cardíacos en pacientes hipertensos. | 56 |
| 7.2.5 | Valores plasmáticos y sensibilidad de los marcadores cardíacos respecto al grado de estenosis coronaria en pacientes hipertensos. | 58 |

| | | |
|-------|---|----|
| 7.2.6 | Presión arterial sistólica en pacientes hipertensos tratados con IECA y BB. | 61 |
| 7.2.7 | Efecto de los diferentes tratamientos farmacológicos sobre los niveles plasmáticos y la sensibilidad de los marcadores cardíacos de pacientes hipertensos. | 61 |
| 7.3 | Otras patologías asociadas. | 64 |
| 7.3.1 | Correlación entre los marcadores cardíacos en pacientes con otras patologías. | 64 |
| 7.3.2 | Correlación entre los marcadores cardíacos y edad, IMC, TDC y OC en pacientes con otras patologías. | 64 |
| 7.3.3 | Cinética de los marcadores cardíacos en pacientes con otras patologías de ambos sexos. | 65 |
| 7.3.4 | Valores plasmáticos de los marcadores y sensibilidad cardíacos en pacientes con otras patologías. | 66 |
| 7.3.5 | Valores plasmáticos y sensibilidad de los marcadores cardíacos respecto al grado de estenosis coronaria en pacientes con otras patologías asociadas. | 68 |
| 8 | DISCUSIÓN. | 71 |
| 8.1 | Distribución muestra estudiada. | 71 |
| 8.2 | Características clínicas y epidemiológicas del SCASEST. | 71 |
| 8.3 | Marcadores cardíacos y todas las patologías asociadas. | 74 |
| 8.3.1 | Correlación entre los marcadores cardíacos en pacientes con todas las patologías. | 74 |
| 8.3.2 | Correlación entre los marcadores cardíacos y edad, IMC, TDC y OC en pacientes con todas las patologías. | 75 |
| 8.3.3 | Cinética de los marcadores cardíacos en pacientes con todas las patologías de ambos sexos. | 77 |
| 8.3.4 | Valores plasmáticos de los marcadores cardíacos en pacientes con todas las patologías. | 77 |
| 8.3.5 | Valores plasmáticos y sensibilidad de los marcadores cardíacos respecto al grado de estenosis coronaria en pacientes en todas las patologías asociadas. | 78 |
| 8.4 | Marcadores cardíacos y DM II. | 82 |
| 8.4.1 | Correlación entre los marcadores cardíacos en pacientes diabéticos. | 82 |
| 8.4.2 | Correlación entre los marcadores cardíacos y edad, IMC, TDC, OC en pacientes diabéticos. | 82 |
| 8.4.3 | Cinética de los marcadores cardíacos en pacientes diabéticos de ambos sexos. | 84 |

| | | |
|-------|---|-----|
| 8.4.4 | Valores plasmáticos y sensibilidad de los marcadores cardíacos en pacientes diabéticos..... | 85 |
| 8.4.5 | Valores plasmáticos y sensibilidad de los marcadores cardíacos respecto al grado de estenosis coronaria en pacientes diabéticos. | 87 |
| 8.4.6 | Efecto de los diferentes tratamientos farmacológicos sobre los niveles plasmáticos y la sensibilidad de los marcadores cardíacos en pacientes diabéticos. | 88 |
| 8.5 | Marcadores cardíacos e HTA. | 90 |
| 8.5.1 | Correlación entre los marcadores cardíacos en pacientes hipertensos..... | 90 |
| 8.5.2 | Correlación entre los marcadores cardíacos y edad, IMC, TDC, PAS y OC en pacientes hipertensos. | 91 |
| 8.5.3 | Cinética de los marcadores cardíacos en pacientes hipertensos de ambos sexos. | 92 |
| 8.5.4 | Valores plasmáticos y sensibilidad de los marcadores cardíacos en pacientes hipertensos..... | 92 |
| 8.5.5 | Valores plasmáticos y sensibilidad de los marcadores cardíacos respecto al grado de estenosis coronaria en pacientes hipertensos..... | 94 |
| 8.5.6 | Efecto de los diferentes tratamientos farmacológicos sobre los niveles plasmáticos y la sensibilidad de los marcadores cardíacos de pacientes hipertensos. | 95 |
| 8.6 | Marcadores cardíacos y otras Patologías asociadas. | 97 |
| 8.6.1 | Correlación entre los marcadores cardíacos en pacientes con otras patologías..... | 97 |
| 8.6.2 | Correlación entre los marcadores cardíacos y edad, IMC, TDC, OC en pacientes con otras patologías. | 97 |
| 8.6.3 | Cinética de los marcadores cardíacos en pacientes con otras patologías de ambos sexos. | 98 |
| 8.6.4 | Valores plasmáticos de los marcadores cardíacos en en pacientes con otras patologías..... | 99 |
| 8.6.5 | Valores plasmáticos y sensibilidad de los marcadores cardíacos respecto al grado de estenosis coronaria en pacientes con otras patologías asociadas..... | 100 |
| 9 | CONCLUSIONES..... | 103 |
| 10 | BIBLIOGRAFÍA..... | 105 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|--|----|
| Tabla 1. Estadísticos descriptivos de las características clínicas de los pacientes con SCASEST..... | 37 |
| Tabla 2: Correlación entre los valores plasmáticos de actividad de CK-T, CK- MB, y los niveles de cTnI en pacientes con todas las patologías asociadas. | 39 |
| Tabla 3. Correlación entre valores plasmáticos de CK-T, CK-MB, cTnI y edad, IMC, TDC, OC en pacientes con todas las patologías asociadas..... | 40 |
| Tabla 4. <i>Odds Ratio</i> de los valores plasmáticos de CK-T, CK-MB y cTnI con respecto a la severidad de la estenosis coronaria..... | 44 |
| Tabla 5. Porcentaje de pacientes con valores plasmáticos altos de CK-T, CK-MB y cTnI con respecto a la severidad de la estenosis coronaria. | 45 |
| Tabla 6. Correlación entre los valores plasmáticos de actividad de CK-T, CK- MB y los niveles de cTnI en pacientes con DM II. | 46 |
| Tabla 7. Correlación entre valores plasmáticos de CK-T, CK- MB, cTnI y edad, IMC, TDC, OC en pacientes con DM II..... | 47 |
| Tabla 8. Porcentaje de pacientes que tuvieron valores plasmáticos altos de CK-T, CK -MB, cTnI en los grupos control y en pacientes con DM II. | 49 |
| Tabla 9: <i>Odds Ratio</i> de los valores plasmáticos altos/normales de CK-T, CK-MB y cTnI con respecto a la severidad de la estenosis coronaria en pacientes con diabetes mellitus tipo II. | 51 |
| Tabla 10. Porcentaje de pacientes que tuvieron valores plasmáticos altos de CK-T, CK-MB y cTnI respecto a la severidad de la estenosis coronaria en pacientes con diabetes mellitus tipo II..... | 52 |
| Tabla 11. Porcentaje de pacientes que tuvieron valores plasmáticos altos de CK-T, CK- MB, cTnI en los grupos control y diabéticos tratados con Met (metformina) y Glib (glibenclamida más glicípide). | 54 |
| Tabla 12: Correlación entre los valores plasmáticos de actividad de CK-T, CK- MB, y niveles de cTnI en pacientes hipertensos. | 55 |
| Tabla 13. Correlación entre CK-T, CK-MB, cTnI y edad, IMC, TDC, PAS y OC en pacientes hipertensos. | 56 |
| Tabla 14. Porcentaje de pacientes que tienen valores plasmáticos altos de CK-T, CK- MB, cTnI en los grupos control e HTA. | 58 |
| Tabla 15: <i>Odds Ratio</i> de los valores plasmáticos altos/normales de CK-T, CK-MB y cTnI respecto a la severidad de la estenosis en pacientes hipertensos. | 60 |

| | |
|---|----|
| Tabla 16. Porcentaje de pacientes hipertensos que poseían valores plasmáticos altos de CK-T, CK-MB y cTnI con respecto a la severidad de la estenosis arterial. | 60 |
| Tabla 17. Presión arterial sistólica (PAS) y porcentaje de pacientes que tienen valores mayores a 128 mmHg en el grupo control y en pacientes hipertensos tratados con IECA y BB. | 61 |
| Tabla 18. Porcentaje de pacientes que tuvieron valores plasmáticos altos de CK-T, CK- MB y cTnI en los grupos control e hipertensos tratados con IECA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) y BB (beta bloqueantes). | 63 |
| Tabla 19: Correlación entre valores plasmáticos de la actividad CK-T, CK- MB, y niveles de cTnI en pacientes con otras patologías. | 64 |
| Tabla 20. Correlación entre los valores plasmáticos de actividad de CK-T, CK-MB, niveles de cTnI y edad, IMC, TDC y OC en pacientes con otras patologías. | 65 |
| Tabla 21: <i>Odds Ratio</i> de los valores plasmáticos altos/normales de CK-T, CK-MB y niveles de cTnI respecto a la severidad de la estenosis coronaria en pacientes con otras patologías. | 69 |
| Tabla 22. Porcentaje de pacientes con otras patologías que tuvieron valores plasmáticos altos de CK-T, CK-MB y cTnI respecto a la severidad de la estenosis coronaria. | 70 |
| Tabla 23. Porcentaje de pacientes que tienen valores plasmáticos altos de CK-T, CK - MB, cTnI en los grupos control y otras patologías asociadas. | 70 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura. 1. Distribución porcentual de las patologías asociadas al SCASEST..... | 37 |
| Figura 2. Cinética de los marcadores cardíacos en pacientes con todas las patologías de ambos sexos..... | 40 |
| Figura 3. Valores plasmáticos de los marcadores cardíacos en pacientes con todas las patologías..... | 41 |
| Figura 4. Valores plasmáticos y sensibilidad de los marcadores cardíacos dependientes del grado de estenosis en pacientes con todas las patologías..... | 43 |
| Figura 5. Valores plasmáticos y sensibilidad de los marcadores cardíacos en pacientes diabéticos..... | 48 |
| Figura 6. Valores plasmáticos y sensibilidad de los marcadores cardíacos dependientes del grado de estenosis en pacientes diabéticos..... | 50 |
| Figura 7. Efecto de los diferentes tratamientos farmacológicos sobre los niveles plasmáticos y la sensibilidad de los marcadores cardíacos en pacientes diabéticos..... | 53 |
| Figura 8. Valores plasmáticos y sensibilidad de los marcadores cardíacos en pacientes hipertensos..... | 57 |
| Figura 9. Valores plasmáticos y sensibilidad de los marcadores cardíacos respecto al grado de estenosis coronaria en pacientes hipertensos..... | 59 |
| Figura 10. Efecto de los diferentes tratamientos farmacológicos sobre los niveles plasmáticos y la sensibilidad de los marcadores cardíacos de pacientes hipertensos..... | 62 |
| Figura 11. Cinética de los marcadores cardíacos en pacientes con otras patologías de ambos sexos..... | 66 |
| Figura 12. Valores plasmáticos de los marcadores y sensibilidad cardíacos en pacientes con otras patologías..... | 67 |
| Figura 13. Valores plasmáticos y sensibilidad de los marcadores cardíacos respecto al grado de estenosis coronaria en pacientes con otras patologías asociadas..... | 68 |

ANEXO I

| | |
|--|-----|
| Publicaciones de artículos originales..... | 117 |
|--|-----|

Abreviaturas

ACV: Accidente cerebro-vascular
ADP: Adenosina difosfato.
ANOVA: Análisis de varianza.
ATP: Adenosina trifosfato.
BB: Beta bloqueantes.
CA: Cáncer.
CK-B: Creatina quinasa de cerebro
CK-M: Creatina quinasa de músculo.
CK-MB: Creatina quinasa de músculo y cerebro
CK-T: Creatina quinasa Total.
cTn: Troponina cardíaca.
cTnI: Inhibidor de troponina cardíaca.
cTnT: Troponina cardíaca unida a tropomiosina.
DLP: Dislipemia
DM II: Diabetes mellitus tipo II.
EAC: Enfermedad arterial coronaria.
EC: Enfermedad cardiovascular.
ECG: Electrocardiograma
FC: Frecuencia cardíaca.
HbA1c: Hemoglobina glicosilada.
HIF: Factor inducible de hipoxia.
Hs: Horas
HTA: Hipertensión arterial.
IAM: Infarto agudo de miocardio
ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva
IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina.
IMC: Índice de masa corporal.
IRC: Insuficiencia renal crónica.
LDL: Lipoproteína de baja densidad.
NADPH: Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido.
NOS: Óxido nítrico sintetasa.
NSTEMI: Infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST.
OR: Razón de probabilidades (*Odds ratio*)

PA: Presión arterial.
PAD: Presión arterial diastólica.
PAS: Presión arterial sistólica
SCA: Síndrome coronario agudo
SCACEST: Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.
SCASEST: Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.
SD: Desviación standard.
SEM: Error standard de la media.
TDC: Tiempo dolor consulta.
Tm: Tropomiosina.
Tn: Troponinas.
TnC: Troponina unida al calcio.
TnI: Troponina inhibitoria.
TnT: Troponina unida a tropomiosina.
VEGF: Factor de crecimiento del endotelio vascular

1.RESUMEN

Introducción

El síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST es una cardiopatía isquémica provocada por leves, moderados y severos grados de estenosis coronaria cuyo diagnóstico presenta dificultades al interpretar algunos marcadores cardíacos ya que la sensibilidad y especificidad de los mismos pueden modificarse cuando están asociados a otras patologías prevalentes, generando cierta incertidumbre respecto a la terapéutica a seguir.

Objetivo

El objetivo de esta tesis doctoral es analizar la sensibilidad y especificidad en la determinación de los niveles séricos de un conjunto de marcadores bioquímicos, su correlación con los porcentajes de obstrucción y tratamientos farmacológicos en el diagnóstico del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST en pacientes que presentan patologías asociadas.

Material y métodos

Se realizó un estudio exploratorio, transversal y descriptivo en pacientes con diagnóstico presuntivo de síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST ingresados a la unidad coronaria de la Clínica Reina Fabiola de la ciudad de Córdoba, Argentina desde el año 2013 al 2016. La muestra de pacientes se dividió en un grupo control sin patologías asociadas (n = 14) y otros con patologías asociadas (n = 211). Los biomarcadores utilizados fueron creatina quinasa total, isoenzima creatina quinasa-MB y troponina I cardíaca. Para el procesamiento y análisis estadístico de los datos se utilizaron análisis de varianza (ANOVA I y II vías) con pos test de Sidak y Fisher, Chi cuadrado, regresión logística y correlación múltiple. Los fármacos estudiados como parte de los tratamientos fueron metformina, glibenclamida + glizipide, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y beta bloqueantes para los pacientes diabéticos e hipertensos respectivamente

Resultados.

De los 225 pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo sin elevación

del segmento ST el 6.22 % corresponde al grupo control, 22.2 % a diabetes mellitus tipo II, 10.2 % a hipertensión arterial y el 61.3 % a otras patologías.

De las muestras analizadas se encontraron diferencias significativas todas las patologías analizadas la actividad plasmática de isoenzima creatina quinasa-MB fue más baja en la diabetes e hipertensión respecto al grupo control. Creatina quinasa total, creatina quinasa-MB y troponina I cardíaca presentaron valores plasmáticos más altos cuando la estenosis coronaria fue moderada respecto a normal-leve.

Se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes diabéticos e hipertensos con valores altos/ normales de creatina quinasa total, isoenzima creatina quinasa-MB y troponina I cardíaca cuando la estenosis coronaria fue moderada y severa respecto normal-leve. Se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes con valores altos/normales de creatina quinasa total, isoenzima creatina quinasa-MB y troponina I cardíaca cuando la estenosis coronaria fue severa y moderada respecto a normal-leve.

En el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST asociado a diabetes mellitus tipo II la isoenzima creatina quinasa-MB y troponina I cardíaca mostraron valores plasmáticos más bajos relacionados a la enfermedad y tratamiento respecto al grupo control. Creatina quinasa total, isoenzima creatina quinasa-MB y troponina I cardíaca mostraron diferencias significativas cuando la estenosis fue severa y moderada respecto a normal-leve.

La isoenzima creatina quinasa-MB mostró valores plasmáticos más bajos relacionado al tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina respecto al grupo control. Creatina quinasa total mostró diferencias significativas cuando la estenosis coronaria fue severa y moderada respecto a normal-leve. El porcentaje de pacientes con valores plasmáticos altos/normales de troponina I cardíaca fue más bajo en los pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina respecto al grupo control.

Se encontraron diferencias significativas en el sexo femenino y la actividad plasmática de los marcadores. La isoenzima creatina quinasa-MB mostró una actividad plasmática más baja relacionado a otras patologías asociadas respecto al grupo control. Se encontró correlación positiva entre los marcadores cardíacos en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST asociado a todas las patologías.

Conclusiones

Al analizar en primer lugar el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST asociado a todas las patologías se encontró una menor actividad plasmática de la isoenzima creatina quinasa-MB y troponina I cardíaca respecto al grupo control. Al respecto al estudiar la diabetes mellitus tipo II e hipertensión arterial como las enfermedades más prevalentes se encontró que como resultado del tratamiento la actividad de isoenzima creatina quinasa-MB y niveles plasmáticos de troponina I cardíaca fueron menores respecto al grupo control. En el caso particular de la hipertensión arterial el tratamiento farmacológico mostró que solo la actividad de isoenzima creatina quinasa -MB fue menor respecto al grupo control.

En referencia a la estenosis coronaria la Diabetes mellitus tipo II e hipertensión arterial fueron las patologías con mayor estenosis coronaria severa y moderada respecto al resto de las patologías, confirmando que estas dos enfermedades son responsables del incremento de la placa ateromatosa y de la isquemia del miocardio.

La sensibilidad de estos marcadores particularmente isoenzima creatina quinasa-MB y troponina I cardíaca cTnI fue menor en aquellos pacientes con diabetes mellitus tipo II e hipertensión, aspecto que podría ser consecuencia de la propia enfermedad o de los tratamientos de las mismas.

Palabras claves

Diabetes mellitus tipo II, hipertensión arterial, estenosis coronaria, marcadores cardíacos, síndrome coronario agudo.

2. SUMMARY

Introduction

Acute coronary syndrome without ST segment elevation is an ischemic heart disease caused by mild, moderate and severe degrees of coronary stenosis whose diagnosis presents difficulties in interpreting some cardiac markers since the sensitivity and specificity of them can be modified when it is associated with other prevalent pathologies, creating some uncertainty regarding the therapeutic role.

Objective

The aim of this thesis is to analyze the sensitivity and specificity in the determination of serum levels of a set of biochemical markers, their correlation with different degrees of obstruction percent and pharmacological treatments for the diagnosis of acute coronary syndrome without ST-elevation in patients with associated pathologies.

Material and methods

An exploratory, cross-sectional and descriptive study was conducted in patients with a presumptive diagnosis of coronary syndrome without elevation of the ST segment admitted to the coronary care unit of the Queen Fabiola clinical of the city of Córdoba, Argentina from the year 2013 to 2016. The sample of patients was divided into a non-associated pathologies control group (n = 14) and associated pathologies (n = 211). Used biomarkers were creatine kinase total, isoenzyme of creatine kinase-MB and cardiac troponin I. Analysis of variance (ANOVA I and II) with post Sidak and Fisher, Chi-square, logistic regression and multiple correlation test were used for processing and statistical analysis of data. The treatment used were metformin, glibenclamide + glizipide, angiotensin converting enzyme inhibitor and beta blockers in diabetics and hypertensive patients respectively.

Results

Of the 225 patients with a diagnosis of acute coronary syndrome without ST elevation the 6.22% corresponds to the group control, 22.2% diabetes mellitus type II, 10.2% arterial hypertension and the 61.3% to other pathologies.

In acute coronary syndrome without ST elevation associated with all the pathologies plasma creatine kinase-MB isoenzyme activity was lower in relation to diabetes and hypertension with respect to the control group. Creatine kinase-MB and cardiac troponin I, creatine kinase total had lower plasma values when coronary stenosis was severe and normal-level with respect to moderate.

There were significant differences in the percentage of patients with high / normal creatine kinase total, isoenzyme of creatine kinase-MB and cardiac troponin I when coronary stenosis was moderate and severe with regard normal-level. Significant differences in percentage of patients founded values high/normal creatine kinase total, isoenzyme of creatine kinase-MB and troponin I cardiac coronary artery stenosis severe and moderate with respect to normal-level.

In acute coronary syndrome without ST elevation associated with diabetes mellitus type II isoenzyme creatine kinase-MB and cardiac troponin I showed lower plasma values related to the disease and treatment with respect to the control group. Creatine kinase total, isoenzyme of creatine kinase-MB and cardiac troponin I showed significant differences when the stenosis was severe and moderate with respect to normal-level.

In acute coronary syndrome without ST elevation associated with arterial hypertension isoenzyme of creatine kinase-MB showed lower plasma values related to treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitor respect to the control group. Creatine kinase total showed significant differences when coronary stenosis was severe and moderate with respect to normal-level. The percentage of patients with high or normal values plasma cardiac troponin I was lower in patients treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitor respect to the control group.

In acute coronary syndrome without ST elevation associated with other diseases were founded significant differences in the female sex and the plasma activity of the markers. The creatine kinase-MB isoenzyme showed a lower plasma activity related to other pathologies associated to the control group. Positive correlation founded between cardiac markers in acute coronary syndrome without ST Elevation associated with all diseases.

Conclusion

To analyze the acute coronary syndrome without ST elevation associated with all diseases we founded a lower plasma isoenzyme activity creatine kinase-MB and cardiac

troponin I with respect to the control group. Concerning studying diabetes mellitus type II and hypertension as a disease most prevalent, showed that analyzing the treatment activity of isoenzyme of creatine kinase-MB and cardiac troponin I levels were lower with respect to the control group. In the particular case of hypertension was founded to be analyzing treatment alone the activity of creatine kinase isoenzyme - MB was less with respect to the control group.

In reference to coronary artery stenosis the diabetes mellitus type II and hypertension were the pathologies with more moderate and severe coronary stenosis compared to the rest of the pathologies, confirming that these two diseases are responsible for the increase of the atheromatous plaque and myocardial ischemia.

Keywords

Diabetes mellitus type II, arterial hypertension, coronary stenosis, cardiac biomarkers, acute coronary syndrome.

3. INTRODUCCIÓN

3.1 PROBLEMA A INVESTIGAR.

Existen evidencias de las dificultades desde el punto de vista técnico e interpretativo en relacionar la sensibilidad y especificidad de algunos marcadores cardíacos con el diagnóstico de una enfermedad de alta prevalencia como el síndrome coronario agudo (SCA) cuando ésta no presenta electrocardiográficamente signos de elevación del segmento ST. A raíz de ello los profesionales responsables en el momento de tomar decisiones sobre la intervención se encuentran en circunstancias dudosas, debido al hecho que actualmente no existe un marcador cardíaco ideal para el diagnóstico y pronóstico del SCA en pacientes afectados por las patologías asociadas a este síndrome.

3.2 ÁREA DE INTERÉS.

Los SCA abarcan un amplio espectro de condiciones clínicas que incluye desde la angina de pecho inestable al síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCACEST). EL dolor torácico suele ser el síntoma principal de la cardiopatía isquémica, sin embargo, puede ser difícil diagnosticarlo correctamente, especialmente en el departamento de emergencias, debido a la ambigüedad en la presentación del mismo.

Los biomarcadores cardíacos en sangre evalúan las alteraciones cardíacas isquémicas cada vez con mayor precisión. El empleo de la isoenzima Creatina Quinasa de músculo y cerebro, a partir de 1972, fue un paso fundamental en la caracterización de un biomarcador cardíaco específico. La introducción de cTnI en 1989 fue el siguiente e importante avance en la definición del infarto agudo de miocardio. El uso de biomarcadores cardíacos en el diagnóstico y seguimiento del SCA puede ayudar a facilitar un buen juicio clínico. Los test clínicos de laboratorio permiten focalizarse en dos puntos fundamentales: 1) para estudiar y revertir potencialmente las causas. 2): para estimar la gravedad y riesgo de progresión de la enfermedad.

Las cTn son biomarcadores utilizados en el diagnóstico de IAM, estos se liberan en el torrente sanguíneo cuando los miocitos cardíacos se dañan por isquemia aguda pero también se liberan por causas no cardíacas. Son muy importantes para el diagnóstico, evaluación de riesgos, pronóstico y determinación del uso de estrategias de

revascularización. Sin embargo, la elevación de las cTn indica la presencia, pero no el mecanismo de la lesión miocárdica. Hay muchas condiciones clínicas que no son de infarto de miocardio que causan elevación de las cTn. El resultado global en el diagnóstico sigue siendo incierto a pesar de las mejoras en la terapia y que la supervivencia media después de la primera hospitalización es alrededor de 5 años. La cTnI y cTnT junto con la CK-MB parecen ser los marcadores más sensibles y específicos de daño miocárdico, pero en estudios recientes se han propuesto nuevos biomarcadores siendo la combinación óptima de éstos y las nuevas técnicas de imagen, áreas muy importante y muy activa de la investigación en cardiología clínica.

En este sentido, el grupo de trabajo sobre infarto agudo cardíaco de la Sociedad Europea de Cardiología estableció un comité para enfrentar la problemática actual y desarrollar nuevas herramientas relacionadas con biomarcadores cardíacos.

Trabajos recientes han demostrado que la elevación de los biomarcadores de fase aguda, biomarcadores de desestabilización de la placa ateromatosa, de isquemia miocárdica, necrosis y disfunción pueden proporcionar una evaluación posterior del riesgo e identificar a pacientes con mayor riesgo de tener un evento adverso (Altman, 2003).

Especialmente en la fase temprana del IAM, la sensibilidad de los ensayos de la cTnI ha sido insatisfactoria. Esto ha llevado a la investigación de otros posibles marcadores para el diagnóstico precoz del IAM, pero se necesitan datos adicionales a fin de determinar si estos marcadores pueden mejorar el diagnóstico y si son superiores al uso recomendado del cambio relativo o absoluto de cTnI después de 3 horas de haber transcurrido el IAM.

Los niveles elevados de proteína C reactiva y la interleuquina-6 son fuertes marcadores independientes de mayor mortalidad de pacientes con SCA (Aseri et al., 2014). Sin embargo, los biomarcadores ideales que ofrecen detección temprana, estratificación del riesgo, selección de terapia, supervisión, progresión de la enfermedad y eficacia del tratamiento siguen sin ser encontrados. Estudios específicos sobre el papel exacto de biomarcadores en la falla renal como en la falla cardio renal deben ser considerados para una efectiva mejora en el pronóstico del SCA. Para ello se usan varios biomarcadores adicionales como sustituto o en combinación con las Tn. Los biomarcadores de necrosis miocárdica se refieren a la cantidad de daño miocárdico y están estrechamente relacionados con el pronóstico del paciente. El mecanismo que caracteriza la fisiopatología del SCASEST está representado por estos biomarcadores cardíacos. Por lo tanto, determinar las combinaciones

de diversos biomarcadores puede proporcionar un mejor método de evaluación de riesgo y además sugerir la terapia subsecuente.

3.3 JUSTIFICACIÓN

Esta investigación, es producto de un estudio sobre una de las enfermedades cardiovasculares más frecuente en los países desarrollados y emergentes, que es el SCA en este caso en particular sin elevación del segmento ST. Se aborda una revisión de las patologías más prevalentes que influyen tanto en el inicio, como en la evolución de esta enfermedad y qué biomarcadores cardíacos se utilizan en el diagnóstico. Posteriormente en base a los valores sanguíneos de los biomarcadores se realizan análisis estadísticos con el objetivo de entender el comportamiento de los mismos en relación a las patologías asociadas a la enfermedad coronaria. Se establece una confrontación de ideas, para establecer razonamientos, sobre la necesidad de formular diferentes hipótesis que ayuden a aclarar los posibles mecanismos que puedan explicar las modificaciones en cuanto a la sensibilidad y especificidad de estos biomarcadores cardíacos. Teniendo presente la verdadera dimensión del problema de salud causado por esta patología surge así, un desarrollo conceptual sinérgico y epistemológico, que plantea la reinterpretación acerca del verdadero significado que tienen estos biomarcadores cardíacos y la valoración de los mismos por parte de los profesionales en función de las decisiones que deben tomar finalmente.

El desarrollo de esta investigación en el campo de la ciencia de la salud tiene pertinencia en un campo específico, como es la enfermedad cardiovascular la que debe ser entendida como una alteración grave de la salud y por lo tanto reflexionar acerca de cuáles son las técnicas, métodos más precisos, sensibles y específicos para realizar un mejor y seguro diagnóstico. Al respecto es interesante conocer la dinámica de los diferentes servicios que constituyen un centro de salud, en este caso la unidad coronaria donde existen situaciones de emergencia por lo tórpido de la evolución de la enfermedad y cómo la integración de las áreas involucradas como laboratorio, hemodinamia y la propia experiencia de los profesionales son puestos al servicio del paciente cardiovascular a los fines de analizar su estado de salud y finalmente hacer posible su recuperación

En esta tesis doctoral desarrolla un análisis fundado primero en conocer las enfermedades más prevalentes que son la causa del efecto final correspondiente al SCA. Segundo cuáles son los criterios de los profesionales que tienen la responsabilidad de decidir el estrategia a seguir con el objetivo de resolver en forma rápida y eficaz el problema de

salud, donde la interpretación de los resultados angiográficos aportados por las imágenes sobre la obstrucción arterial y con los resultados del laboratorio pueden orientar en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular. Tercero y en referencia a lo anterior hacer un análisis del porqué algunos estudios de laboratorio específicamente las enzimas relacionadas al daño o necrosis celular del miocardio se modifican, alterando su sensibilidad y especificidad diagnóstica.

3.4 MARCO TEÓRICO

3.4.1 ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA

La cardiopatía isquémica específicamente la coronaria continúa siendo la de mayor causa de mortalidad y morbilidad, afectando a más de 130 millones de personas en todo el mundo, que traducido en costo económico representa alrededor de 47 trillones de dólares dentro de las enfermedades no trasmisibles en los últimos 20 años. Los factores epidemiológicos ocurridos a través del tiempo ayudan a entender el aumento de este tipo de patología. La cardiopatía isquémica y la prevalencia de los factores de riesgo asociados a ella han ido aumentando como producto de los cambios en las conductas experimentadas por las poblaciones en los últimos años. La transición epidemiológica, dieta, edad, obesidad, rápida urbanización, mecanización del transporte y trabajos cada vez más sedentarios proporcionan un marco útil para comprender el aumento de la cardiopatía isquémica (Yusuf et al., 2001).

Estudios experimentales de la aterogénesis han proporcionado información acerca de los mecanismos moleculares en la formación de la placa de ateroma, sin embargo todavía no hay certezas de la transición de la estabilidad a la inestabilidad coronaria y la abrupta presentación clínica del SCA. La progresión de la aterosclerosis coronaria puede permanecer clínicamente silenciosa durante años, décadas, o incluso durante toda la vida, donde a veces los fallecimientos son por causas no cardíacas. Es poco probable identificar una causa común para el fenotipo del SCA, ya que tanto su patogenia como la inestabilidad coronaria podrían deberse a múltiples causas. Si bien la presencia de aterosclerosis obstructiva se puede determinar rápidamente con la coronariografía, la evidencia de la inflamación vascular no es fácil de evaluar o definir. Sin embargo se conoce que la activación de células inflamatorias en la placa puede desencadenar la formación de trombos, produciendo estenosis complejas múltiples trombos y placas agrietadas en diferentes arterias coronarias. Existe la posibilidad de SCA en ausencia de aterosclerosis obstructiva y que su etiología se deba a alteraciones

funcionales de las arterias coronarias epicárdicas o de la microcirculación lo que conduce también a la formación de trombosis transitoria (Crea and Liuzzo, 2013).

Dentro de la cardiopatía isquémica el SCA es el término que describe diferentes estados de isquemia miocárdica aguda. Comprende la angina inestable que cursa sin elevación del segmento ST, e IAM con elevación persistente del segmento ST. Aunque no existe una definición universalmente aceptada de angina inestable, se ha descrito como un síndrome clínico entre angina estable e infarto agudo de miocardio. Esta amplia definición abarca a muchos pacientes que presentan complejos mecanismos fisiopatológicos ocurriendo en diferentes momentos y con diferentes resultados (Grech and Ramsdale, 2003). Su etiología fisiopatológica y manifestaciones clínicas son similares, pero difieren en la gravedad (Kumar and Cannon, 2009).

El SCA como patología cardiovascular continúa siendo la de más alta prevalencia e incidencia en los países desarrollados y emergentes. Su etiología frecuentemente es la consecuencia de una obstrucción coronaria como resultado de una estenosis arterial, de la ruptura de una placa de ateroma y como consecuencia un trombo producido en la propia arteria produciendo una isquemia, la cual si es severa termina con un infarto agudo de miocardio (Thygesen et al., 2012).

Los síntomas clásicos que se incluyen asociados al SCA van desde dolores precordiales, molestias en otras áreas de la parte superior del cuerpo, dificultad para respirar, sudoración, náuseas, vómitos y mareos. La disnea puede presentarse acompañada de diaforesis, náuseas, vómitos y mareos. Una revisión y análisis exhaustivo de los síntomas clínicos incluyendo resultados del ECG y marcadores bioquímicos de necrosis miocárdica, son fundamentales para el diagnóstico del SCA (O'Connor et al., 2010; Smith et al., 2015).

Un factor importante para diagnosticar un SCA y que el tratamiento pueda disminuir los riesgos de una mayor necrosis del tejido miocárdico es la demora del paciente en la búsqueda de atención en la guardia o servicio de emergencia, lo que denominamos TDC; al respecto se han identificado factores como socio demográficos, valoración conductual y cognitiva de las personas que afectan el tiempo de tratamiento de los síntomas del SCA (DeVon et al., 2010).

El desarrollo de la aterosclerosis, con inestabilidad de la placa de ateroma seguida de trombosis local subyace a la presentación clínica del SCA, y la injuria endotelial es uno de los primeros estímulos para el desarrollo de la placa de ateroma. Inicialmente la inflamación

es generalmente silenciosa y el tiempo en evolucionar hacia la aterosclerosis depende de cada individuo y sus factores de riesgo, pudiendo éstos últimos alterar el equilibrio entre los protectores de célula vasculares y promotores de la inflamación. Al respecto dislipidemia con lipoproteína LDL elevada y modificada, tabaquismo, HTA, DM II y alteraciones genéticas son factores de riesgo que inducen disfunción endotelial, injuria celular y un ambiente pro inflamatorio (Altman, 2003).

3.4.2 DIABETES MELLITUS TIPO II

La DM II es un trastorno metabólico que principalmente, que promueve la enfermedad vascular y quizás es la causa más importante de complicación y muerte cardiovascular, siendo su incidencia 2-4 veces mayor en diabéticos que en la población general no diabética, sin embargo no es suficiente para explicar el exagerado riesgo de EC en la población diabética. La hiperglucemia en sí mismo está claramente relacionada con la EC. Una vez que la DM II ha sido diagnosticada, en los siguientes 10 años la mortalidad cardiovascular aumenta tres veces con persistentes aumentos de glucosa en sangre y HbA1c superiores al 7.0%. La hiperglucemia postprandial está asociada a disfunción endotelial y engrosamiento de la capa íntima media como así también mayor prevalencia de placas ateroscleróticas tempranas. En estudios *in vitro* niveles altos en forma constante de glucosa incrementa la expresión de moléculas adhesión vascular por la generación de estrés oxidativo mediante proteínas quinasa C dependiente de la activación de NADPH oxidasa y de la cadena de transporte de electrones mitocondrial, produciendo así el desarrollo de la injuria vascular en la diabetes (Yamagishi, 2011).

La DM II que afecta a cerca de 3 – 5% de la población occidental, es una de las principales amenazas para la salud humana y es una de las enfermedades con mayor prevalencia e incidencia como producto de los cambios en la alimentación y estilo de vida de las personas en la última centuria. La hiperglucemia crónica conduce a muchas complicaciones a largo plazo en la visión, sistema nervioso, corazón y vasos sanguíneos. Pacientes con insulino resistencia y DM II no diagnosticada tienen alto riesgo de padecer cardiopatía coronaria. La hiperglucemia inhibe la síntesis de óxido nítrico y aumenta la secreción de endotelina 1, provocando una función anormal de las células musculares lisas vasculares. Los cambios metabólicos producidos en la diabetes conducen a una dislipidemia aterogénica, niveles elevados de ácidos grasos libres donde las lipoproteínas LDL son capaces de incrementar la

aterogénesis y riesgo de enfermedad cardiovascular y cambios en la hemostasia, situaciones que aumentan la aterogénesis coronaria (Laakso, 2010).

En pacientes diabéticos con angina inestable, se reducen la expresión del factor inducible por HIF y el VEGF en paralelo con bajos niveles de actividad de NOS. Todos estos factores juntos conducen a un mayor estrés oxidativo que empeora el proceso de angiogénesis. Pacientes diabéticos tienen menos vasos colaterales y esta condición causa una lesión más grave durante la isquemia coronaria. Hay muchas contradicciones con respecto a la respuesta del corazón diabético a la isquemia. En este sentido, hay datos que sugieren que hay una mayor vulnerabilidad del miocardio diabético, acompañado con un grado de isquemia que puede ser mayor, menor o normal (Ravingerová et al., 2003). Al respecto se discute si el preconditionamiento está asociado con un mayor tamaño de infarto en pacientes diabéticos (Wider and Przyklenk, 2014).

3.4.3 HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La HTA se define cuando la presión sistólica es mayor de 140 mm Hg y la presión diastólica superior a 90 mm Hg como factor de riesgo independiente para el desarrollo de la EC. Estudios sobre prevalencia de la HTA muestran una relación con la edad de la población, así más de la mitad de los individuos en Estados Unidos mayores de 65 años tienen elevada presión sistólica. Los mecanismos que producen daños provocando enfermedad arterial coronaria incluyen disminución de la acción vasodilatadora del óxido nítrico y prostaciclina, aumento de la actividad inflamatoria en el árbol vascular con mayor rigidez vascular y disfunción endotelial aumentando la remodelación arterial coronaria (Rosendorff et al., 2007).

La remodelación arterial coronaria sobre todo ventricular izquierda es una de las principales causas que llevan al desarrollo de la placa aterogénica cuya inestabilidad y ruptura son responsables del SCA. El sistema renina-angiotensina y su efecto sobre la presión arterial contribuye a la fisiopatología de la aterosclerosis. Por otro lado, la angiotensina II puede proporcionar señales inflamatorias en las células de músculo liso vascular, promoviendo cambios de largo plazo en dichas células con capacidad de inducir hipertrofia ventricular. En estudios epidemiológicos realizados en pacientes con SCASEST, la hipertensión arterial crónica es el factor de riesgo más prevalente, siendo perceptible en alrededor del 70-75 % de la población adulta (Picariello et al., 2011).

Variaciones en la actividad de biomarcadores podría ayudar a explicar las diferencias en nivel de PAS. Hay una reducción en los niveles plasmáticos de cTnI en pacientes con SCASEST asociado al uso de inhibidores de enzima convertidora de angiotensina con disminución de la hipertrofia y daño del miocardio (Minuzzo et al., 2014)

3.4.4 TABAQUISMO

El tabaquismo es un factor de riesgo de enfermedad coronaria cardíaca y la mortalidad representa un 30 %. El fumar produce en forma más frecuente SCASEST, debido a la mayor incidencia de trombosis coronaria. El hábito de fumar y la cantidad de cigarrillos están asociados con la enfermedad coronaria y desarrollo de la placa de ateroma a través del diagnóstico por imágenes de ultrasonido vascular y autopsias posterior al fallecimiento. Se ha descrito entre un 20 % y 30 % de personas con tabaquismo que presentan SCASEST, aunque no está totalmente demostrada la relación entre el hábito de fumar y el desarrollo de a enfermedad (Robertson et al., 2014). Los mecanismos generales por los cuales fumar resulta en eventos cardiovasculares incluyen el desarrollo de cambios ateroscleróticos con estrechamiento de la luz vascular y la inducción de un estado hipercoagulable, que crean riesgo de trombosis aguda. Como producto del tabaquismo, la nicotina produce modificaciones en el ritmo cardíaco, con aumento de la presión arterial sistólica y concentraciones elevadas de catecolaminas. También se ha encontrado exacerbación del estrés oxidativo como un mecanismo potencial para iniciar disfunción cardiovascular, provocando mayores eventos ateroscleróticos, incluyendo la angina estable, síndrome coronario agudo, muerte súbita y accidente cerebro vascular (Ambrose and Barua, 2004; Porchet et al., 1987).

3.4.5 OBESIDAD

En los adultos, el sobrepeso se define con un IMC de 25 – 29.9 kg/m² y la obesidad con un IMC \geq 30 kg/m². Existen otros índices, pero posiblemente con más poder predictivo, que incluyen la circunferencia de la cintura, cintura y cadera, relación peso-altura y grasa corporal La obesidad y sobrepeso son factores de riesgo que han producido un incremento en la cardiopatía isquémica en muchos países. Cuando se analizó IMC, se observó un aumento de la prevalencia de obesidad y sobrepeso ajustados por edad en muchos países, por el contrario, los niveles colesterol sérico han tendido a disminuir en varias regiones del mundo (Vedanthan et al., 2014). El estudio de la dislipidemia como factor de riesgo cardíaco permitió establecer una relación entre IMC y la angina inestable como también del primer

SCASEST en edades tempranas, en pacientes con aterosclerosis coronaria establecida (Buettner et al., 2007). La obesidad presenta desórdenes hemodinámicos y metabólicos, incluyendo un aumento en la circulación de volumen sanguíneo y la resistencia vascular sistémica, contribuyendo a la HTA, con elevado volumen circulación de sangre y aumento en la masa del ventrículo izquierdo produciendo una hipertrofia ventricular izquierda. Al respecto como la obesidad está independientemente asociada con la incidencia de nuevos casos de cardiopatía coronaria y afecta desfavorablemente a la convencional, los factores de riesgo de cardiopatía isquémica aceleran la progresión de aterosclerosis antes de la aparición de manifestaciones clínicas (Artham et al., 2009).

3.4.6 BIOMARCADORES CARDÍACOS

Biomarcadores son parámetros biológicos medibles y cuantificables que sirven como índices para la evaluación de determinadas enfermedades. Las propiedades de un marcador ideal de daño miocárdico deben ser específicas del tejido miocárdico para disminuir falsos positivos, con niveles poco detectables en sangre, secretarse rápidamente cuando ocurre el daño, y con alta sensibilidad y especificidad analítica.

Actualmente los biomarcadores utilizados para el diagnóstico de angina inestable, síndrome coronario agudo e infarto agudo de miocardio son la CK-T, su isoenzima CK-MB, TnI, y TnT. Desde hace muchos años las Tn reemplazaron a CK-MB como un biomarcador de mayor sensibilidad (Chan and Ng, 2010).

La CK-T es una enzima principalmente muscular y que tiene como función biológica catalizar la reacción en la cual la creatina fosfato como reserva energética en presencia de ADP se transforma en creatina liberando ATP molécula energética clave. Como tal, CK-T tiene una actividad intensa en el aporte de energía con requerimientos por parte de las células la cual es fluctuante y críticamente importante durante la contracción muscular (Saks et al., 1978). A partir de 1965 se comenzó a utilizar CK-T como un marcador bioquímico de daño miocárdico, y si bien tiene sensibilidad para diagnosticar la enfermedad, posee baja especificidad, ya que se distribuye ampliamente en muchos tejidos que pueden elevar el marcador en ausencia de lesión miocárdica. Otro inconveniente es que aumenta dentro de las 12 horas con un pico entre 24 y 36 horas, situación no ideal para la evaluación temprana en aquellos pacientes que presentan SCASEST debido a que actualmente debe ser menor a las 6 horas (Al-Hadi et al., 2009).

Desde el punto de vista proteico la estructura de la enzima CK-T es un dímero de dos cadenas polipeptídicas cada una derivadas de genes diferentes y expresados por separado. La CK-M (muscular) y CK-B (cerebro) como monómeros forman el dímero de CK-MB, con una característica particular ya que el músculo del corazón expresa el gen de la B a una velocidad superior. En músculo esquelético la isoenzima CK-MB presenta mejor especificidad cardíaca que la CK-T. La especificidad de la isoenzima podría mejorarse aún más mediante el cálculo de la llamada relación de CK-MB/CK-T, lo que es muy importante para la práctica clínica sumada a la posibilidad de haber desarrollado y obtenido el anticuerpo específico de CK-MB. Sin embargo existen limitaciones respecto a esta isoenzima, como en pacientes con enfermedad del músculo esquelético regenerativa (como la distrofia muscular de Duchenne o trauma del músculo esquelético agudo debido a cirugía reciente), ya que se observan falsos negativos debido a la alta concentración de la isoforma MM de CK de músculo esquelético. La actividad sérica de la CK-MB es similar a la CK-T, incrementando su valor a partir de las 6 horas del daño miocárdico y con un pico entre las 12 y 24 horas, de esta manera la diferencia está en su especificidad respecto al daño miocárdico (Bodor, 2016; Kemp et al., 2004).

Cuando hacemos referencia a la contracción del músculo estriado, está regulada por proteínas estructurales correspondiente a la Tn y Tm. La Tn es un complejo codificado por familias de genes diferentes, formado por tres subunidades: TnC, TnI y TnT; la expresión diferencial de las distintas isoformas de Tn contribuye a sus funciones en diferentes células de músculo estriado. La TnC es la subunidad que se une al calcio lo que permite que interaccionen la TnI con la TnT, y posteriormente la regulación de la contracción muscular cardíaca. Al respecto a diferencia de lo que ocurre en el músculo cardíaco, no está totalmente claro si la interacción del calcio con TnC produce el mismo efecto en el músculo esquelético. TnI tiene como efecto inhibir la actividad conjunta de miosina unida a actina, pero en ausencia de calcio TnC interactúa débilmente con TnI. Cuando la TnI está referida al corazón se denomina cTnI, la cual es una proteína asociada a la lesión isquémica del miocardio y posterior reperfusión del mismo. La proteólisis o disminución de cTnI en miofilamentos probablemente está interfiriendo con la regulación celular y concluir en una severa anomalía cardíaca, siendo muy importante durante la función cardíaca extrínseca e intrínseca (Gomes et al., 2002). Pacientes con cTnI elevada pero valores negativos de CK-MB que anteriormente fueron diagnosticados con angina inestable o lesión miocárdica menor ahora se reclasifican como SCASEST incluso en ausencia de diagnóstico electrográfico (Thygesen et al., 2012).

Esta nueva generación de biomarcadores cardíacos, CK, CK-MB y Tn ha generado mucha controversia respecto a una limitada especificidad de los mismos en el diagnóstico del SCA y la necrosis miocárdica, mayormente por su amplia distribución en los tejidos y en este sentido la especificidad de CK-MB puede estar reducida en el marco de importantes lesiones a estos órganos, especialmente del músculo esquelético. En contraste la cTnI y cTnT han demostrado alta especificidad para el tejido miocárdico con elevada sensibilidad en la isquemia miocárdica (Daubert and Jeremias, 2010). Para que los profesionales médicos tengan una mejor guía de evaluación de la isquemia miocárdica, sería importante contar con un marcador cardíaco con elevada especificidad y altas concentraciones en el miocardio y más bajas en tejidos no cardíacos, pero aún no existe un marcador con estas características. Al respecto, también es muy importante la velocidad de liberación del marcador a la sangre posterior a la injuria miocárdica ayudando a un diagnóstico más rápido. En este sentido las cTnI y cTnT poseen buena sensibilidad y especificidad, mostrando mejor eficacia que otros marcadores como CK-T y CK-MB (Jarari et al., 2015).

El comportamiento esperado de los biomarcadores se evalúa en términos de su sensibilidad (detección de la enfermedad cuando esta presente, es decir, identificación de verdaderos positivos) y su especificidad (reconocimiento de ausencia de enfermedad cuando no existe, es decir, identificar verdaderos negativos). Varios marcadores cardíacos incluidos CK-T, CK-MB y cTnI muestran valores plasmáticos acorde a situaciones de enfermedades como la isquemia coronaria, aunque hay algunas excepciones notables que modifican la cinética de los marcadores cardíacos (por ejemplo, género, raza, diabetes, hipertensión, genotipos) (Vasan, 2006).

En párrafos anteriores comentamos que el biomarcador cardíaco ideal debe reflejar el proceso por el cual se produce la enfermedad coronaria, debe ser confiable para el diagnóstico y pronóstico además de orientar durante el monitoreo de la terapia, sin embargo factores hemodinámicos y clínicos que modifiquen las concentraciones de los marcadores no han podido ser identificados (Sato et al., 2009)

4. OBJETIVOS E HIPÓTESIS DE TRABAJO

4.1 Objetivo general:

Analizar la sensibilidad, especificidad y cinética de un conjunto de marcadores bioquímicos, en pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST cuando está asociado a patologías prevalentes así también respecto a los tratamientos farmacológicos de las mismas.

4.2 Objetivos específicos:

1. Conocer las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con SCASEST.
2. Comparar los valores plasmáticos de los marcadores cardíacos de los pacientes con SCASEST asociado a algunas patologías respecto al grupo control.
3. Conocer los valores plasmáticos y sensibilidad de los marcadores cardíacos relacionados a la estenosis arterial coronaria de los pacientes con SCASEST asociado a algunas patologías prevalentes.
4. Analizar la sensibilidad y especificidad de los marcadores cardíacos en los pacientes con SCASEST asociado a DM II e HTA así como en los diferentes tratamientos farmacológicos.
5. Correlacionar los valores plasmáticos de los marcadores cardíacos entre sí con la edad, IMC, TDC y con los porcentajes de obstrucción en los pacientes con SCASEST asociado a algunas patologías prevalentes, DM II e HTA en particular.

4.3 Hipótesis

La efectividad de los marcadores bioquímicos en el diagnóstico del SCASEST está condicionada cuando la patología isquémica coronaria está asociada a otras enfermedades prevalentes.

5. METODOLOGÍA

5.1 Diseño

Estudio aleatorio, descriptivo, observacional y transversal.

5.1.1 Ámbito del estudio.

Unidad coronaria de la clínica "Reina Fabiola", Córdoba, Argentina en el período 2013-2016.

5.1.2 Muestra.

225 pacientes con SCASEST de ambos sexos, con edades entre 31 y 92 años de edad, admitidos a la unidad coronaria de la clínica Reina Fabiola, Córdoba, Argentina en el período 2013-2016. Los pacientes fueron separados en grupo control sin patologías de riesgo cardiovascular (n = 14) y con patologías asociadas (n = 211).

5.1.3 Material y métodos.

La actividad CK-MB y CK-T fueron medidas por el método cinético Byosistem® (España). Los niveles plasmáticos de cTnI fueron medidos por ensayo fluorescente ligado enzima (EFLA) Biomeriux (Francia). Una unidad internacional (UI) fue considerada como la cantidad de enzima necesaria para transformar un μmol de sustrato por minuto. Los valores de referencia normales para CK-MB fueron considerados menores a 25 UI/L y CK-T menores a 195 UI/L (Wurzburg et al., 1977). El valor de referencia normal de cTnI se consideró ≤ 0.01 ng/ml (Apple et al., 1997). Para estudiar la cinética de los marcadores, los valores para CKT, CK-MB y cTnI fueron obtenidos en el momento de la admisión a la unidad coronaria (0 hs), y después de 8, 12 y 24 hs. Un peso sin corregir se estimó usando el índice de masa corporal (IMC) medido por la relación altura (en metros) y el peso (Kg), $(\text{peso}/\text{altura}^2)$. Para el tiempo dolor consulta (TDC) se tuvo en cuenta el tiempo (en horas) transcurrido desde la aparición de dolor en el pecho hasta la consulta a la unidad coronaria. La presión arterial (PA) se consideró como normal cuando la relación presión diastólica/sistólica (PAS/PAD) fue $\leq 120/80$ mmHg. El porcentaje de obstrucción arterial se lo obtuvo por angiografía Philips OPTIMUS (Alemania) de equipo generador de entrada: 25 uR / F en imagen, 80 uR / seg con fluoroscopia por sistema de angiografía digital (angiodig

RT). La cateterización cardíaca de pacientes para el diagnóstico de SCASEST y la evaluación de la estenosis de los vasos se realizó según las directrices de la European Society of Cardiology (ESC). Una oclusión de las arterias coronarias fue definida como aquellos vasos conteniendo trombosis y lesión sin flujo distal (Hamm et al., 2011). La severidad del diámetro de la estenosis se evaluó mediante un sistema de clasificación de estenosis cualitativa: normal (ausencia de estenosis luminal de placa 0 %), normal-Leve (estenosis de 25-49%), moderada (estenosis del 50-69%) y severa (estenosis del 70-99%) (Raff et al., 2009). La frecuencia cardíaca (FC) se expresó en latidos por minuto. El tratamiento farmacológico de los pacientes diabéticos fue metformina, glibenclamida, glizipide e insulina como fármacos hipo y normoglucemiantes y en los pacientes hipertensos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, beta bloqueantes y antagonistas de los canales de calcio.

5.1.4 Instrumento de recolección

Historias clínicas de los pacientes ingresados a la unidad coronaria de la clínica Reina Fabiola, Córdoba, Argentina en el período 2013-2016

5.1.5 Criterios de inclusión.

Todos los pacientes ingresados a la unidad coronaria con diagnóstico de SCASEST.

5.1.6 Criterios de exclusión.

Pacientes ingresados con SCACEST o cualquier diagnóstico que excluya el SCASEST.

5.1.7 Variables

- Características socio-demográficas: edad y sexo.
- Biomarcadores cardíacos: CK-T, CK-MB y cTnI.
- Patologías asociadas: IAM, DM II, HTA, ACV, IRC, tabaquismo (que conste en historia clínica que sean fumadores), dislipidemia, obesidad, CA, ICC.
- PAD/PAS
- Medicación.
- Porcentaje de obstrucción.

- Enfermedad coronaria.
- Arteria obstruida.
- Estenosis arterial coronaria.
- IMC.
- FC.
- TDC.

5.1.8 Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo mediante cálculo de proporciones para las variables cualitativas y cálculo de medias, SD, SEM y rangos (máximos y mínimos) para las variables cuantitativas.

Posteriormente se realizó un análisis ANOVA II vías con post test de Fisher y Sidak, correlación múltiple, regresión logística, test de Chi-cuadrado, en todos los casos con un nivel de significación $p < 0,05$.

Para el análisis estadístico de los datos, se utilizó el programa IBM SPSS 20, GraphPad Prism 6.03 y STATA MP 13 para Windows.

6. RESULTADOS

6.1 ANÁLISIS EXPLORATORIO

6.1.1 Componentes principales.

El análisis exploratorio de los datos mostró que la variabilidad de los niveles de los biomarcadores distribuidos en diez componentes principales acumula un 82 % de la varianza total. El análisis del índice de rotación mostró en los componentes 1, 2, 4, 6, 8, 9 y 10 una asociación de las variables compuestas por, la severidad de la estenosis coronaria e IMC, que se encontraría relacionada con las patologías asociadas. En los componentes 2, 3, 5 y 7 la asociación de las variables estuvo relacionada con el TDC y el tiempo transcurrido entre las distintas mediciones, en este caso, 0 (tiempo de ingreso a la unidad coronaria), 8, 12 y 24 hs posteriores al ingreso.

6.1.2 Características clínicas y epidemiológicas del SCASEST

Con respecto a la distribución por sexos, el 78.7% de la muestra fueron hombres. La edad media fue de 64.1 ± 11.7 años con un intervalo de edad entre 31 y 92 años. El IMC tuvo una media de 28.3 ± 4.92 . La PAS fue de 138.6 ± 26.3 mmHg y la FC de 80.2 ± 15.7 min^{-1} . El tiempo transcurrido entre la aparición de los signos del SCASEST y el ingreso del paciente a la unidad coronaria (TDC) fue de 4.3 ± 7.8 horas con un intervalo entre 0 y 48 horas (Tabla 1).

Tabla 1. Estadísticos descriptivos de las características clínicas de los pacientes con SCASEST.

| Variablen | n | Min. | Máx. |
|--------------------------------|------------------|------|--------|
| Hombres (%) | 78.7 | 177 | |
| Edad, (años) | 64.1 ± 11.7 | 225 | 31 92 |
| TDC, (horas) | 4.3 ± 7.8 | 219 | 0 48 |
| PAS, (mmHg) | 138.6 ± 26.3 | 225 | 70 220 |
| FC (latidos/min) | 80.2 ± 15.7 | 218 | 10 140 |
| IMC (Kg/m^2) | 28.3 ± 4.9 | 222 | 19 49 |
| Obstrucción arterial (%) | 58.8 ± 33.6 | 203 | 0 99 |

TDC (Tiempo dolor consulta), PAS (Presión arterial sistólica), FC (Frecuencia cardíaca), IMC (Índice de masa corporal), n (número de pacientes), Min (límite inferior del rango), Máx (límite superior del rango). Las variables cuantitativas se encuentran expresadas como media \pm SD.

6.1.3 Patologías asociadas.

En la muestra estudiada (n= 225) pacientes con diagnóstico de SCASEST el 6.22 % (n= 14) no presentó patologías asociadas con el riesgo cardiovascular (grupo control), en tanto que la DM II como patología asociada el 22.2 % de los pacientes (n=127), y la HTA el 10.2 % (n=80) (Figura 1). En el 61.3 % restante (n=80), los pacientes presentaron una combinación de otras patologías tales como: IAM en un 1.8 % de los casos (n=4), IRC en un 6.2% (n=14), CA2.7 % (n=6), DLP16.9 % (n=38), tabaquismo 20.0 % (n=90), ACV 9.3 % (n=35), ICC 4.4 % de los casos (n=10) y obesidad con una prevalencia de un 41.8 % (n=94).

El 76.4 % de los pacientes presentaron EAC, esta fue categorizada como leve en un 12.0 % de los sujetos, moderada en un 23.6 % y severa en el 42.2 % de los pacientes, en el porcentaje restante fue normal. La obstrucción arterial exhibió una media de $58.8 \pm 33.6\%$ con un intervalo entre 0 y 99 %.

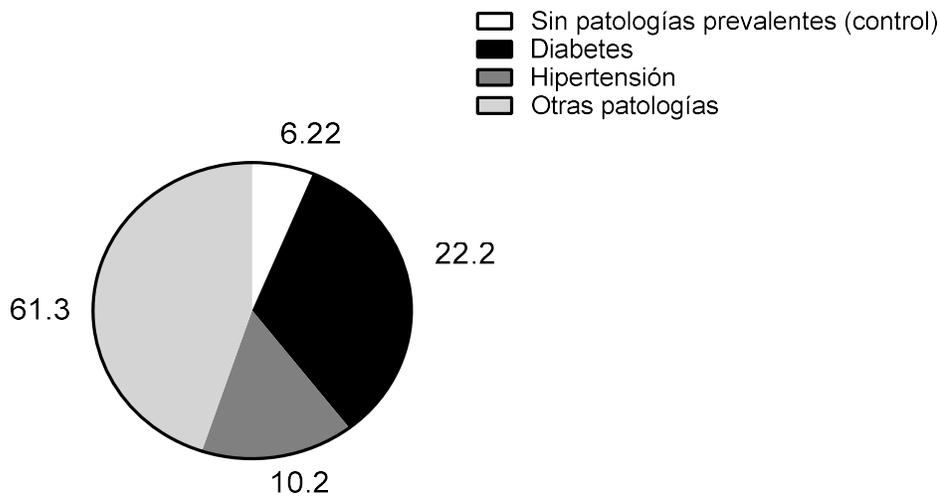


Figura. 1. Distribución porcentual de las patologías asociadas al SCASEST.

Se hallaron asociaciones estadísticas significativas entre las siguientes enfermedades prevalentes: HTA y DM II ($\text{Chi}^2 = 28.95$), DLP y DM II ($\text{Chi}^2 = 7.15$), DLP e HTA ($\text{Chi}^2 = 29.00$), DLP y tabaquismo ($\text{Chi}^2 = 5.07$), tabaquismo e HTA ($\text{Chi}^2 = 11.6$), DM II e IRC ($\text{Chi}^2 = 8.05$). No se halló asociación entre HTA e IRC ($\text{Chi}^2 = 0.34$), entre DM II e IAM ($\text{Chi}^2 = 0.57$), HTA e IAM ($\text{Chi}^2 = 0.37$).

6.1.4 Correlación entre los niveles de los marcadores cardíacos en pacientes con todas las patologías.

Siendo que el tiempo en que se mide a los marcadores luego del ingreso a la unidad coronaria es una variable que en parte explica los niveles de éstos, estudiamos en la totalidad de la muestra la correlación entre los marcadores en función de los distintos tiempos de muestreo, y como esperábamos, se encontró una correlación positiva. La actividad plasmática de CK-T y los niveles de cTnI exhibieron una correlación estadísticamente significativa en todos los tiempos estudiados ($p < 0.05$ a las 0 hs., y $p < 0.01$ a las 8, 12 y 24 hs.), sin embargo, a las 12 hs no fue significativa su correlación con la actividad de CK-MB. Finalmente, los marcadores que mostraron menor correlación entre ellos fueron CK-MB y cTnI, ya que solamente correlacionaron significativamente ($p < 0.05$) a las 8 y 24 hs, indicando que la modificación en la cinética en los niveles de éstos marcadores provocan una mayor dispersión entre ellos a las 0 y 12 hs. (Tabla 2).

Tabla 2: Correlación entre los valores plasmáticos de actividad de CK-T, CK- MB, y los niveles de cTnI en pacientes con todas las patologías asociadas.

| T | 0 | 8 | 12 | 24 |
|-------------|-------|--------|--------|--------|
| CK-T; cTnI | 0.24* | 0.36** | 0.35** | 0.53** |
| CK-T; CK-MB | 0.25* | 0.40** | 0.10 | 0.57** |
| CK-MB; cTnI | 0.06 | 0.22* | 0.16 | 0.28* |

T (tiempo) al momento del ingreso a la unidad coronaria (0 hs), y posterior a 8, 12, y 24 hs. Los valores corresponden al coeficiente r de Pearson. * $p < 0.05$; ** $p < 0.001$.

6.1.5 Correlación de los niveles de los marcadores cardíacos y edad, IMC, TDC y OC en pacientes con todas las patologías.

Además del tiempo en el que se toma la muestra, los niveles de los marcadores se encuentran influenciados por variables propias del paciente, en este caso, en el conjunto de variables estudiadas, los niveles de CK-T, CK-MB y cTnI, no mostraron correlación con la edad, en un rango de 31 a 92 años, el IMC en un rango de 19 a 49 (Kg/m^2) y el porcentaje de oclusión en un rango de 0 a 99 %. Solamente se encontró una correlación positiva entre niveles plasmáticos de cTnI y TDC en un rango de 0 a 24 hs. (Tabla 3). Cabe destacar que el TDC, no es una variable propia del paciente, pero este tiempo, al depender de las circunstancias del traslado, y dependiendo de la cinética del crecimiento de los niveles de

cTnI, modifica los niveles de cTnI al ingreso a la unidad coronaria. De esta manera, los niveles de cTnI son dispersos en las primeras horas del ingreso del paciente a la unidad coronaria (0, 8 y 12 hs), pero al incrementarse el TDC y el tiempo de permanencia en la unidad coronaria, los valores de cTnI, son más altos con una correlación positiva moderada con los valores altos del TDC ($p < 0.05$), por lo tanto, a las 24 hs de la aparición de los síntomas los valores de cTnI se incrementaron consistentemente en la muestra que incluye a la totalidad de los pacientes.

Tabla 3. Correlación entre valores plasmáticos de CK-T, CK-MB, cTnI y edad, IMC, TDC, OC en pacientes con todas las patologías asociadas.

| T | | 0 | 8 | 12 | 24 |
|-------|------|-------|-------|-------|-------|
| CK-T | Edad | 0.02 | 0.04 | -0.02 | 0.04 |
| | IMC | -0.04 | 0.10 | 0.13 | 0.18 |
| | TDC | 0.03 | 0.01 | -0.01 | 0.04 |
| | OC | 0.01 | 0.11 | 0.07 | 0.11 |
| CK-MB | Edad | 0.09 | 0.08 | -0.03 | -0.07 |
| | IMC | 0.04 | 0.01 | 0.02 | 0.08 |
| | TDC | 0.01 | -0.01 | 0.06 | -0.04 |
| | OC | 0.13 | 0.10 | 0.11 | 0.08 |
| cTnI | Edad | 0.07 | 0.07 | 0.03 | 0.02 |
| | IMC | -0.01 | 0.03 | -0.03 | 0.02 |
| | TDC | 0.12 | -0.11 | -0.01 | 0.19* |
| | OC | 0.08 | 0.09 | 0.12 | 0.10 |

T (tiempo) al momento del ingreso a la unidad coronaria (0 hs), y posterior a 8, 12, y 24 hs. CK-T (creatina quinasa total), CK-MB (creatina quinasa MB) y cTnI (troponina I cardíaca). Los valores corresponden al coeficiente r de Pearson. IMC (índice de masa corporal), TDC (tiempo dolor consulta) y OC (obstrucción coronaria). * $p < 0.05$.

6.1.6 Cinética de los marcadores cardíacos en pacientes con todas las patologías de ambos sexos.

El estudio de la división de la muestra por sexos y tiempo de permanencia en la unidad coronaria con el ANOVA II no mostró cambios dependientes del tiempo o del sexo, o de la interacción tiempo-sexo en la actividad de CK-T y de los niveles de cTnI (Figura 2 A y C). Sin embargo, se observaron diferencias significativas en la actividad de CK-MB dependientes del tiempo ($F_{(3, 638)} = 3.76$, $p < 0.05$). Comparaciones post-hoc mostraron que estos cambios se producen solamente en el sexo femenino observándose una disminución significativa de la actividad plasmática de CK-MB a las 24 hs., (38.0 ± 9.53 vs 17.40 ± 1.53 , $t = 3.016$, $p < 0.05$) (Figura 2 B).

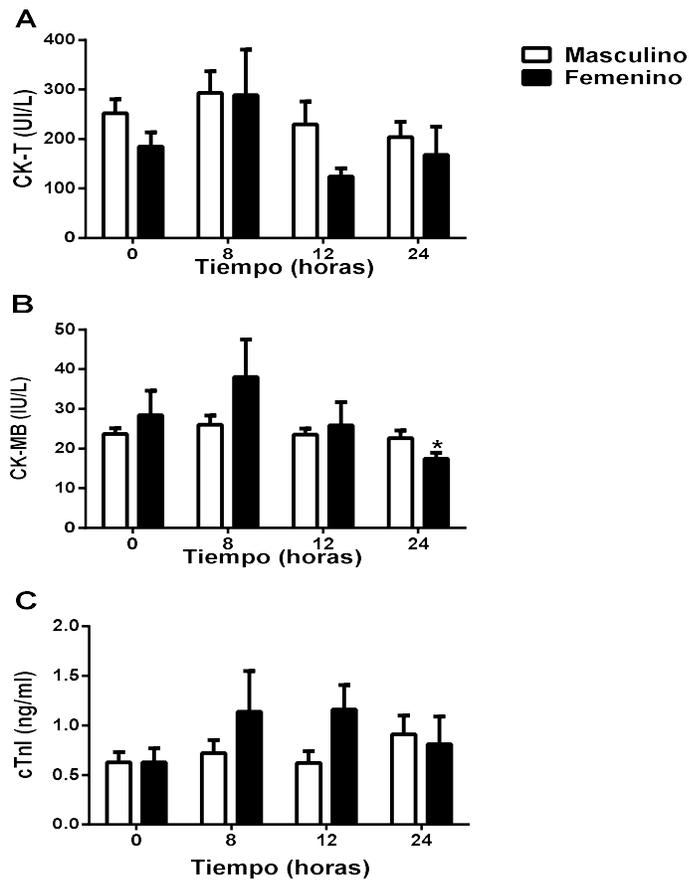


Figura 2. Valores plasmáticos de actividad de CK-T (Panel A), CK-MB (panel B) y de cTnI (Panel C) en pacientes de ambos sexos al momento de admisión a la unidad coronaria (0 hs), y posterior a 8, 12 y 24 hs. * $p < 0.05$ 8 hs vs 24 hs. Los valores representan la media \pm SEM.

6.1.7 Valores plasmáticos de los marcadores cardíacos en pacientes con todas las patologías.

El ANOVA II de la actividad plasmática de CK-MB reveló diferencias significativas en el grupo de patologías asociadas, ($F_{(1, 681)} = 4.12, p < 0.05$) Comparaciones post-hoc indicaron que hubo bajos valores de actividad de CK-MB en las patologías asociadas respecto al grupo control (26.9 ± 2.75 vs $43.30 \pm 20.50, t = 1.99, p < 0.05$) a las 8 hs posteriores al ingreso a la unidad coronaria (Figura 3 B).

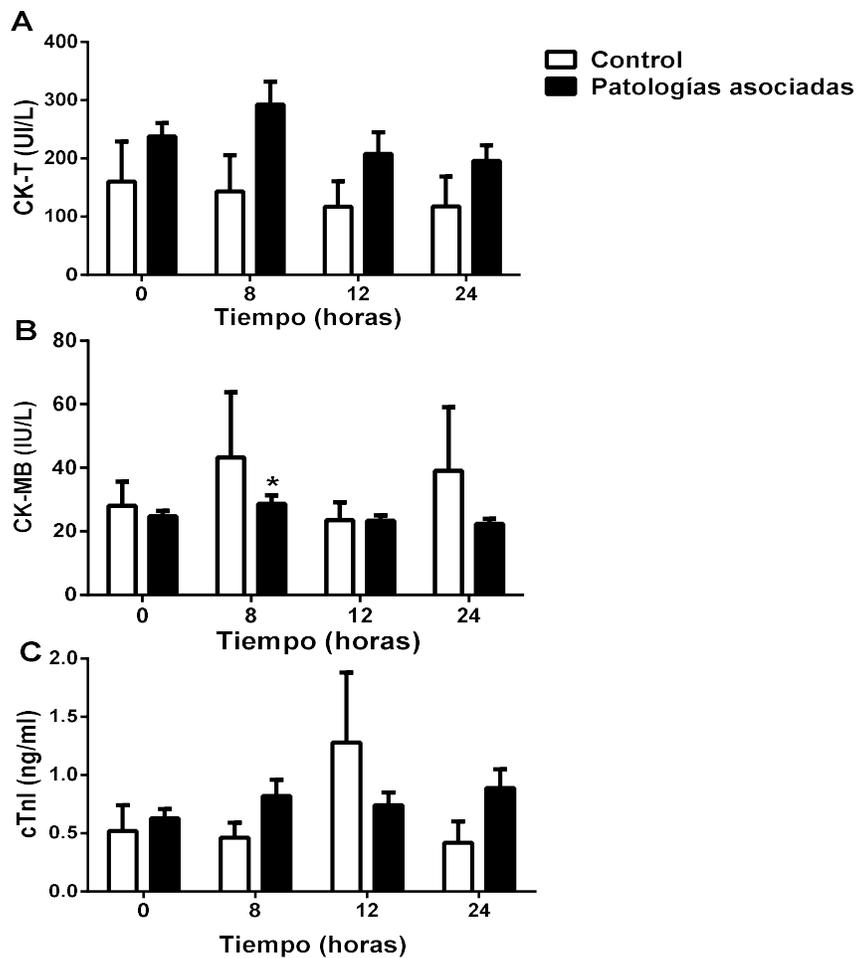


Figura 3. Valores plasmáticos de actividad de CK-T (Panel A), CK-MB (panel B) y de cTnI (Panel C) en pacientes con todas las patologías respecto al grupo control en el momento de admisión a la unidad coronaria (0 hs), y posterior a 8, 12 y 24 hs. * $p < 0.05$ patologías asociadas respecto al grupo control. Los valores representan la media \pm SEM.

6.1.8 Valores plasmáticos y sensibilidad de los marcadores cardíacos dependientes del grado de estenosis en pacientes con todas las patologías.

El ANOVA II de la actividad plasmática de CK-T y CK-MB reveló diferencias significativas respecto al grado de estenosis coronaria, ($F_{(2, 590)} = 8.33, P < 0.05$ y $F_{(2, 592)} = 4.95, p < 0.05$) respectivamente. Comparaciones post-hoc indicaron que hubo altos valores de actividad de CK-T y CK-MB cuando la estenosis fue moderada con respecto a los valores observados cuando la estenosis era normal-leve (430.1 ± 109.9 vs $155.8 \pm 25.3, t = 2.99, p <$

0.05 y 30.1 ± 4.8 vs 21.3 ± 2.7 , $t = 1.99$, $p < 0.05$) respectivamente, solamente a las 8 hs. posteriores al ingreso a la unidad coronaria (Figura 4 A y B).

De igual manera, los niveles plasmáticos de la cTnI mostraron diferencias significativas respecto al grado de estenosis coronaria, ($F_{(2, 591)} = 7.10$, $p < 0.05$), sin embargo, hubo altos niveles cuando la estenosis fue moderada respecto a normal-leve, tanto a las 8 como a las 12 hs. posteriores al ingreso a la unidad coronaria, (1.10 ± 0.24 vs 0.37 ± 0.13 , $t = 2.23$, $p < 0.05$ a las 8 hs. y 1.00 ± 0.25 vs 0.31 ± 0.14 , $t = 2.06$, $p < 0.05$) a las 12 hs (Figura 4 C).

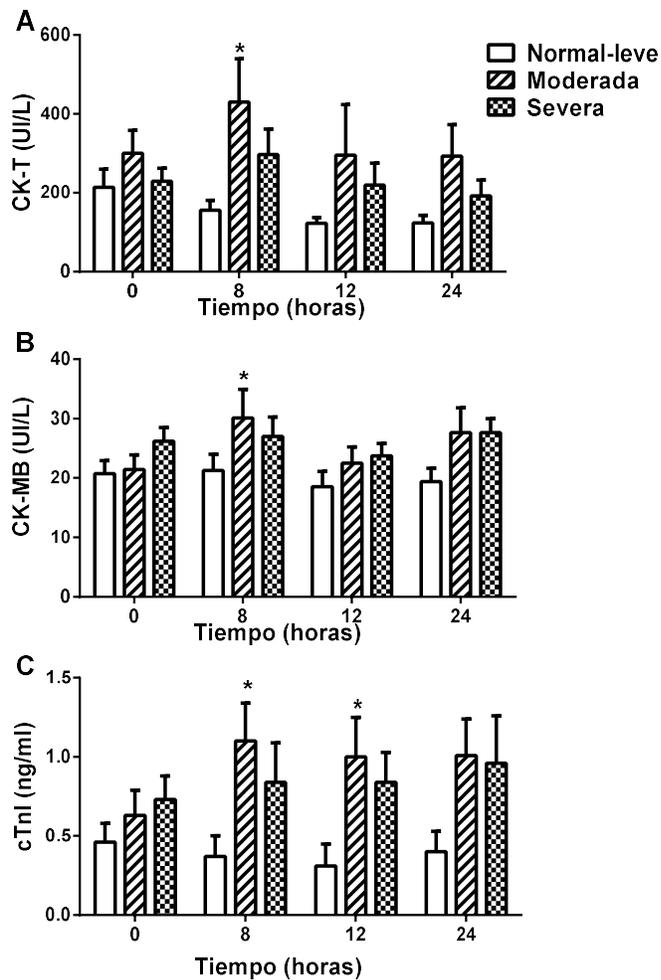


Figura. 4. Valores plasmáticos de actividad de CK-T (Panel A), CK-MB (panel B) y de cTnI (Panel C) en todos los pacientes con estenosis severa, moderada y normal-leve al momento de admisión a la unidad coronaria (0 hs), y posterior a 8, 12 y 24 hs. * $p < 0.05$ Estenosis moderada vs normal-leve. Los valores representan la media \pm SEM.

El análisis de regresión logística mostró que existe más probabilidad de que los pacientes presenten una estenosis moderada cuando los valores plasmáticos de la actividad de CK-T es mayor a 195 (UI/L) (OR: 4.6), a las 8 hs la actividad de CK-MB es mayor a 25 (UI/L) (OR: 4.27) a las 24 hs y cuando los niveles de cTnI son mayores a 0.01 (ng/ml) (OR: 2.62) a las 8 hs, $p < 0.05$. Así mismo, existe más probabilidad de que la estenosis sea severa cuando la actividad de CK-MB es mayor a 25 (UI/L) (OR: 2.46) a las 0 hs y los niveles de cTnI son mayores a 0.01 (ng/ml) (OR: 2.58) a las 8 hs, $p < 0.05$ (Tabla 4).

Tabla 4. *Odds Ratio* de los valores plasmáticos de CK-T, CK-MB y cTnI con respecto a la severidad de la estenosis coronaria.

| T | 0 | 8 | 12 | 24 |
|-------------------------|--------|--------|------|--------|
| CK-T > 195 | | | | |
| Moderada vs normal-leve | 1.86 | 4.63 * | 2.92 | 2.76 |
| Severa vs normal-leve | 1.71 | 2.79 | 1.92 | 1.30 |
| CK-MB >25 | | | | |
| Moderada vs normal-leve | 0.98 | 1.74 | 1.45 | 4.27 * |
| Severa vs normal-leve | 2.46 † | 1.47 | 1.40 | 1.75 |
| cTnI > 0.01 | | | | |
| Moderada vs normal-leve | 1.24 | 2.62 * | 1.86 | 1.43 |
| Severa vs normal-leve | 1.20 | 2.58 † | 1.97 | 1.04 |

T (tiempo) al momento del ingreso a la unidad coronaria (0 hs), y posterior a 8, 12, y 24 hs. CK-T (creatina quinasa total), CK-MB (creatina quinasa MB) y cTnI (troponina I cardíaca). * $p < 0.05$ moderada vs normal-leve, † $P < 0.05$ severa vs normal-leve.

Se encontró una disminución en el porcentaje de pacientes que tienen una relación de valores plasmáticos altos/normales de actividad de CK-T (> 195.0 UI/L)/(≤ 195.0 UI/L) a las 8 hs ($\text{Chi}^2 = 7.40$), $p < 0.05$; CK-MB (> 25 UI/L)/(≤ 25 UI/L) a las 8 hs. ($\text{Chi}^2 = 7.38$), $p < 0.05$; al compararlo con niveles de cTnI (> 0.01 ng/ml)/(≤ 0.01 ng/ml) cuando la estenosis es severa u moderada respecto a normal-leve a las 8 hs. ($\text{Chi}^2 = 6.96$), $p < 0.05$ (Tabla 5).

Tabla 5. Porcentaje de pacientes con valores plasmáticos altos de CK-T, CK-MB y cTnI con respecto a la severidad de la estenosis coronaria.

| T | 0 | 8 | 12 | 24 |
|-----------------------|------|--------|------|------|
| CK-T > 195 | | | | |
| Normal-leve | 23.2 | 10.9 | 6.82 | 14.7 |
| Moderada | 36.0 | 36.1 | 17.6 | 32.3 |
| Severa | 34.1 | 25.4 * | 12.3 | 18.4 |
| CK-MB > 25 | | | | |
| Normal-leve | 17.9 | 17.0 | 14.6 | 12.5 |
| Moderada | 17.6 | 26.3 † | 20.0 | 37.9 |
| Severa | 39.1 | 23.2 * | 19.4 | 20.0 |
| cTnI > 0.01 | | | | |
| Normal-leve | 45.5 | 34.8 | 34.9 | 51.2 |
| Moderada | 51.0 | 58.3 | 50.0 | 60.7 |
| Severa | 50.0 | 58.0 * | 51.4 | 52.8 |

T (tiempo) al momento del ingreso a la unidad coronaria (0 hs), y posterior a 8, 12, y 24 hs. CK-T (creatina quinasa total) (UI/L), CK-MB (creatina quinasa MB) (UI/L) y cTnI (troponina I cardíaca) (ng/ml). *p < 0.05 estenosis severa vs normal-leve; †p < 0.05 estenosis moderada vs normal-leve.

7. Estudio de las patologías asociadas

7.1 DIABETES MELLITUS TIPO II

7.1.1 Correlación entre los marcadores cardíacos en pacientes diabéticos.

Se encontró una correlación positiva entre los valores plasmáticos de actividad CK-T y niveles de cTnI a las 24 hs, $p < 0.05$, actividad de CK-MB a las 0, 8, 12 hs, $p < 0.01$, 24 hs; $p < 0.05$, actividad de CK-MB y niveles de cTnI a las 12 hs, $p < 0.01$ (Tabla 6).

Tabla 6. Correlación entre los valores plasmáticos de actividad de CK-T, CK- MB y los niveles de cTnI en pacientes con DM II.

| T | 0 | 8 | 12 | 24 |
|--------------|--------|--------|--------|-------|
| CK-T ; cTnI | -0.04 | -0.03 | -0.03 | 0.50* |
| CK-T ; CK-MB | 0.46** | 0.57** | 0.53** | 0.40* |
| CK-MB ; cTnI | 0.07 | 0.24 | 0.59** | 0.37 |

T (tiempo) al momento del ingreso a la unidad coronaria (0 hs), y posterior a 8, 12, y 24 hs. Los valores corresponden al coeficiente r de Pearson. * $p < 0.05$; ** $p < 0.001$.

7.1.2 Correlación de los marcadores cardíacos con la edad, IMC, TDC y OC en pacientes diabéticos.

No se encontró correlación entre los valores plasmáticos de actividad de CK-MB, CK-T y niveles de cTnI con la edad, IMC y OC en los pacientes diabéticos, solamente se halló correlación positiva entre la actividad plasmática de CK-MB y TDC a las 12 hs. (Tabla 7).

Tabla 7. Correlación entre valores plasmáticos de CK-T, CK-MB, cTnI y edad, IMC, TDC, OC en pacientes con DM II.

| T | | 0 | 8 | 12 | 24 |
|-------|------|-------|--------|--------|-------|
| CK-T | Edad | 0.14 | 0.10 | 0.09 | 0.04 |
| | IMC | 0.02 | 0.01 | 0.07 | 0.14 |
| | TDC | 0.03 | -0.003 | -0.19 | 0.20 |
| | OC | -0.23 | -0.14 | -0.07 | -0.09 |
| CK-MB | Edad | 0.09 | -0.12 | -0.02 | 0.03 |
| | IMC | 0.03 | -0.07 | -0.08 | -0.16 |
| | TDC | 0.03 | -0.003 | 0.25 * | 0.20 |
| | OC | -0.01 | -0.12 | 0.15 | 0.21 |
| cTnI | Edad | -0.01 | -0.03 | -0.07 | -0.01 |
| | IMC | 0.03 | -0.06 | -0.16 | 0.20 |
| | TDC | 0.06 | -0.14 | 0.03 | 0.01 |
| | OC | 0.02 | 0.02 | 0.17 | -0.14 |

T (tiempo) al momento del ingreso a la unidad coronaria (0 hs), y posterior a 8, 12, y 24 hs. CK-T (creatina quinasa total), CK-MB (creatina quinasa MB) y cTnI (troponina I cardíaca). Los valores corresponden al coeficiente r de Pearson. IMC (índice de masa corporal), TDC (tiempo dolor consulta) y OC (obstrucción coronaria). *p < 0.05.

7.1.3 Cinética de los marcadores cardíacos en pacientes diabéticos de ambos sexos.

En los pacientes con DM II no se encontraron diferencias significativas entre sexo y marcadores cardíacos en todos los tiempos estudiados.

7.1.4 Valores plasmáticos y sensibilidad de los marcadores cardíacos en pacientes diabéticos.

El estudio de la muestra de los pacientes diabéticos usando un grupo control y la separación en los tiempos de permanencia en la unidad coronaria con ANOVA II, mostró que la actividad plasmática de CK-T no se modificó significativamente entre grupo control y diabético, ni durante el tiempo de permanencia de estos grupos en la unidad coronaria (Figura 5 A).

CK-MB mostró diferencias significativas respecto a la enfermedad, ($F_{(1,240)} = 13.08$, $p < 0.05$). Comparaciones post-hoc indicaron que hubo bajos valores plasmáticos de actividad en pacientes con DM II respecto al grupo control a las 8 hs después de la admisión a la unidad coronaria (37.0 ± 14.1 vs 185.9 ± 85.7 , $t = 4.12$, $p < 0.05$). Además CK-MB mostró diferencias significativas respecto al tiempo solamente en el grupo control, ($F_{(3,240)} =$

2.67, $p < 0.05$), observándose bajos valores de actividad de CK-MB (31.20 ± 10.0 vs 185.9 ± 85.7 , $t = 3.19$, $p < 0.05$) a las 0 respecto a 8 hs. (Figura 5 B).

cTnI mostró diferencias significativas respecto a la enfermedad, ($F_{(1,249)} = 4.81$; $p < 0.05$). Las comparaciones post-hoc indicaron que hubo bajos niveles plasmáticos en pacientes con DM II respecto al grupo control (0.61 ± 0.15 vs 2.00 ± 0.93 , $t = 3.34$, $p < 0.05$) a las 12 hs de la admisión a la unidad coronaria (Figura 5 C).

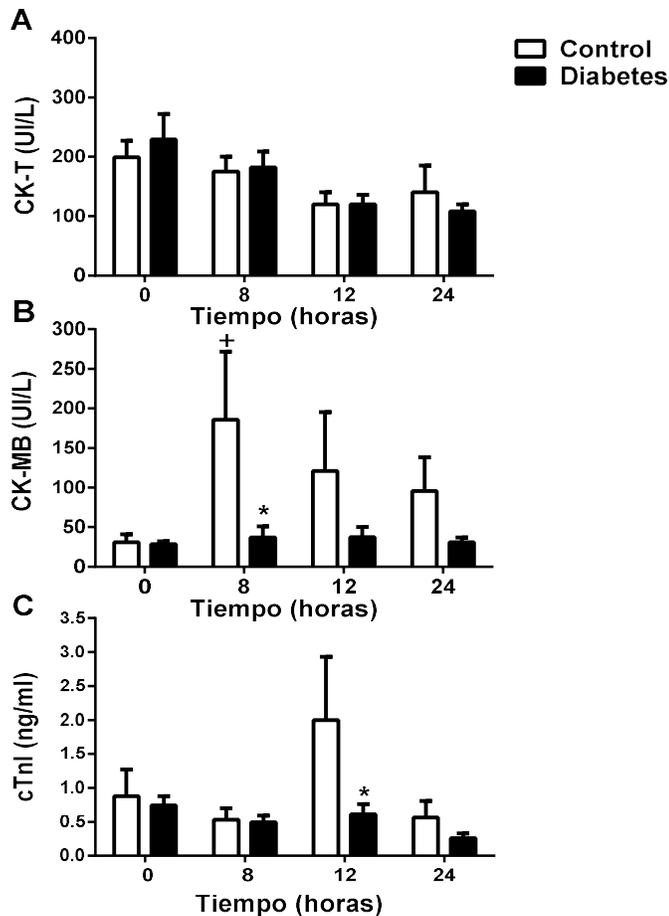


Figura. 5. Valores plasmáticos de la actividad de CK-T (Panel A), CK-MB (Panel B) y niveles de cTnI (panel C) en pacientes con DM II respecto al grupo control en el momento de admisión a la unidad coronaria (0 hs) y posterior a 8, 12, y 24 hs.* $p < 0.05$ DM II respecto grupo control; + $p < 0.05$ 8 vs 0 hs. Los valores representan la media \pm SEM.

En relación a la sensibilidad, el porcentaje de pacientes que tuvieron una relación de valores plasmáticos altos/normales de CK-MB ($> 25\text{UI/L}$) / ($\leq 25\text{UI/L}$) y de cTnI ($> 0.01\text{ng/ml}$) / ($\leq 0.01\text{ng/ml}$) son más bajos en el grupo diabético a las 8 hs; ($\text{Chi}^2 = 5.19$), $p < 0.05$ y 12 hs ($\text{Chi}^2 = 5.36$), $p < 0.05$ respectivamente (Tabla 8).

Tabla 8. Porcentaje de pacientes con valores plasmáticos altos de CK-T, CK -MB, cTnI en los grupos control y en pacientes con DM II.

| T | 0 | 8 | 12 | 24 |
|----------------------|------|-------|-------|------|
| CK-T> 195 | | | | |
| Control | 71.5 | 71.5 | 28.6 | 33.3 |
| Diabetes | 43.4 | 52.3 | 20.0 | 20.0 |
| CK-MB> 25 | | | | |
| Control | 28.6 | 57.1 | 42.9 | 66.7 |
| Diabetes | 28.9 | 19.1* | NE | NE |
| cTnI> 0.01 | | | | |
| Control | 85.7 | 85.7 | 85.7 | 50.0 |
| Diabetes | 44.7 | 46.3 | 39.6* | 50.0 |

T (tiempo) al momento de admisión a la unidad coronaria (0 hs), y posterior a 8, 12, y 24 hs. CK-T (creatina quinasa total) (UI/L), CK-MB (creatina quinasa MB)(UI/L) y cTnI (troponina I cardíaca)(ng/ml). *p < 0.05 diabetes vs control. NE (no estimable)

7.1.5 Valores plasmáticos y sensibilidad de los marcadores cardíacos dependientes del grado de estenosis en pacientes diabéticos.

El ANOVA II de la actividad plasmática de CK-T mostró diferencias significativas respecto a la severidad de la estenosis coronaria, ($F_{(2, 233)} = 4.77, p < 0.05$). El análisis post-hoc indicó que hubo bajos valores de actividad cuando la estenosis fue moderada y severa con respecto a normal leve (127.7 ± 18.6 vs $225.5 \pm 57.9, t = 2.82, p < 0.05$, 173.2 ± 35.8 vs 225.5 ± 57.9), $t = 2.74$ respectivamente en la admisión a la unidad coronaria (0 hs.) (Figura 6 A).

La actividad plasmática de CK-MB mostró diferencias significativas respecto al grado de estenosis coronaria, $F_{(2, 206)} = 3.09, p < 0.05$. El análisis post-hoc indicó que hubo altos valores de actividad cuando la estenosis fue severa respecto a normal-leve y respecto a moderada (58.5 ± 26.8 vs $20.3 \pm 5.3, t = 2.18, p < 0.05$ y 58.5 ± 26.8 vs $14.6 \pm 1.5, t = 2.28, p < 0.05$) respectivamente a las 12 hs. posteriores a la admisión a la unidad coronaria (Figura 6 B).

cTnI mostró diferencias significativas respecto al grado de estenosis coronaria ($F_{(2, 202)} = 3.13, p < 0.05$). Los análisis post-hoc indicaron altos niveles de este marcador cuando el grado de estenosis fue moderada respecto a normal-leve (0.81 ± 0.37 vs $0.03 \pm 0.01, t = 2.01, p < 0.05$) a las 12 hs. de la admisión a la unidad coronaria (Figura 6 C).

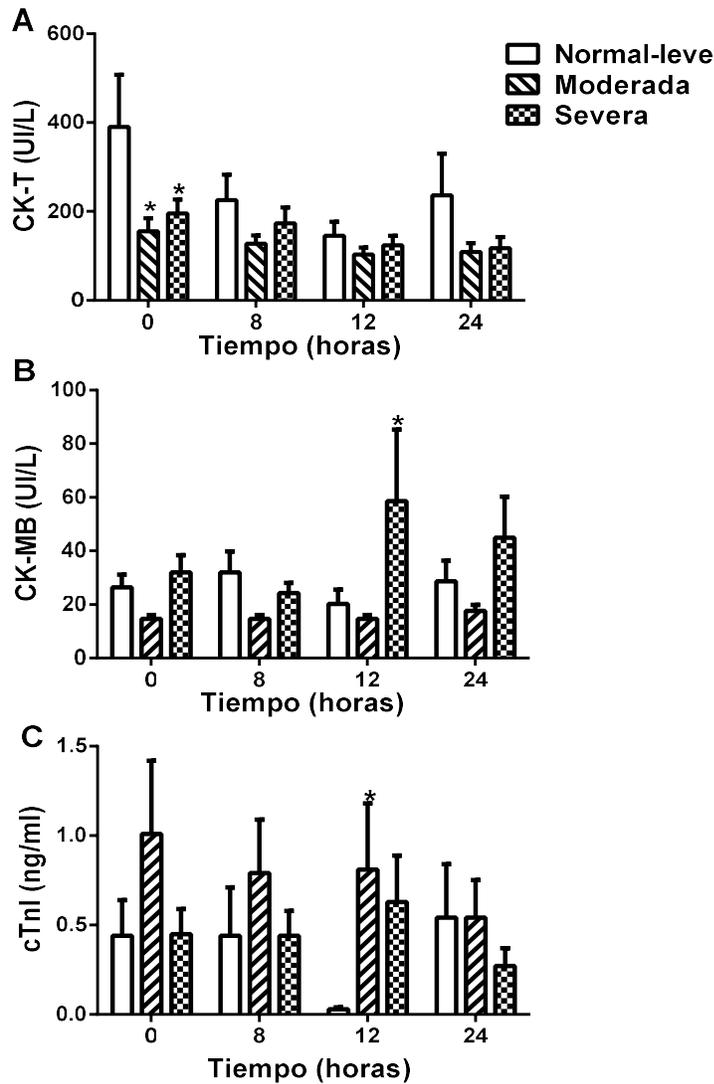


Figura. 6. Valores plasmáticos de actividad de CK-T (Panel A), CK-MB (panel B) y niveles de cTnI (Panel C) en pacientes DM II con estenosis normal-leve, moderada y severa al momento de la admisión a la unidad coronaria (0 hs), y posterior a 8, 12 y 24 hs.* $p < 0.05$ estenosis moderada o estenosis severa vs normal-leve. Los valores representan la media \pm SEM.

El análisis de regresión logística mostró que existe más probabilidad de que los pacientes con diabetes mellitus tipo II con niveles plasmáticos de cTnI > 0.01 (ng/ml) a las 12 hs. tengan una estenosis moderada que normal-leve, (OR: 11.0) $p < 0.05$. (Tabla 9).

Tabla 9: *Odds Ratio* de los valores plasmáticos altos/normales de CK-T, CK-MB y cTnI con respecto a la severidad de la estenosis coronaria en pacientes con DM II.

| T | 0 | 8 | 12 | 24 |
|-------------------------|------|------|--------|------|
| CK-T > 195 | | | | |
| Moderada vs normal-leve | 0.72 | 0.66 | 0.31 | 0.70 |
| Severa vs normal-leve | 1.29 | 1.25 | 0.51 | 1.50 |
| CK-MB > 25 | | | | |
| Moderada vs normal-leve | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 0.31 |
| Severa vs normal-leve | 1.10 | 0.33 | 1.59 | 0.94 |
| cTnI > 0.01 | | | | |
| Moderada vs normal-leve | 2.50 | 2.50 | 11.0 † | 2.00 |
| Severa vs normal-leve | 1.25 | 1.25 | 3.40 | 0.70 |

T (tiempo) al momento del ingreso a la unidad coronaria (0 hs), y posterior a 8, 12, y 24 hs. CK-T (creatina quinasa total) (UI/L), CK-MB (creatina quinasa MB) (UI/L) y cTnI (troponina I cardíaca) (ng/ml). †p < 0.05 estenosis moderada vs normal-leve.

El estudio sobre la estenosis arterial no mostró diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que tuvieron una relación de valores plasmáticos altos/ normales de actividad de CK-T (> 195.0 UI/L)/(≤ 195.0 UI/L). Se encontraron diferencias significativas en la actividad CK-MB (> 25 UI/L)/(≤ 25 UI/L) cuando la estenosis fue severa respecto a moderada a 0 hs ($\text{Chi}^2= 7.13$), $p < 0.05$; severa respecto a moderada y normal-leve a las 8 hs., ($\text{Chi}^2= 6.23$) respectivamente, $p < 0.05$. Además hubo niveles de cTnI (> 0.01 ng/ml)/(≤ 0.01 ng/ml), cuando la estenosis fue severa respecto a normal-leve a las 12 hs ($\text{Chi}^2= 5.74$), $p < 0.05$ (tabla 10).

Tabla 10. Porcentaje de pacientes con valores plasmáticos altos de CK-T, CK-MB y cTnI respecto a la severidad de la estenosis coronaria en pacientes con DM II.

| T | 0 | 8 | 12 | 24 |
|-----------------------|------|-------|-------|------|
| CK-T > 195 | | | | |
| Normal-leve | 41.7 | 50.0 | 26.3 | 22.2 |
| Moderada | 33.3 | 40.0 | 10.0 | 16.7 |
| Severa | 42.9 | 55.6 | 19.2 | 30.0 |
| CK-MB > 25 | | | | |
| Normal-leve | 33.3 | 33.3 | 12.5 | 12.5 |
| Moderada | 3.0* | 10.0* | 5.0 | NE |
| Severa | 35.7 | 14.3 | 18.5 | 27.3 |
| cTnI > 0.01 | | | | |
| Normal-leve | 37.5 | 37.5 | 18.8 | 50.0 |
| Moderada | 60.0 | 60.0 | 63.6 | 66.7 |
| Severa | 42.9 | 42.9 | 44.4* | 50.0 |

T (tiempo) al momento del ingreso a la unidad coronaria (0 hs) y posterior a 8, 12, y 24 hs. CK-T (creatina quinasa total) (UI/L), CK-MB (creatina quinasa MB) (UI/L) y cTnI (troponina I cardíaca) (ng/ml). *p < 0.05 severa vs normal-leve, *p < 0.05 estenosis moderada vs normal-leve y severa. NE (no estimable).

7.1.6 Efecto de los diferentes tratamientos farmacológicos sobre los niveles plasmáticos y la sensibilidad de los marcadores cardíacos en pacientes diabéticos.

Cuando se separaron a los pacientes diabéticos en aquellos que recibían tratamiento con metformina y los que recibían tratamiento con glibenclamida más glizipide, el análisis ANOVA II de la actividad de CK-T no mostro diferencias significativas (Figura 7 A).

Los niveles plasmáticos de la actividad de CK-MB mostraron diferencias significativas con respecto al tratamiento, ($F_{(2, 218)} = 8.08$; $p < 0.05$). El análisis post-hoc, indicó que hubo una disminución de la actividad plasmática en pacientes diabéticos tratados con metformina respecto al grupo control ($52,7 \pm 28.4$ vs 185.9 ± 85.7 , $t = 3.45$, $p < 0.05$), glibenclamida más glizipide (24.5 ± 5.5 vs 185.9 ± 85.7 , $t = 4.12$, $p < 0.05$) a las 8 hs y metformina (17.9 ± 2.5 vs 121.0 ± 74.3 , $t = 2.48$, $p < 0.05$) a las 12 hs de la admisión en la unidad coronaria (Figura 7 B).

Los niveles de cTnI mostraron diferencias significativas en relación al tratamiento ($F_{(2, 259)} = 4.59$ $p < 0.05$). Las pruebas post-hoc indicaron que hubo una disminución en los

niveles plasmáticos de cTnI solamente a las 12 hs en los pacientes tratados con metformina (0.36 ± 0.20 vs 2.00 ± 0.93 , $t = 3.85$, $p < 0.05$), y del grupo tratado con glibenclamida más glizipide (0.68 ± 0.27 vs 2.00 ± 0.93 , $t = 3.06$, $p < 0.05$) respecto al grupo control (Figura 7 C).

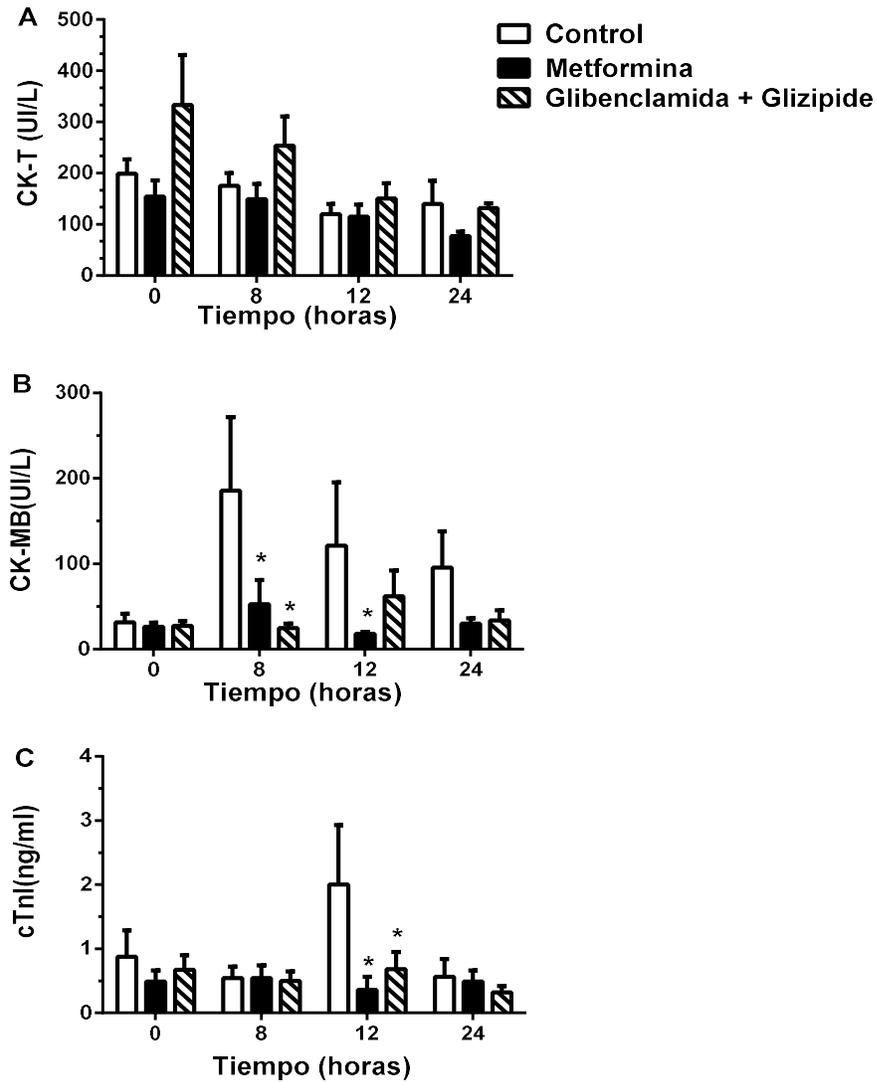


Figura. 7. Valores plasmáticos de la actividad de CK-T (Panel A), CK-MB (Panel B) y niveles de cTnI (Panel C) en grupo control y pacientes con DM II tratados con metformina o glibenclamida más glizipide al momento de admisión a la unidad coronaria (0 hs) y posterior a 8, 12, y 24 hs. * $p < 0.05$ metformina y glibenclamida más glizipide vs control. Los valores representan la media \pm SEM.

El porcentaje de pacientes que tienen una relación valores plasmáticos altos/normales de CK-MB ($> 25\text{UI/L}$) / ($\leq 25\text{UI/L}$) ($\text{Chi}^2 = 5.60$) y cTnI ($>0.01\text{ng/ml}$) ($\leq 0.01 \text{ ng/ml}$) fueron más bajos en los pacientes tratados con metformina respecto al grupo control a las 12 horas ($\text{Chi}^2 = 6.32$); $p < 0.05$ (Tabla 11).

Tabla 11. Porcentaje de pacientes con valores plasmáticos altos de CK-T, CK- MB, cTnI en los grupos control y diabéticos tratados con Met (metformina) y Glib (glibenclamida más glizipide).

| T | 0 | 8 | 12 | 24 |
|-----------------------|------|------|-------|------|
| CK-T > 195 | | | | |
| Control | 71.4 | 71.4 | 42.9 | 33.3 |
| Met | 40.5 | 47.2 | 17.9 | 21.1 |
| Glib | 40.7 | 51.8 | 20.0 | 25.0 |
| CK-MB > 25 | | | | |
| Control | 28.6 | NE | 42.9 | NE |
| Met | 24.3 | 19.4 | 7.1* | 27.8 |
| Glib | 26.0 | 18.5 | 15.3 | 20.0 |
| cTnI > 0.01 | | | | |
| Control | 85.0 | 85.2 | 85.7 | 50.0 |
| Met | 40.5 | 40.0 | 33.3* | 40.9 |
| Glib | 48.1 | 48.1 | 50.0 | 66.7 |

T (tiempo) al momento del ingreso a la unidad coronaria (0 hs), y posterior a 8, 12, y 24 hs. CK-T (creatina quinasa total) (UI/L), CK-MB (creatina quinasa MB) (UI/L) y cTnI (troponina I cardíaca) (ng/ml). * $p < 0.05$ metformina vs control). NE (no estimable).

7.2 HIPERTENSIÓN ARTERIAL

7.2.1 Correlación entre los marcadores cardíacos en pacientes hipertensos.

Se encontró una correlación positiva entre los valores plasmáticos de actividad de CK-T y los niveles de cTnI a las 12 y 24 hs., $p < 0.05$ y de la actividad de CK-MB a las 8 hs., $p < 0.05$ (Tabla 12).

Tabla 12: Correlación entre los valores plasmáticos de actividad de CK-T, CK- MB, y niveles de cTnI en pacientes con HTA.

| T | 0 | 8 | 12 | 24 |
|-------------|-------|-------|-------|-------|
| CK-T; cTnI | 0.15 | 0.01 | 0.65* | 0.83* |
| CK-T; CK-MB | -0.03 | 0.75* | -0.09 | 0.77 |
| CK-MB; cTnI | -0.16 | 0.05 | -0.13 | 0.56 |

T (tiempo) al momento del ingreso a la unidad coronaria (0 hs), y posterior a 8, 12, y 24 hs. Los valores corresponden al coeficiente r de Pearson. * $p < 0.05$.

7.2.2 Correlación entre los marcadores cardíacos y edad, IMC, TDC, PAS y OC en pacientes hipertensos.

Se encontró correlación negativa entre los valores plasmáticos de la actividad de CK-T y PAS a las 0 hs y correlación positiva entre los niveles de cTnI y TDC a las 24 hs (Tabla 13).

Tabla 13. Correlación entre CK-T, CK-MB, cTnI y edad, IMC, TDC, PAS, OC en pacientes con HTA.

| T | | 0 | 8 | 12 | 24 |
|-------|------|--------|-------|-------|-------|
| CK-T | Edad | 0.22 | -0.35 | -0.16 | -0.16 |
| | IMC | 0.42 | 0.26 | 0.16 | 0.16 |
| | TDC | -0.02 | -0.04 | -0.18 | -0.18 |
| | PAS | -0.50* | 0.11 | 0.21 | 0.21 |
| | OC | 0.13 | -0.56 | 0.13 | -0.74 |
| CK-MB | Edad | -0.27 | -0.14 | -0.26 | -0.22 |
| | IMC | -0.27 | -0.22 | -0.12 | 0.49 |
| | TDC | 0.10 | -0.19 | -0.11 | 0.54 |
| | PAS | -0.27 | -0.14 | -0.26 | -0.22 |
| | OC | 0.24 | -0.22 | -0.04 | -0.20 |
| cTnI | Edad | 0.24 | 0.21 | -0.08 | -0.02 |
| | IMC | -0.22 | -0.12 | -0.19 | 0.07 |
| | TDC | 0.22 | 0.13 | 0.27 | 0.49* |
| | PAS | 0.24 | 0.21 | -0.08 | -0.05 |
| | OC | 0.08 | -0.10 | 0.13 | -0.63 |

T (tiempo) al momento del ingreso a la unidad coronaria (0 hs), y posterior a 8, 12, y 24 hs. CK-T (creatina quinasa total), CK-MB (creatina quinasa MB) y cTnI (troponina I cardíaca). Los valores corresponden al coeficiente r de Pearson. Edad (años), IMC (índice de masa corporal), TDC (tiempo dolor consulta), PAS (presión arterial sistólica), y OC (obstrucción coronaria). *p < 0.05.

7.2.3 Cinética de los marcadores cardíacos en pacientes hipertensos de ambos sexos.

No se encontraron diferencias significativas entre el sexo y los valores plasmáticos de los marcadores en todos los tiempos estudiados.

7.2.4 Valores plasmáticos y sensibilidad de los marcadores cardíacos en pacientes hipertensos.

El ANOVA II de los valores plasmáticos de actividad de CK-T y los niveles de cTnI no mostró diferencias significativas (Figura 8 A y C). CK-MB mostró diferencias significativas respecto a la enfermedad, ($F_{(1,92)} = 12.12$, $p < 0.05$). Las comparaciones post-hoc indicaron que hubo bajos valores de actividad en pacientes con HTA respecto al grupo control (19.0 ± 2.35 vs 68.7 ± 25.9 , $t = 3.54$, $p < 0.05$) a las 8 hs de la admisión a la unidad coronaria. (Figura 8 B).

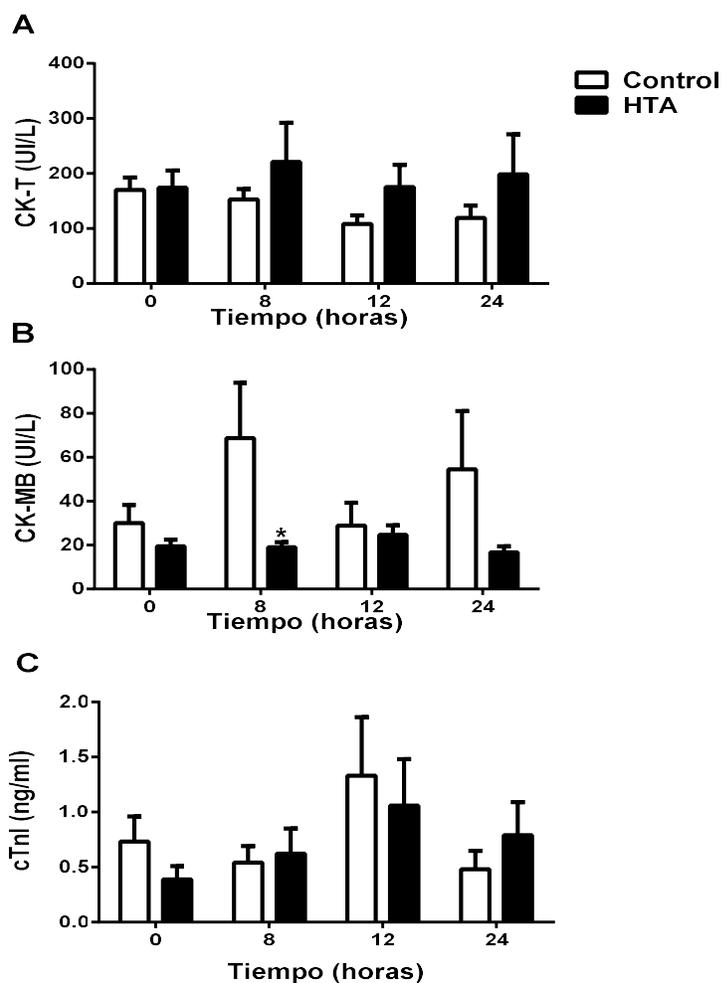


Figura 8. Valores plasmáticos de la actividad de CK-T (Panel A), CK-MB (Panel B) y niveles de cTnI (panel C) en pacientes con HTA respecto al grupo control al momento de admisión a la unidad coronaria (0 hs.) y posterior a 8, 12, y 24 hs.* $p < 0.05$. HTA vs grupo control. Los valores representan la media \pm SEM.

Se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que tienen una relación de niveles plasmáticos altos/normales cTnI ($> 0.01\text{ng/ml}$)/ ($\leq 0.01\text{ ng/ml}$) a las 0 hs; ($\text{Chi}^2 = 3.76$), $p < 0.05$ (Tabla 14).

Tabla 14. Porcentaje de pacientes con valores plasmáticos altos de CK-T, CK-MB, cTnI en los grupos control e HTA.

| T | 0 | 8 | 12 | 24 |
|-----------------------|--------|------|------|------|
| CK-T > 195 | | | | |
| Control | 36.4 | 27.3 | NE | NE |
| HTA | 31.8 | 41.7 | 35.3 | 45.5 |
| CK-MB > 25 | | | | |
| Control | 30.8 | 40.0 | 10.0 | 10.0 |
| HTA | 37.5 | 21.4 | 33.3 | 27.3 |
| cTnI > 0.01 | | | | |
| Control | 76.9 | 70.0 | 75.0 | 33.3 |
| HTA | 43.5 * | 69.2 | 52.6 | 68.7 |

T (tiempo) al momento de admisión a la unidad coronaria (0 hs), y posterior a 8, 12, y 24 hs. CK-T (creatina quinasa total) (UI/L), CK-MB (creatina quinasa MB) (UI/L), cTnI (troponina I cardíaca) (ng/ml) e HTA (hipertensión arterial). *p < 0.05 HTA vs control. NE (no estimable).

7.2.5 Valores plasmáticos y sensibilidad de los marcadores cardíacos respecto al grado de estenosis coronaria en pacientes hipertensos.

El ANOVA II de la actividad plasmática de CK-T mostró diferencias significativas respecto al grado de estenosis coronaria, ($F_{(2, 236)} = 5.58$, $p < 0.05$). Las comparaciones post-hoc indicaron altos valores de actividad cuando la estenosis fue moderada respecto a normal-leve y severa (465.0 ± 234.5 vs 111.5 ± 11.5 , $t = 2.102$, 465.0 ± 234.5 vs 110.3 ± 15.60 , $t = 2.31$, $p < 0.05$) a las 24 hs. de la admisión a la unidad coronaria (Figura 9 A).

Valores plasmáticos de actividad plasmática de CK-MB y niveles de cTnI no mostraron diferencias significativas respecto al grado de estenosis coronaria (Figura 9 B y C)

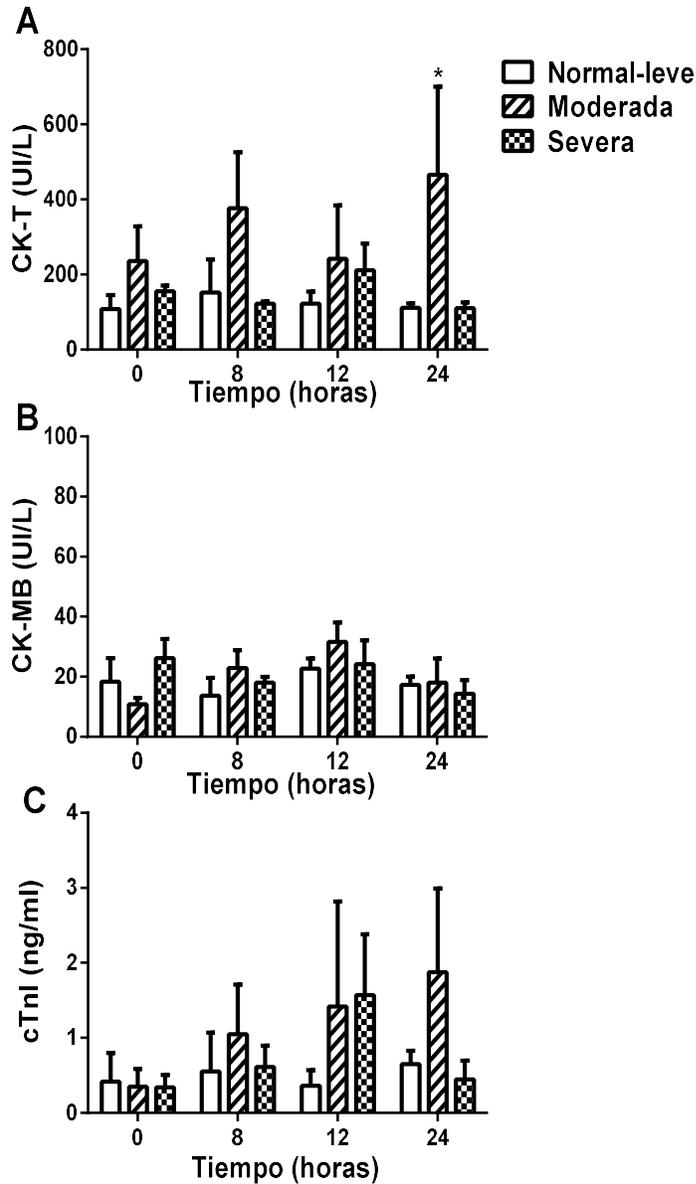


Figura 9. Valores plasmáticos de actividad de CK-T (Panel A), CK-MB (panel B) y niveles de cTnI (Panel C) en pacientes hipertensos con estenosis severa, moderada y normal-leve al momento de admisión a la unidad coronaria (0 hs), y posterior a 8, 12 y 24 hs. * $p < 0.05$, estenosis moderada respecto a normal-leve y severa. Los valores representan la media \pm SEM.

El análisis de regresión logística mostró que existe más probabilidad de tener una estenosis moderada y severa respecto a normal-leve con valores plasmáticos de actividad de CK-T > 195 (UI/L) (OR: 2.50; 2.80) a las 8 horas y niveles de cTnI > 0.01 (ng/ml) a las 24 hs, (OR: 3.87; 1.72), $p < 0.05$ (Tabla 15).

Tabla 15: *Odds Ratio* de los valores plasmáticos altos/normales de CK-T, CK-MB y cTnI respecto a la severidad de la estenosis en pacientes con HTA.

| T | 0 | 8 | 12 | 24 |
|-------------------------|------|-------|------|-------|
| CK-T > 195 | | | | |
| Moderada vs normal-leve | 1.09 | 2.50* | 3.01 | 1.00 |
| Severa vs normal-leve | 0.15 | 2.80* | 2.98 | 0.25 |
| CK-MB > 25 | | | | |
| Moderada vs normal-leve | 0.60 | 1.00 | 1.00 | 1.00 |
| Severa vs normal-leve | 3.75 | 1.00 | 0.86 | 1.00 |
| cTnI > 0.01 | | | | |
| Moderada vs normal-leve | 5.60 | 1.00 | 1.00 | 3.87* |
| Severa vs normal-leve | 2.40 | 3.00 | 0.25 | 1.72* |

T (tiempo) al momento del ingreso a la unidad coronaria (0 hs), y posterior a 8, 12, y 24 hs. CK-T (creatina quinasa total) (UI/L), CK-MB (creatina quinasa MB) (UI/L) y cTnI (troponina I cardíaca) (ng/ml). *p < 0.05 moderada vs normal-leve.

Se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que tienen una relación de valores plasmáticos altos/normales de actividad de CK-T cuando la estenosis es moderada respecto severa y normal-leve a las 24 hs; ($\text{Chi}^2= 6.67$), $p < 0.05$ (tabla 16).

Tabla 16. Porcentaje de pacientes hipertensos con valores plasmáticos altos de CK-T, CK-MB y cTnI con respecto a la severidad de la estenosis arterial.

| T | 0 | 8 | 12 | 24 |
|-----------------------|------|------|------|-------|
| CK-T > 195 | | | | |
| Normal-leve | 25.0 | 20.0 | NE | 10.0 |
| Moderada | NE | NE | 50.0 | 90.0* |
| Severa | 22.2 | 25.0 | 50.0 | 40.0 |
| CK-MB > 25 | | | | |
| Normal-leve | 25.0 | 0.00 | 25.0 | 0.00 |
| Moderada | 16.7 | NE | NE | NE |
| Severa | 55.6 | 0.00 | 22.2 | 0.00 |
| cTnI > 0.01 | | | | |
| Normal-leve | 25.0 | 33.3 | 50.0 | 100 |
| Moderada | 66.7 | NE | 50.0 | 75.0 |
| Severa | 44.4 | 60.0 | 55.6 | 57.1 |

T (tiempo) al momento del ingreso a la unidad coronaria (0 hs), y posterior a 8, 12, y 24 hs. CK-T (creatina quinasa total), CK-MB (creatina quinasa MB) y cTnI (troponina I cardíaca). *p < 0.05 moderada vs normal-leve. NE (no estimable).

7.2.6 Presión arterial sistólica en pacientes hipertensos tratados con IECA y BB.

No se encontraron diferencias significativas entre los valores de PAS en el grupo de hipertensos tratados con IECA y en los tratados con BB con respecto al grupo control (tabla 17).

Tabla 17. Presión arterial sistólica (PAS) y porcentaje de pacientes que tienen valores mayores a 128 mmHg en el grupo control y en pacientes hipertensos tratados con IECA y BB.

| | Control | IECA | BB |
|-------|---------------|---------------|------------|
| PAS | 127.5 ± 22.43 | 138.8 ± 22.37 | 145 ± 11.7 |
| > 128 | 53.8% | 66.7% | 63.6% |

PAS (mmHg) (Media ± SD). IECA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina), BB (beta bloqueantes).

7.2.7 Efecto de los diferentes tratamientos farmacológicos sobre los niveles plasmáticos y la sensibilidad de los marcadores cardíacos de pacientes hipertensos.

El ANOVA II de la actividad plasmática de CK-MB en el grupo de pacientes con HTA mostró diferencias significativas respecto al tratamiento, ($F_{(2, 94)} = 4.62$; $p < 0.05$). Las comparaciones post-hoc mostraron baja actividad en los hipertensos tratados con IECA respecto al grupo control (16.18 ± 1.97 vs 68.70 ± 25.2 , $t = 3.500$, $p < 0.05$) a las 8 hs después de la admisión a la unidad coronaria. (Figura 10 B). Los valores plasmáticos de actividad de CK-T y los niveles de cTnI no mostraron diferencias significativas (Figura 10 A y C).

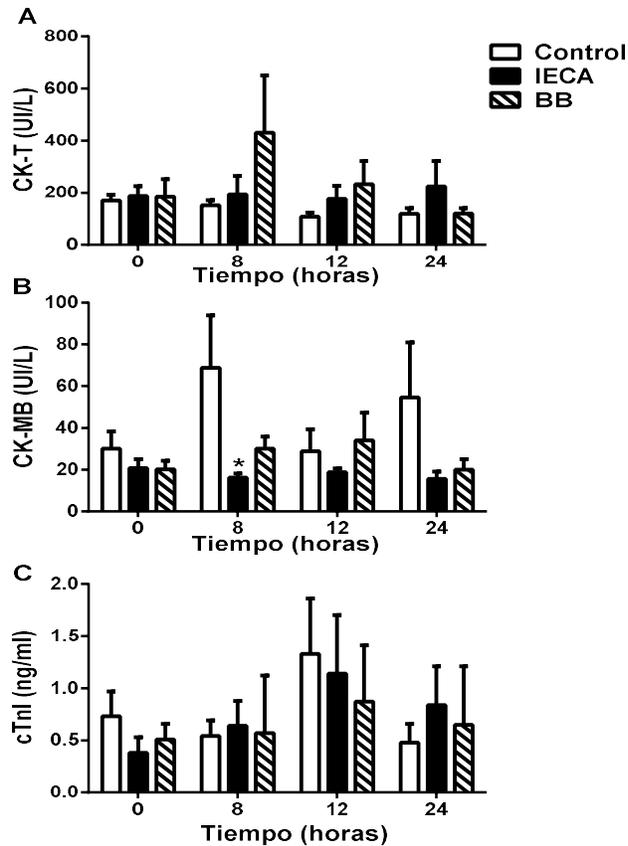


Figura. 10. Valores plasmáticos de la actividad de CK-T (Panel A), CK-MB (panel B) y niveles cTnI (Panel C) en el grupo control y pacientes con HTA tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y betabloqueantes (BB) al momento de admisión a la unidad coronaria (0 hs) y posterior a 8,12 y 24 hs.* $p < 0.05$ IECA vs grupo control. Los valores representan la media \pm SEM.

El porcentaje de pacientes que tienen relación de niveles plasmáticos altos/normales de cTnI ($>0.01\text{ng/ml}$) / ($\leq 0.01\text{ ng/ml}$) fue más bajo en los pacientes tratados con IECA respecto al grupo control a las 0 hs ($\text{Chi}^2 = 6.75$), $p < 0.05$ (Tabla 18).

Tabla 18. Porcentaje de pacientes con valores plasmáticos altos de CK-T, CK-MB y cTnI en los grupos control e hipertensos tratados con IECA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) y BB (beta bloqueantes).

| T | 0 | 8 | 12 | 24 |
|-----------------------|-------|------|------|------|
| CK-T > 195 | | | | |
| Control | 40.0 | 30.0 | 11.1 | 25.0 |
| IECA | 26.7 | 40.0 | NE | NE |
| BB | 37.5 | 33.3 | 12.5 | 20.0 |
| CK-MB > 25 | | | | |
| Control | 33.3 | 44.4 | 11.1 | 25.0 |
| IECA | 40.0 | 25.0 | 18.2 | 50.0 |
| BB | 30.0 | NE | 50.0 | NE |
| cTnI > 0.01 | | | | |
| Control | 83.3 | 77.8 | 81.8 | 37.5 |
| IECA | 33.3* | 63.6 | 41.7 | 60.0 |
| BB | 55.6 | 66.7 | 62.5 | 71.4 |

T (tiempo) al momento de admisión a la unidad coronaria (0 hs), y posterior a 8, 12, y 24 hs. CK-T (creatina quinasa total) (UI/L), CK-MB (creatina quinasa MB) (UI/L) y cTnI (troponina I cardíaca) (ng/ml). *p < 0.05 IECA vs grupo control. NE (no estimable).

7.3 OTRAS PATOLOGÍAS ASOCIADAS.

IAM en un 1.8 % de los casos (n=4), IRC en un 6.2% (n=14), CA2.7 % (n=6), DLP16.9 % (n=38), tabaquismo 20.0 % (n=90), ACV 9.3 % (n=35), ICC 4.4 % de los casos (n=10) y obesidad con una prevalencia de un 41.8 %(n=94).

7.3.1 Correlación entre los marcadores cardíacos en pacientes con otras patologías.

Se encontró correlación positiva entre los valores plasmáticos de la actividad de CK-T y niveles de cTnI a 0, 8, 12 y 24 horas, $p < 0.01$; y actividad de CK-MB a 0, 8, y 24 horas, $p < 0.01$; actividad de CK-MB y niveles de cTnI a las 8 horas, $p < 0.05$ (Tabla 19).

Tabla 19: Correlación entre valores plasmáticos de la actividad CK-T, CK-MB, y niveles de cTnI en pacientes con otras patologías.

| T | 0 | 8 | 12 | 24 |
|-------------|--------|--------|--------|--------|
| CK-T; cTnI | 0.32** | 0.41** | 0.41** | 0.62** |
| CK-T; CK-MB | 0.23** | 0.46** | 0.17 | 0.60** |
| CK-MB; cTnI | 0.05 | 0.30* | 0.17 | 0.25 |

T (tiempo) al momento del ingreso a la unidad coronaria (0 hs), y posterior a 8, 12, y 24 hs. Los valores corresponden al coeficiente r de Pearson. * $p < 0.05$; ** $p < 0.001$.

7.3.2 Correlación entre los marcadores cardíacos y edad, IMC, TDC y OC en pacientes con otras patologías.

No se encontró correlación entre los valores plasmáticos de actividad de CK-T, CK-MB, niveles de cTnI y edad, IMC TDC y OC (Tabla 20).

Tabla 20. Correlación entre los valores plasmáticos de actividad de CK-T, CK-MB, niveles de cTnI y edad, IMC, TDC, OC en pacientes con otras patologías.

| T | | 0 | 8 | 12 | 24 |
|-------|------|-------|-------|-------|-------|
| CK-T | Edad | 0.03 | 0.02 | 0.02 | 0.03 |
| | IMC | -0.09 | -0.03 | 0.11 | 0.12 |
| | TDC | -0.07 | 0.03 | -0.01 | 0.03 |
| | OC | 0.04 | 0.14 | 0.07 | 0.09 |
| CK-MB | Edad | -0.02 | 0.00 | -0.12 | 0.01 |
| | IMC | -0.05 | -0.04 | 0.04 | 0.02 |
| | TDC | 0.01 | 0.004 | 0.09 | -0.09 |
| | OC | 0.09 | 0.05 | 0.05 | 0.08 |
| cTnI | Edad | -0.01 | 0.01 | 0.03 | 0.02 |
| | IMC | 0.06 | 0.06 | -0.05 | -0.05 |
| | TDC | 0.15 | 0.08 | -0.01 | 0.17 |
| | OC | 0.12 | 0.11 | 0.10 | 0.12 |

T (tiempo) al momento del ingreso a la unidad coronaria (0 hs), y posterior a 8, 12, y 24 hs. CK-T (creatina quinasa total), CK-MB (creatina quinasa MB) y cTnI (troponina I cardíaca). Los valores corresponden al coeficiente r de Pearson. IMC (índice de masa corporal), TDC (tiempo dolor consulta) y OC (obstrucción coronaria).

7.3.3 Cinética de los marcadores cardíacos en pacientes con otras patologías de ambos sexos.

Se encontraron diferencias significativas entre el sexo y los valores plasmáticos de los marcadores. El ANOVA II mostró diferencias significativas de la actividad de CK-MB respecto al tiempo, ($F_{(3, 450)} = 4.34, p < 0.05$). Las comparaciones post-hoc indicaron que en el sexo masculino se incrementaron los valores de actividad entre las 0 y las 8 hs. (20.5 ± 3.60 vs $38.0 \pm 12.2, t = 2.75, p < 0.05$), y posteriormente descendieron a valores similares a los hallados en el ingreso (0 hs) (Figura 11 B).

No se encontraron diferencias significativas entre los valores plasmáticos de actividad de CK-T y niveles de cTnI entre ambos sexos (Figura 11 A y C).

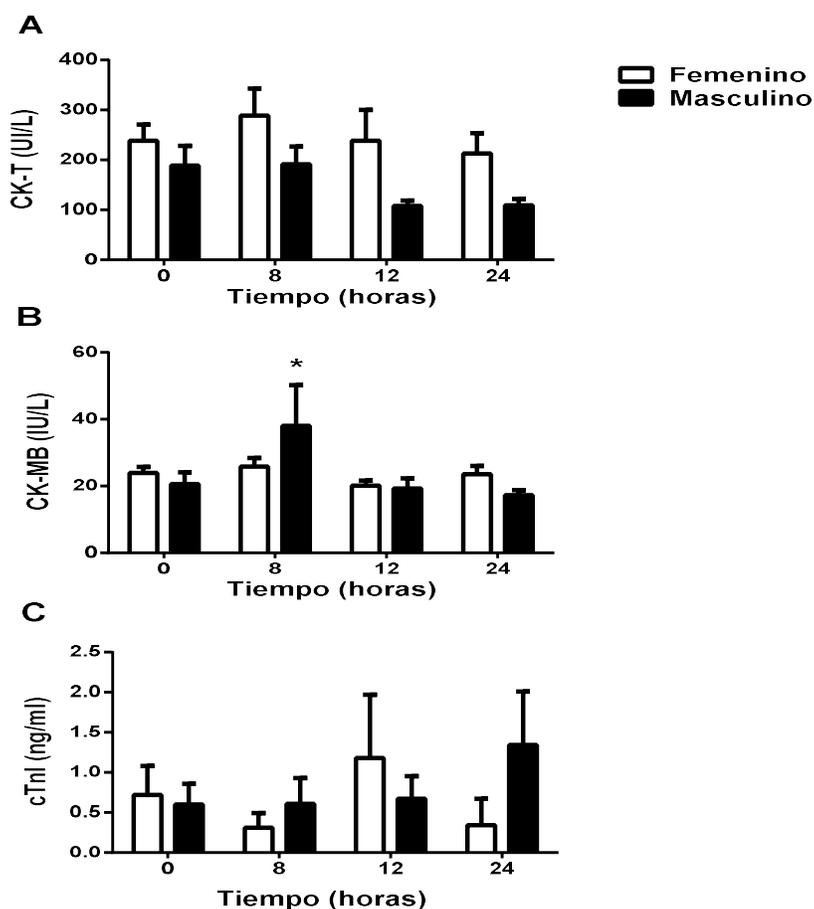


Figura.11. Valores plasmáticos de actividad de CK-T (Panel A), CK-MB (panel B) y de cTnI (Panel C) en pacientes de ambos sexos al momento de admisión a la unidad coronaria (0 hs), y posterior a 8, 12 y 24 hs. * $p < 0.05$ 8 hs vs 24 hs. Los valores representan la media \pm SEM.

7.3.4 Valores plasmáticos de los marcadores y sensibilidad cardíacos en pacientes con otras patologías.

El ANOVA II de la actividad plasmática de CK-MB mostró diferencias significativas respecto a la presencia de otras patologías, ($F_{(1, 452)} = 7.21, p < 0.05$). Comparaciones post-hoc indicaron que hubo bajos valores de actividad de CK-MB en las otras patologías asociadas respecto al grupo control (26.5 ± 2.70 vs $43.3 \pm 20.5, t = 2.31, p < 0.05$), a las 8 hs de la admisión a la unidad coronaria. (Figura 12 B).

No se encontraron diferencias significativas entre los valores plasmáticos de actividad de CK-T y niveles de cTnI respecto al grupo control (Figura 12 A, C).

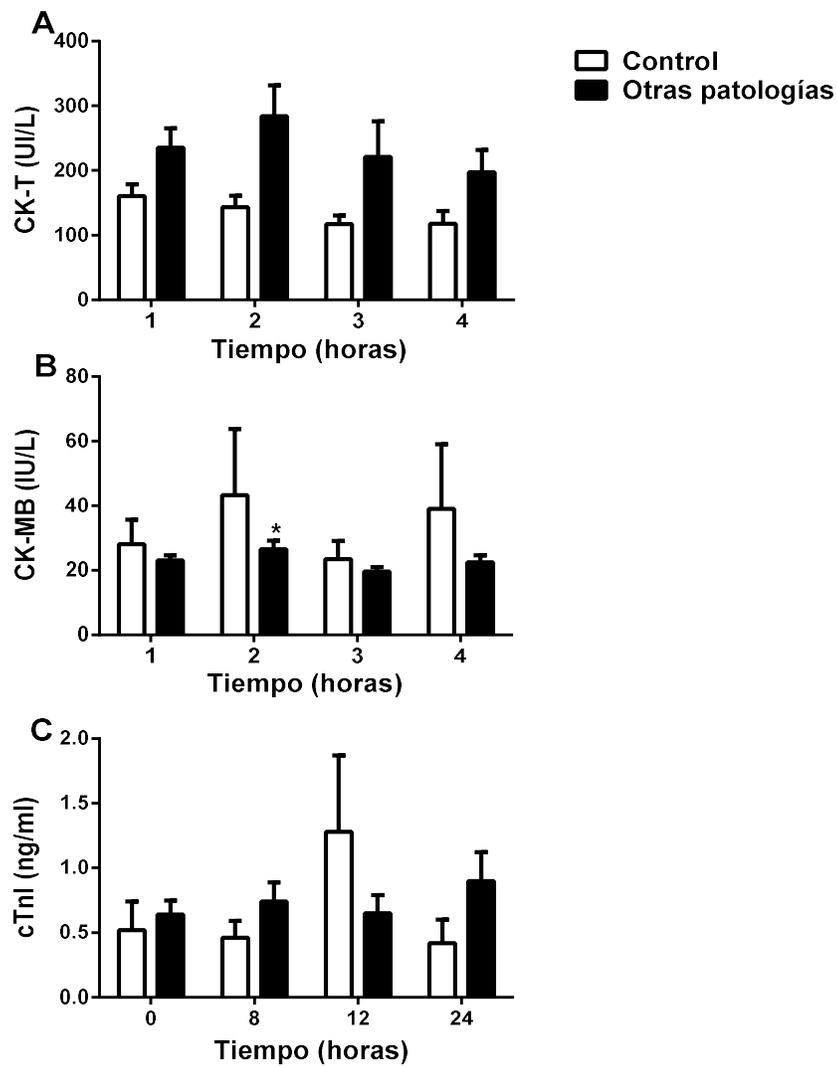


Figura. 12. Valores plasmáticos de la actividad de CK-T (Panel A), CK-MB (Panel B) y niveles de cTnI (panel C) otras patologías respecto al grupo control al momento de admisión a la unidad coronaria (0 hs) y posterior a 8, 12, y 24 hs.* $p < 0.05$ otras patologías asociadas respecto al grupo control. Los valores representan la media \pm SEM.

7.3.5 Valores plasmáticos y sensibilidad de los marcadores cardíacos respecto al grado de estenosis coronaria en pacientes con otras patologías asociadas.

El ANOVA II no mostró diferencias significativas en los valores plasmáticos de la actividad de CK-T, CK-MB y niveles de cTnI respecto a la estenosis de las arterias coronarias (Figura 13 A, B y C).

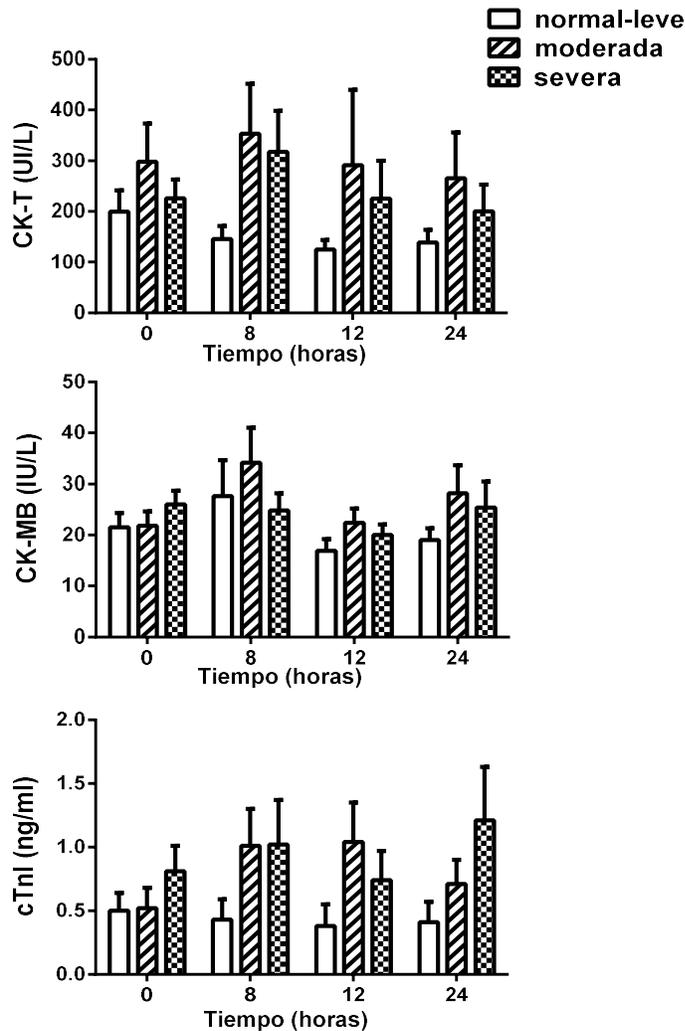


Figura. 13. Valores plasmáticos de actividad de CK-T (Panel A), CK-MB (panel B) y niveles de cTnI (Panel C) en pacientes con estenosis severa, moderada y normal-leve al momento de admisión a la unidad coronaria (0 hs), y posterior a 8, 12 y 24 hs. Los valores representan la media \pm SEM.

El análisis de regresión logística mostró que existe más probabilidad de que los pacientes con otras patologías asociadas tengan una estenosis moderada respecto a normal-leve cuando los niveles plasmáticos de cTnI son > 0.01 (ng/ml) (OR: 4.64) a las 8 hs, $p < 0.05$ (Tabla 21).

Tabla 21: *Odds Ratio* de los valores plasmáticos altos/normales de CK-T, CK-MB y niveles de cTnI respecto a la severidad de la estenosis coronaria en pacientes con otras patologías.

| T | 0 | 8 | 12 | 24 |
|-------------------------|------|--------|------|------|
| CK-T>195 | | | | |
| Moderada vs normal-leve | 1.39 | 2.53 | 1.60 | 1.31 |
| Severa vs normal-leve | 2.17 | 2.25 | 1.04 | 0.84 |
| CK-MB>25 | | | | |
| Moderada vs normal-leve | 0.73 | 2.30 | 1.77 | 1.31 |
| Severa vs normal-leve | 1.76 | 1.46 | 0.72 | 0.84 |
| cTnI> 0.01 | | | | |
| Moderada vs normal-leve | 1.09 | 4.64 * | 2.01 | 1.44 |
| Severa vs normal-leve | 1.08 | 2.98 | 1.44 | 1.27 |

T (tiempo) al momento del ingreso a la unidad coronaria (0 hs) y posterior a 8, 12, y 24 hs. CK-T (creatina quinasa total) (UI/L), CK-MB (creatina quinasa MB) (UI/L) y cTnI (troponina I cardíaca) (ng/ml). * $p < 0.05$ moderada vs normal-leve.

No se encontraron diferencias significativas en porcentaje de pacientes que tuvieron una relación de valores plasmáticos altos/normales de actividad de CK-T, CK-MB y niveles altos/normales de cTnI (tabla 22).

Tabla 22. Porcentaje de pacientes con otras patologías con valores plasmáticos altos de CK-T, CK-MB y cTnI respecto a la severidad de la estenosis coronaria.

| T | 0 | 8 | 12 | 24 |
|-----------------------|------|------|------|------|
| CK-T >195 | | | | |
| Normal-leve | 18.4 | 12.5 | 10.3 | 21.7 |
| Moderada | 28.6 | 34.8 | 14.8 | 27.3 |
| Severa | 36.2 | 24.4 | 8.3 | 20.6 |
| CK-MB > 25 | | | | |
| Normal-leve | 18.4 | 15.7 | 17.0 | 13.0 |
| Moderada | 17.1 | 29.2 | 26.3 | 38.1 |
| Severa | 31.0 | 21.3 | 23.2 | 21.4 |
| cTnI > 0.01 | | | | |
| Normal-leve | 42.1 | 32.3 | 34.4 | 50.0 |
| Moderada | 48.5 | 56.5 | 52.0 | 55.0 |
| Severa | 48.3 | 55.6 | 45.7 | 48.5 |

T (tiempo) al momento del ingreso a la unidad coronaria (0 hs), y posterior a 8, 12, y 24 hs. CK-T (creatina quinasa total), CK-MB (creatina quinasa MB) y cTnI (troponina I cardíaca).

No hubo diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que tienen una relación de valores plasmáticos altos/normales de marcadores entre el grupo control y otras patologías asociadas (Tabla 23).

Tabla 23. Porcentaje de pacientes que tienen valores plasmáticos altos de CK-T, CK - MB, cTnI en los grupos control y otras patologías asociadas.

| T | 0 | 8 | 12 | 24 |
|-----------------------|------|------|------|------|
| CK-T >195 | | | | |
| Control | 28.6 | 30.8 | 09.1 | 28.6 |
| Patologías | 27.7 | 24.0 | 10.3 | 21.0 |
| CK-MB > 25 | | | | |
| Control | 28.6 | 25.0 | 22.2 | 14.3 |
| Patologías | 24.1 | 21.4 | 13.7 | 23.0 |
| cTnI > 0.01 | | | | |
| Control | 53.8 | 66.7 | 66.7 | 44.4 |
| Patologías | 47.4 | 48.5 | 44.7 | 50.7 |

T (tiempo) al momento de admisión a la unidad coronaria (0 hs), y posterior a 8, 12, y 24 hs. CK-T (creatina quinasa total) (UI/L), CK-MB (creatina quinasa MB) (UI/L) y cTnI (troponina I cardíaca) (ng/ml).

8. DISCUSIÓN

8.1 Distribución muestra estudiada.

Las enfermedades prevalentes que están más frecuentemente asociadas con el SCASEST son la DM II, HTA, tabaquismo, DLP y obesidad (Sharma, 2014). Barakoti y colaboradores coinciden con otros autores que la HTA, DM II, tabaquismo y DLP son los factores de riesgo asociados a los SCA (Barakoti, 2014). El análisis de nuestra muestra de los pacientes ingresados a la unidad coronaria de la clínica Reina Fabiola la HTA, DM II tabaquismo, DLP, IRC entre otras, fueron las patologías más prevalentes. El bajo porcentaje de pacientes (6.22 %) ingresados a la unidad coronaria sin ninguna patología asociada confirma la importancia de estas enfermedades anteriormente citadas como desencadenantes del SCASEST.

8.2 Características clínicas y epidemiológicas del SCASEST.

Los estudios epidemiológicos realizados en todo el mundo han permitido constatar un aumento en la tasa de incidencia de SCASEST entre 1997 y 2005. Este aumento está directamente vinculado a los cambios de vida de la sociedad. Autores señalan en los pacientes con SCASEST una edad promedio de 73.4 años, un 53 % de hombres, con un 35.6 % de diabetes como enfermedad asociada, un IMC de 27.2, una PAS promedio de 144.2 mmHg con mayor cantidad de pacientes tratados con BB que IECA (McManus et al., 2011). Otros autores han identificado un aumento en la prevalencia del SCASEST en el período 2002 al 2011. Al respecto hubo un aumento en la media de la edad de los pacientes de 40 a 64 años, con mayor cantidad de hombres respecto a mujeres, así como incremento de la prevalencia de tabaquismo, DLP, EAC, IAM, DM II, HTA, obesidad, enfermedad vascular periférica y IRC (Khera, 2014). Otros autores han estudiado durante una década los cambios en las características clínicas de pacientes adultos mayores con SCASEST ingresados

en unidades de cuidados cardíacos. Los resultados mostraron que las enfermedades o comorbilidades aumentaban, específicamente la HTA, DM II e IRC que presentaron mayores diferencias significativas cuando se comparaban durante los diferentes períodos estudiados. Respecto a la HTA la PAS media fue elevada y el tratamiento más utilizado

fueron los IECA respecto a los BB (De Luca et al., 2014). En concordancia con los autores anteriormente citados las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes incluidos en nuestro estudio son muy similares. Al respecto la DM II e HTA son las enfermedades más prevalentes como enfermedades asociadas o comorbilidades comunes en la evolución del SCA, ya que ambas son factores de riesgo no modificables como consecuencia de factores genéticos, que predisponen a adquirirlas, sin embargo puede modificarse o tratarse los síntomas como el control de glucemia y la presión arterial. En estos pacientes encontramos que las patologías prevalentes que padecen están asociadas entre sí, un aspecto importante es que los efectos a nivel sistémico y orgánico como los tratamientos farmacológicos podrían estar relacionados. En referencia a los valores de la PAS de los pacientes incluidos en nuestro estudio con SCASEST, su media es un poco más alta que lo descrito por otros autores lo que podría estar relacionado con el tipo y forma de tratamiento aunque hay coincidencia con los fármacos utilizados, siendo el más utilizado los IECA el cual permite un mejor control de la presión y en segundo lugar el BB.

En la presentación y evolución del SCA es muy importante el lapso de tiempo del inicio de los síntomas hasta la consulta a los servicios de emergencia. Estudios realizados por algunos autores indicaron un tiempo medio \geq a 5.1 horas posterior a la aparición de los síntomas independientemente si luego se diagnosticó SCASEST (Nilsson et al., 2016). La demora en la búsqueda de tratamiento para el SCA no ha cambiado en las últimas décadas, a pesar de la creciente conciencia pública sobre los beneficios del diagnóstico precoz y tratamiento. El tiempo de llegada a un sistema de emergencia es de 1.5 a 6.0 horas en Estados Unidos y no hay mejoramiento siendo la media $>$ a las 4 horas. Se han realizado estudios en las últimas décadas para identificar la razón de la demora de los pacientes en respuesta a los síntomas del SCA y la mayoría está relacionado a factores socio demográficos, clínicos y emocionales o cognitivos (Moser et al., 2006). La similitud de la media de 4 horas en la demora en la consulta al servicio de emergencia en pacientes de la nuestra seleccionada con sintomatología compatible con SCA no es diferente aunque en estos pacientes no se realizó un estudio de las razones o variables sobre la demora. Sin embargo pareciera existir un sesgo respecto a los lugares donde se toman los datos ya que la mayoría corresponde a centros urbanos con cierta facilidad al acceso de los servicios de emergencia. En referencia a esto último sería recomendable realizar estudios con poblaciones de zonas alejadas y nuevamente evaluar los tiempos de demora en la consulta.

Una de las características clínicas observadas es un aumento en la prevalencia del SCASEST con obstrucción de los vasos coronarios donde algunos autores encontraron oclusión de las arterias coronarias alrededor del 19 % de los pacientes (Roleder et al., 2015). Cortell A. y colaboradores estudiaron la presencia o ausencia de estenosis coronaria en pacientes con SCASEST y encontraron que un 87 % de los pacientes tenían una estenosis coronaria severa. Al respecto este grupo tenía un alto porcentaje de pacientes con DM II e HTA como comorbilidades (Cortell et al., 2009). Si comparamos los resultados de un 58.8 % de obstrucción coronaria en pacientes incluidos en la muestra con la información de los otros estudios, podemos observar que si bien el proceso ateromatoso está presente no podemos determinar con certeza cuál es la causa. Si quizás podemos argumentar que cuando los valores de glucemia y de presión sanguínea son más altos y están sostenidos en el tiempo podría incrementar la injuria arterial.

El análisis de los resultados de la coronariografía en una muestra de pacientes con SCASEST la enfermedad arterial de varios vasos fue más prevalente respecto a un solo vaso y se encontró que un 30.7 % de lesiones severas era debido a la obstrucción de la arteria coronaria derecha (Bacci et al., 2015). El estudio de la cirugía coronaria ha demostrado que el grado de estenosis se correlaciona significativamente con la progresión de la lesión y posterior oclusión, pero no siempre termina en SCA debido al desarrollo de circulación colateral. Para ello varios estudios han comparado los angiogramas coronarios de los pacientes que se han realizado la angiografía antes y después de la presentación con un síndrome coronario agudo. Como resultado de ello se observó una estenosis coronaria severa > al 70 % en el 66 % de los casos y entre el 5 y el 50 % de estenosis moderada o leve en otras arterias coronarias. (Sheridan and Crossman, 2002). Los resultados de la angiografía de los pacientes incluidos en la muestra con diagnóstico de SCASEST confirman que el grado y severidad de la isquemia es dependiente en la mayoría de los casos de la evolución de la placa ateromatosa y que la misma está relacionada a factores de riesgo como las enfermedades prevalentes asociadas. Un aspecto importante que hay que tener presente es que la severidad de la lesión está relacionada con la cronicidad del proceso y que los pacientes son personas con edad superior a los 50 años, lo cual favorecería que al manifestarse clínicamente el SCA la angiografía muestre grados severos de estenosis coronaria. Estos resultados también nos indican que independientemente si el SCA es con o sin elevación del segmento ST podemos observar distintos grados de estenosis, ya que en el caso de nuestros pacientes se encontró casi un 50 % con severidad en la estenosis.

Existen estudios de relación entre el IMC y los pacientes con SCASEST. Al respecto autores encontraron que la media fue de $28.8 \pm 6.8 \text{ kg/m}^2$ (Madala et al., 2008). Otros autores observaron un incremento de la prevalencia del SCASEST en pacientes con sobrepeso y obesos, mostrando una distribución de frecuencias similares (Ribeiro de Araujo et al., 2014). Cuando analizamos el porcentaje de los pacientes incluidos en nuestra muestra que tienen como enfermedad asociada la DLP, observamos que hay un 16.9 %. Si bien el porcentaje no es alto contrariamente si tenemos un alto porcentaje de obesidad según nos indica el IMC. Ambas variables están interrelacionadas y son factores de riesgo independiente asociados al SCA, pero la DLP está más relacionada tanto al metabolismo de lípidos como de glúcidos. Probablemente son pacientes medicados con de estatinas que reducen la placa ateromatosa, por lo cual esta variable puede estar más controlada. En el caso de la obesidad quizás sea más difícil su control porque surge de la relación de otras variables como la altura y el peso, uno de las cuáles no se puede modificar. Esta obesidad llamada mórbida trae como consecuencia aumento de la PAS desencadenando HTA, DM II y problemas cardiovasculares, lo cual posiblemente sería una de las explicaciones del aumento en la severidad de la estenosis y el porcentaje de obstrucción coronaria en nuestra muestra, si bien la oclusión coronaria no está correlacionada con los valores plasmáticos de los marcadores. A pesar que la mayoría de las enfermedades estudiadas de la muestra están relacionadas al SCASEST, es interesante observar que en aquellos pacientes que han tenido IAM la HTA y DM II no están asociados al mismo.

8.3. MARCADORES CARDÍACOS Y TODAS LAS PATOLOGÍAS ASOCIADAS.

8.3.1 Correlación entre los marcadores cardíacos en pacientes con todas las patologías.

Resultados de estudios en pacientes con SCASEST encontraron correlación positiva entre la actividad CK-MB y niveles plasmáticos de cTnT (Rao et al., 2014). Otros autores encontraron que los marcadores cardíacos CK-MB/cTnI son positivos después de las 6 horas del diagnóstico del SCASEST

(Hindle and Hindle, 2005). Un estudio observacional realizado en un departamento de emergencia médica pacientes con SCASEST presentaron una correlación positiva aunque no

significativa entre valores plasmáticos de CK-MB y cTnI (Aseri et al., 2014). El SCASEST es un cuadro confuso cuando lo analizamos desde el punto de vista de los marcadores y la injuria del tejido miocárdico. Por otra parte los pacientes incluidos en nuestra muestra presentan diversas patologías prevalentes con tratamiento de las mismas, aspectos que podrían modificar la cantidad, forma y cinética en que se liberan los marcadores. Posiblemente la falta de correlación a las 12 horas entre CK-T y CK-MB, CK-MB y cTnI es como consecuencia de la modificación en la liberación o pérdida de sensibilidad de la CK-MB, ya que cTnI y CK-T correlacionan a todos los tiempos, sin embargo a las 24 vuelven a correlacionar, probablemente porque algunos pacientes reversionaron la obstrucción como producto de la medicación o por angioplastia, donde ambas situaciones producen aumentos de marcadores como indicadores de reperfusión coronaria, sin descontar la posibilidad de que otros pacientes evolucionen hacia un cuadro más grave. Lo que hemos observado es que al momento del ingreso a la unidad coronaria no siempre un aumento de cTnI se corresponde con la elevación de la actividad de CK-MB, motivo por el cual no se correlacionan sus valores y esto se deba a la falta de definición del cuadro del SCA por lo menos hasta las 6 u 8 horas posteriores a la unidad coronaria. También es importante señalar que la CK-T y CK-MB se encuentran dentro del tejido muscular y funcionan como enzimas a excepción de troponina, que forma parte del aparato contráctil, y cuando se presenta el cuadro donde no hay isquemia severa posiblemente podría ocurrir una ausencia de correlación entre CK-MB y cTnI, sin dejar de considerar las variaciones en sus valores de actividad y niveles en sangre cuyos cambios cinéticos podrían estar asociados a alteraciones metabólicas de las enfermedades asociadas o por sus tratamientos farmacológicos.

8.3.2 Correlación entre los marcadores cardíacos y edad, IMC, TDC y OC en pacientes con todas las patologías.

Estudios realizados sobre la cTnI informan que tiene específicamente la sensibilidad respecto a la mayoría de los marcadores cardíacos en la estratificación del riesgo cardiovascular precoz al diagnóstico y al pronóstico al mismo tiempo. Se documentó que el aumento temporal de la concentración sérica de CK-MB y cTnI está correlacionado con la determinación exacta de la

fecha de inicio de los síntomas y se basa en informes del paciente lo cual es a menudo clínicamente inseguro. Por lo tanto, para la mayoría de los pacientes, debe obtenerse sangre

para las pruebas en la presentación del hospital y a las 6-9 h después de la presentación (a menos que el tiempo de síntomas se conozca confiablemente) para proporcionar la adecuada sensibilidad clínica cuando estamos en presencia de cuadros como el SCASEST (Morrow et al., 2007). Sólo el 35% de los pacientes con SCASEST tienen cTn positivas al momento de la admisión a unidad coronaria (0 horas). Los recientes consejos de la ACC/AHA para el tratamiento de pacientes con angina inestable y el SCASEST recomiendan un muestreo de marcadores en el momento de admisión, salvo que el paciente presente síntomas continuos de la isquemia después de la admisión de 12 a 24 horas (Singh, 2011). Si bien la demora en consultar al servicio de emergencia o guardia por el cuadro de dolor precordial de los pacientes incluidos en nuestra muestra tiene una media de 4.3 horas, (lapso que no es muy prolongado, hay pacientes con demoras de 10 o más horas sin embargo recién a las 24 horas) se encuentra aumento de la cTnI respecto al aumento del TDC, lo que indicaría que cuando hay demora en la consulta la isquemia es mayor con incrementos más sostenidos de cTnI.

Estudios sobre el porcentaje de oclusión coronaria a través del score Gensini (estenosis severa cuando la oclusión es \geq al 70 %), encontraron una correlación positiva entre este score y algunos marcadores como la CK-T (Peppes et al., 2008). Bekler y colaboradores observaron que cuando aumentaba el porcentaje de oclusión (score de Gensini) debido a que el cuadro era más serio, desde una simple angina de pecho hasta el SCACEST pasando por un SCASEST intermedio los niveles de cTnT también aumentaban (Bekler et al., 2015). Al hacer un análisis de los pacientes incluidos en nuestra muestra encontramos que son personas con una media de edad de 64 años, que todos tienen una o varias patologías asociadas en forma crónica los que supone que el tiempo y la aterosclerosis juegan un papel muy importante a la hora de evaluar la obstrucción o estenosis de las arterias coronarias. Al respecto, probablemente se debería analizar si los marcadores aumentan por aumento del daño isquémico o de necrosis y no por la oclusión en sí misma, por tal motivo estos resultados de no correlación entre los marcadores y los porcentajes de obstrucción estarían justificadas por los motivos anteriormente señalados, a pesar que existe cierta correlación entre algunos de los marcadores,

8.3.3 Cinética de los marcadores cardíacos en pacientes con todas las patologías de ambos sexos.

Resultados de trabajos sobre marcadores cardíacos en ambos sexos ingresados a la unidad coronaria con sospecha de IAM mostraron que la actividad de CK-MB en hombres y mujeres llegan a un máximo entre las 8 y 12 horas, y que el valor medio de la actividad comienza a disminuir a partir de las 12 horas en las mujeres hasta las 24 horas, mientras en los hombres se mantiene elevada posterior a las 24 hs. (ALGani, 2011). En pacientes de ambos sexos con SCASEST se observó que en la mujer los picos de actividad de CK-MB fueron siempre menores a partir de las 12 hasta las 48 horas posteriores a la admisión (Alexander, 2000). Haciendo una evaluación respecto a los síntomas del SCA su evolución y la terapia de los pacientes incluidos en nuestra muestra si bien no se observan diferencias entre mujeres y hombres, las mujeres continúan recibiendo tratamiento invasivo y farmacológico menos agresivo que los hombres, lo que podría estar indicando que la injuria miocárdica sería menor o que tienen una mejor respuesta al tratamiento y por lo tanto la actividad del marcador en este caso CK-MB disminuiría más rápido en las mujeres entre las 8 hs (pico del marcador) y las 24 hs.

8.3.4 Valores plasmáticos de los marcadores cardíacos en pacientes con todas las patologías.

La Comisión conjunta Sociedad Europea de Cardiología/American College de Cardiología concluyó que una elevación de la cTn en sangre con síntomas de isquemia confirma el IAM respecto a una población sana. Varios estudios angiográficos y angioscópicos han demostrado que la presencia y el tamaño del trombo intracoronario están directamente relacionados con la concentración de cTn. Hay otras patologías no relacionadas al SCA que producen aumentos de los valores plasmáticos de cTn, entre ellos pericarditis, IRC, sepsis y rabiomolosis entre otras (Korff et al., 2006). En un estudio de 140 pacientes que ingresaron con SCA sospechados de IAM, fueron separados en grupos con enfermedades asociadas y un grupo control sin enfermedades. En todos los grupos se midieron los valores plasmáticos de CK-MB y cTnT. Al respecto niveles en suero de cTnT y CK-MB fueron más altos en pacientes IAM total en comparación con controles. Cuando los pacientes fueron divididos en seis grupos según

enfermedad antes IAM, los más altos niveles de CK-MB fueron encontrados en el grupo de dislipidemia, diabetes, renal, los niveles más bajos de CK-MB en el grupo de no enfermedad y se encontró una diferencia significativa entre estos grupos (Kasap et al., 2007). Nuestros resultados son discordantes con los citados autores al encontrar diferencias entre los grupos con y sin patologías asociadas, ya que de los marcadores analizados los valores plasmáticos de actividad de CK-MB resultaron ser más bajos en los pacientes con patologías asociadas respecto al grupo control a las 8 hs momento en el cual la enzima tiene su pico de actividad, de esta manera es probable que la actividad de CK-MB sea más sensible a cambios relacionados a alguna de las enfermedades o por el tratamiento farmacológico de las mismas respecto al grupo control.

8.3.5 Valores plasmáticos y sensibilidad de los marcadores cardíacos respecto al grado de estenosis coronaria en pacientes en todas las patologías asociadas.

Resultados de estudios en 50 pacientes con síntomas de SCA mostraron elevados valores plasmáticos de cTnI y normales de CK-T cuando fueron admitidos a la unidad coronaria. Al respecto el análisis de angiografía de estos pacientes permitieron observar que un 28 % de ellos tuvieron lesiones no significativas con una estenosis < al 50 % y un 7 % fueron severas, además que de todas las lesiones que tuvieron disminución de la irrigación sanguínea un 40 % de ellas presentó estenosis severa (Gruberg et al., 2008). Otros autores han encontrado asociación entre bajos valores plasmáticos de cTnT cuando la enfermedad coronaria es estable, pero también han descripto resultados donde los valores de cTnT están relacionados con la gravedad de la estenosis de los vasos por la placa ateromatosa. En este sentido estudios anteriores han mostrado que la Tn puede aumentar en proporción a la severidad de la isquemia miocárdica (Wongpraparut et al., 2015). Otro estudio realizado con pacientes sospechados de EC con angina de pecho atípico, disnea y colapso analizó la relación de los valores plasmáticos de TnT ultrasensible y demostró que a valores más altos del marcador la estenosis fue más severa (Laufer et al., 2010). Los niveles de cTnI con respecto al sitio de la estenosis coronaria severa demostraron que corresponden a la arteria descendente anterior izquierda. En pacientes con niveles de cTnI < 10 veces, la arteria coronaria descendente y arteria circunfleja izquierda tuvieron estenosis severa, mientras que en pacientes con niveles de cTnI > 10 veces, la coronaria descendente tenía estenosis severa, seguida por arteria coronaria derecha y luego arteria circunfleja con estenosis moderada

(Qadir et al., 2010). Nuestros resultados en concordancia con otros autores mostraron que los valores plasmáticos de los marcadores cardíacos se modifican en relación al grado de estenosis y posterior isquemia de las arterias coronarias. En un primer análisis sin hacer una descripción específica de qué arterias tienen los diferentes grados de estenosis, se pudo observar que los valores plasmáticos la actividad de los tres marcadores CK-T, CK-MB y niveles de cTnI se incrementan más cuando la estenosis es moderada respecto a cuándo es normal-leve posiblemente por las características de las patologías prevalentes. Al respecto estos resultados pueden posiblemente ser explicados por el tipo de cuadro que es el SCASEST, en el cual si bien hay estenosis severa es menos frecuente que la moderada. Un segundo análisis de los resultados tiene que ver con la diferencia de las medias de los valores de los marcadores y el grado de estenosis en las diferentes horas. En este sentido las medias más elevadas de estenosis moderada se observaron a las 8 horas, con excepción de cTnI que también se observó a las 12 horas, probablemente porque la liberación de este último cuando existe un cuadro isquémico más grave marca durante más tiempo el grado de estenosis e isquemia que CK-T y CK-MB, comportándose como un marcador que evalúa mejor el pronóstico de la enfermedad, lo cual está confirmado por una menor probabilidad de encontrar valores altos de CK-MB a las 8 hs.

En el SCASEST podría existir controversia en relación a la sensibilidad de la cTnI respecto a la complejidad y severidad de la enfermedad coronaria, que podría ser debido a otros mecanismos patológicos y no a la isquemia causada por estenosis, y en ese caso la utilización de los biomarcadores para evaluar la lesión del miocardio como complemento se vuelven dudosos para el tratamiento precoz de diagnóstico y exitoso de SCA. Además, la referencia "gold standard" para la validación de un biomarcador de lesión cardíaca, la actividad de la CK-MB no es lo recomendado como único biomarcador para detectar el grado severidad de lesión miocárdica. En este sentido en el SCASEST el 66% de los pacientes tenía una prueba positiva de cTnI a su llegada, y todos ellos tenían una prueba positiva de la cTnI cuatro horas más tarde. cTnI tiene una sensibilidad de un 66% a un 100% a las 4 horas, y de esta manera no se considera un biomarcador temprano de necrosis miocárdica, sin embargo se ha encontrado cierta relación entre la severidad de la lesión y la duración de los niveles de cTnI en sangre (Walker, 2006). Entre un 26 y 43 % de los pacientes con $cTnI < 0.01 \mu\text{g/L}$ no se pudo demostrar la presencia de una estenosis coronaria severa, solamente lo mostró un 14 % de los pacientes con valores $> 0.01 \mu\text{g/L}$.

Al respecto el porcentaje de pacientes sin estenosis severa fue mayor, y la proporción de estenosis en pacientes con enfermedad de tres vasos o tronco principal izquierdo fue menor (Lindahl et al., 2001). En un grupo de pacientes con SCASEST se observó que en dos vasos coronarios enfermos había un 46,4% más de cTn positivas en comparación con el 29% que fue negativa. Este aumento puede verse también en el grupo con tres o más vasos coronarios enfermos (3.2 vs 14.8%), pero esta diferencia no fue estadísticamente importante. En el caso de la actividad de CK-MB se correlacionó con cTnI y cTnT con estudios angiográficos. Los autores aclararon que no siempre las lesiones severas de las arterias coronarias están asociadas a cTn positivas (Zdravković, 2007). Cuando observamos los porcentajes de los pacientes incluidos en nuestra muestra con valores normales o altos de los marcadores cardíacos respecto al grado de estenosis de las arterias coronarias, la primera información que obtenemos es que todos tienen una relativa alta sensibilidad respecto a la estenosis normal o leve. Un segundo análisis permite ver mayor necrosis miocárdica con la cTnI que tiene mayor sensibilidad que CK-T y CK-MB cuando se detecta por angiografía la estenosis severa y moderada respecto a normal-leve. En este sentido hay coincidencia con otros autores en estudios sobre la fisiopatología del SCASEST, y si bien la sensibilidad es alta respecto a la estenosis normal-leve, los porcentajes de pacientes son bajos con valores altos de los marcadores en los diferentes grados de estenosis coronaria. Posiblemente alteraciones metabólicas como consecuencia de las comorbilidades podrían afectar la secreción de los mismos, provocando este leve aumento de la sensibilidad de CK-MB, CK-T y cTnI que podría estar explicado porque lógicamente existe un cuadro isquémico, a pesar que el TDC no es tan prolongado.

Estudios encontraron entre un 69% y 78% de sensibilidad clínica y especificidad de las cTn en pacientes con síntomas isquémicos sugestivos de SCA y que presentaban comorbilidades importantes, mejoró a 94% y 81% respectivamente 6 horas después de la presentación del cuadro clínico. La elevada especificidad de las mismas ayudó a descartar la probabilidad de un IAM. Los resultados de estos estudios describen una mejora en la sensibilidad respecto a las cTn y esto hace probable que resulte en un cambio de diagnóstico, de un simple cuadro anginoso a su correspondiente SCASEST (Keller et al., 2009). Al-Otaiby et al publican que hace algunos años CK-MB fue considerada como marcador de referencia en el diagnóstico de la injuria miocárdica, pero debido a su falta de especificidad a nivel cardíaco se limitó su uso. Inversamente por la alta sensibilidad y especificidad miocárdica las cTn confieren un gran impacto en la estratificación temprana de diagnóstico y el riesgo en pacientes que se presentan con dolor en el pecho (Al-Otaiby et al.,

2011). Al analizar los resultados correspondientes al grado de estenosis en los pacientes incluidos en nuestra muestra observamos que si bien el grado de estenosis es un estrechamiento que tiene relación con la obstrucción del vaso y la cantidad de sangre que circula, ponderar numéricamente ambos hemos comprobado que es un error. Al observar los resultados de nuestro estudio respecto a la estenosis coronaria, encontramos que si hay diferencias significativas ya que es más probable encontrar valores altos de los marcadores CK-T, CK-MB y cTnI cuando la estenosis es moderada o severa respecto a cuándo es normal-leve. En este sentido si hay coincidencia con lo hallado por otros autores porque el área de isquemia está relacionado con la severidad del estrechamiento y esto con los valores plasmáticos y sensibilidad de los marcadores.

Los grados de severidad de la estenosis arterial coronaria se pueden clasificar más frecuentemente en base al diámetro de la obstrucción del lumen vascular y no respecto al área. En este sentido se define como leve, moderada, severa, cuando la estenosis va desde 0 a 1% a 24%, 25% a 49%, y así sucesivamente. Según lo recomendado por la sociedad de tomografía computada Cardiovascular. (Adaptado, con permiso, de Raff et al), definen como normal ausencia de estenosis luminal de placa o mínima con 25% estenosis, leve 25-49%, estenosis moderada 50-69%, y estenosis severa 70-99% (Arbab-Zadeh and Hoe, 2011). La comparación entre el SCASEST y SCACEST en cuanto al grado de estenosis en diferentes arterias coronarias, coincide con los autores anteriores en cuanto a la clasificación de los porcentajes de reducción del lumen vascular (KABIR, 2015). Estudios determinaron los niveles plasmáticos normales y altos de cTnI en pacientes con SCA a las 8 horas de ser admitidos al servicio de urgencia, y encontraron mayor riesgo de desarrollar lesión significativa en más del 75 % de los pacientes con valores altos del marcador con una estenosis > 50 % en dos o más vasos coronarios (Akteruzzaman, 2013). Nuestros resultados fueron en concordancia con los resultados del trabajo precedente reportando que existe mayor probabilidad de tener valores altos de cTnI a las 8 horas cuando la estenosis es severa, sin embargo al observar que la actividad de CK-MB tiene valores altos a las 0 horas, nos hace suponer que en este tipo de SCASEST primero se produce un espasmo coronario y como consecuencia posteriormente una alteración contráctil donde la proteína cTn tiene mayor actividad, y es por lo que en forma coincidente muchos resultados muestran un aumento de CK-MB y con el incremento de la severidad la cTnI, y aunque la sensibilidad de la CK-MB disminuye, la estenosis coronaria sigue siendo moderada y severa.

8.4 MARCADORES CARDÍACOS Y DM II.

8.4.1 Correlación entre los marcadores cardíacos en pacientes diabéticos.

En pacientes con SCA en un subgrupo que padecían DM II se encontró correlación entre los marcadores plasmáticos cTnT y CK-MB con altos valores de ambos biomarcadores (Reddy et al., 2004). En un estudio se midieron la actividad de CK-MB, CK-T y niveles plasmáticos de cTnI de pacientes que presentaban DM II como una de las enfermedades prevalentes, no encontrándose correlación entre cTnI, CK-MB y CK-T pero con aumentos solo de cTnI en las primeras 8 horas de aparición de la enfermedad, disminuyendo todos los marcadores en forma simultánea entre las 8 y 40 horas (Bennett and Bertholf, 2000). Respecto a nuestros pacientes con DM II por las características del SCASEST la CK-T que se eleva tardíamente por su baja sensibilidad correlaciona con altos valores de cTnI recién a las 24 horas. En referencia a la sensibilidad de CK-MB en estos pacientes resulta menor que la cTnI, por lo cual debería correlacionar mejor con CK-T y lo demuestra ya que lo hace en todas las horas. CK-MB y cTnI son mejores marcadores de la isquemia que la CK-T y los dos aumentan en forma simultánea aunque un poco más tardíamente dadas las características de la DM II que podría modificar metabólicamente su actividad y subsecuentemente valores y sensibilidad de los mismos, asociado esto a una disminución de la percepción del dolor y en forma concomitante la demora en el TDC.

8.4.2 Correlación entre los marcadores cardíacos y edad, IMC, TDC, OC en pacientes diabéticos.

En ausencia de elevación del segmento ST en el ECG, la presencia de una historia sugestiva y concentraciones elevadas de biomarcadores (cTn, CK-T y CK-MB) caracterizan el SCASEST, de esta forma los biomarcadores deben medirse otra vez entre 2, 3 y hasta 6 hs cuando, la cTnI es normal a las 12 hs posterior al ingreso a la unidad coronaria (Nikolaou et al., 2015). Estudios de enfermedades como insuficiencia cardíaca y otras relacionadas destacan que hay una correlación positiva entre los niveles cTnI, edad, sexo (Kusumoto et al., 2012). El TDC en pacientes en nuestro estudio es de 1 a 8 horas y los resultados demostraron una correlación positiva entre TDC y CK-MB a las 12 horas posterior al ingreso a la unidad coronaria, pero no con cTnI. Este resultado muestra la importancia de la medición de la cTnI en 7-8 horas del inicio del dolor, relacionado con el valor predictivo del marcador. Como dijimos la cinética de los marcadores en el SCASEST está condicionada a

otras variables como las patologías o fármacos particularmente la cTnI, con menor dispersión de los valores respecto a TDC.

En estudios con ratas diabéticas inducidas por Streptozotocin, el tamaño del infarto fue similar a los de las ratas no diabéticas después de 45 minutos de isquemia, y la liberación de CK-MB en plasma fue mayor en ratas diabéticas. Otros estudios demostraron que los niveles de CK-MB en la isquemia y tamaño de infarto no alcanzan sus valores máximos al mismo tiempo. Otros efectos deletéreos de la diabetes también se han descrito como la fracción de eyección valvular izquierda, después de 30 minutos de isquemia, que se redujo en ratas diabéticas respecto al grupo control no diabético (Li et al., 2013).

Los beneficios de un diagnóstico rápido en las primeras horas de SCASEST resultan en un gran potencial para el rescate del miocardio. La cTnI en los pacientes con SCASEST tiene un beneficio de estrategia invasiva temprana. Para el reconocimiento de los pacientes con síntomas de SCA, es imprescindible darles tratamiento para mejorar los resultados y por lo tanto no retrasar la terapia de reperfusión. Marcadores cardíacos bioquímicos como CK-MB, cTnI son utilizados en el diagnóstico y riesgo estratificación de pacientes con dolor torácico y sospecha de SCA (Wurzburg et al., 1977). El hecho que solamente aumente la actividad plasmática de CK-MB respecto CK-T y cTnI cuando se incrementa el tiempo de consulta al servicio de emergencia en nuestros pacientes diabéticos, probablemente esté indicando que en este tipo de SCASEST (sumado al hecho que puede alterarse la función contráctil muscular), los niveles de cTnI no se modificarían y si bien la actividad de CK-MB es baja respecto a los no diabéticos, este marcador estaría actuando como un marcador más temprano de isquemia.

Una investigación sobre niveles plasmáticos cTnT asociado con oclusión coronaria en pacientes DM II con enfermedad coronaria estable, mostró una fuerte correlación entre los valores de cTnT y el score SYNTAX (entre 0 y 80 de puntuación) en todos los pacientes con SCA (Uçar, 2013). Los pacientes incluidos en nuestra muestra con DM II tienen una media en el porcentaje de obstrucción del 50 %, indicando una moderada estenosis si lo miramos desde esa perspectiva. Ello estaría indicando que la mayor o menor obstrucción provocaría mayor o menor isquemia y necrosis miocárdica. Sin embargo los resultados no muestran dicha teoría ya que no hay correlación entre los tres marcadores y el porcentaje de obstrucción, confirmando una vez más y en coincidencia con lo hallado en el estudio de todas las patologías asociadas, no se puede correlacionar numéricamente los

valores de los marcadores con los porcentajes de obstrucción, sino hacer referencia al grado de estenosis coronaria.

Uno de los efectores de la isquemia preconditionada previa que protege a las células como cardiomiocitos contra la muerte isquémica de la célula parece ser una hexoquinasa mitocondrial II, que se incrementa con la metformina (Rahmi Garcia et al., 2014). Cuando el episodio de angina de pecho precede la aparición de la IAM, ésta se encuentra asociada con un menor tamaño del infarto, una mejoría de la función ventricular y supervivencia (Ishihara et al., 2001). El análisis de las arterias por la angiografía demostró que los diabéticos tenían una estenosis leve y severa respecto al grupo control, aunque no hubo ninguna relación con los niveles de marcadores. Sin embargo, todavía se discute la posibilidad que pacientes con diabetes tipo II estén protegidos por preconditionamiento isquémico. Hay divergencias en cuanto a los efectos protectores cardiovasculares del preconditionamiento isquémico donde algunos sugieren que este efecto se pierde y otros sugieren que el corazón diabético está más protegido, lo que explicaría también la falta de correlación entre los marcadores y los porcentajes de obstrucción en todas las horas, como producto de la modificación en la cinética de los mismos.

8.4.3 Cinética de los marcadores cardíacos en pacientes diabéticos de ambos sexos.

Hay una expresión diferencial de biomarcadores cardiacos por sexo, que sigue siendo inexplicable. Son marcadas las diferencias de sexo en la actividad plasmática de CK-T, con valores más bajos en las mujeres que en hombres (Sbarouni et al., 2011). Aunque existe una asociación gradual entre las concentraciones plasmáticas cTnI y que la incidencia de muerte cardiovascular posterior al SCA fue evidente tanto en las mujeres como en los hombres, la evolución hacia un cuadro de riesgo cardiovascular severo muestra que los niveles plasmáticos de cTnI son más elevados en la mujer respecto al hombre (Omland et al., 2015). Otros autores encontraron que mujeres presentan menos SCASEST que los hombres y cuando la muestra se ajusta por diabetes y otra comorbilidades las mujeres presentaron valores plasmáticos más bajos de CK-MB, cTnI que los hombres (Sinha, 2007). Estudios demostraron que en pacientes con de sospecha SCA, las mujeres eran menos propensas a tener comorbilidades cardiovasculares con valores plasmáticos de biomarcadores cardiacos incluyendo, cTnT y CK-MB, menores que los hombres, consistentes con una tasa más baja

de SCA en las mujeres (Stahli et al., 2015). En la muestra correspondiente a los pacientes incluidos en nuestra muestra observamos que la cantidad de mujeres diabéticas ingresadas con el SCASEST es proporcionalmente menor (28.8 %) respecto a los hombres, por consiguiente no es una cantidad representativa, lo cual probablemente queda expresado al no encontrar diferencias significativas entre sexo y los valores plasmáticos de los marcadores cardíacos.

8.4.4 Valores plasmáticos y sensibilidad de los marcadores cardíacos en pacientes diabéticos.

Estudios de diversos biomarcadores entre pacientes diabéticos y no diabéticos con angina inestable no mostraron diferencias significativas respecto a los valores plasmáticos CK-MB y TnT cuando fueron medidos dentro de los 15 minutos de haber sido admitidos al servicio de emergencia (Huoya Mde et al., 2009). Otros autores encontraron en pacientes sudaneses con DM II niveles plasmáticos de cTnI más bajos respecto al grupo control sin diabetes (Karar et al., 2015).

En pacientes con DM II que presentaron SCASEST se estudiaron los valores plasmáticos de CK-MB masa y cTnI. Al respecto en un 48 % de pacientes con SCASEST que no eran diabéticos se encontraron niveles de cTnI más elevados (35.5 ± 66.1 ng/ml) frente a un 52.9 % de pacientes con DM II (30.3 ± 60.2 ng/ml) y CK-MB 104.2 a 82.3 ± 128.8 respectivamente (Hur et al., 2016). Posiblemente en el corazón de las personas con DM II exista un bloqueo en la producción intracelular de AMPc lo que podría llevar a la no apertura de los canales de calcio y así contribuir a la disminución de la permeabilidad al calcio del sarcolema con menor actividad contráctil y por lo tanto de las proteínas entre ellas la cTnI y en forma paralela una menor demanda energética y actividad de las enzimas CK-T y CK-MB responsables de generar ATP en condiciones anaeróbicas, motivo por el cual esto estaría asociado a una disminución de la actividad de la CK-MB y cTnI en los pacientes de nuestra muestra respecto al grupo control a las 8 y 12 hs respectivamente, y en el caso específico de la CK-MB en el grupo control se puede observar una cinética concordante al cuadro isquémico con un aumento a las 8 horas respecto a las 0 horas, mientras en los pacientes diabéticos los valores permanecen bajos en todos los tiempos (hs), probablemente como consecuencia de los mecanismos descritos anteriormente.

Autores han sugerido que la insulina en los diabéticos puede disminuir la fracción CK-MB de la CK-T liberada, indicando una redistribución miocárdica de la CK-MB, fuertemente relacionada con la capacidad de su secreción en sujetos sin resistencia a la insulina diagnosticada (Matsui et al., 1996). Pacientes tratados con solución de glucosa-insulina-potasio (GIK), mostraron disminución de la actividad de CK-MB y de cTnT; Esto sugiere la influencia beneficiosa de la solución GIK en pacientes como efecto metabólico, donde la captación de glucosa previene el daño de la membrana (Shim et al., 2013). Por otro lado, el uso de efectivo de fármacos normoglucémicos como metformina adquiere importancia en pacientes diabéticos con riesgo de eventos coronarios. En estos casos, se ha demostrado que el uso de la metformina disminuye la actividad de CK-MB y los niveles de cTnI en comparación con los pacientes diabéticos no tratados (Lexis et al., 2014; Mellbin et al., 2008). A pesar de los beneficios del tratamiento la EC se sigue observando en los pacientes diabéticos (Selvin et al., 2008). Es interesante remarcar que en los pacientes diabéticos incluidos en nuestra muestra tratados con diferentes drogas hipoglucemiantes y normoglucemiantes, primero disminuyó la CK-MB (8 hs) y luego cTnI (12 hs) respecto al grupo control, probablemente por el efecto protector cardiovascular de la metformina o por el preconditionamiento isquémico que se discute actualmente si está asociado a la activación de las quinasas, por aumento de la adenosina intracelular.

Se sabe que CK-T no tiene sensibilidad como CK-MB o cTnI en la confirmación del diagnóstico de SCA, ya que sus niveles pueden modificarse por comorbilidades y lesiones del músculo. Por otro lado, la isoenzima CK-MB depende de la masa muscular y también se ha informado que aumenta con el ejercicio o en pacientes con dificultades respiratorias, cuyos músculos torácicos tienen más intensidad. Teniendo en cuenta que CK-T se refiere a la actividad acumulada de la isoenzima MM, MB y BB, hay sólo un 0-3% de la CK-T que corresponde a la isoenzima CK-MB en el músculo esquelético. Autores sugieren que los valores de CK-MB superior al 2,5% se asocian a un origen del miocardio; sin embargo, una revisión reciente muestra que la actividad CK-MB relacionada con miocardio ha sido tan baja como 2% (Christenson and Azzazy, 1998). En nuestro estudio los valores de aumento de CK-MB en el grupo control no modificó la actividad de CK-T. Niveles de CK-T no fueron diferentes en ambos grupos. Respecto cTnI los resultados mostraron un aumento respecto al valor normal a las 12 horas con confirmación de SCASEST, con un leve aumento en la sensibilidad.

Ensayos clínicos prospectivos analizaron si la liberación de enzimas cardíacas, como resultado de un acondicionamiento por angina pandromal, sirve como una evaluación del tamaño del infarto, pero no encontraron efectos beneficiosos, sin embargo no hay pruebas suficientes del mecanismo descrito más arriba. Por lo tanto, será necesario observar la relación entre diabetes y acondicionamiento miocárdico en más ensayos clínicos. Pacientes diabéticos requieren más de tres veces de acondicionamiento debido a alteraciones metabólicas y de los canales de potasio sensibles a ATP. Esta reducción de cTnI también fue observada en ciclos de estímulo isquémico acondicionado (Davies et al., 2013). Otros autores sugieren que la evolución del daño isquémico y la posible liberación de enzimas cardíacas muestran valores similares en pacientes diabéticos y no diabéticos (Heusch, 2013). Sin embargo, en nuestro estudio la actividad plasmática de CK-MB y niveles de cTnI fueron inferiores en pacientes diabéticos con SCASEST posiblemente por el uso de fármacos hipoglucemiantes y el estado de glicometabólico que podría modificar el balance liberación/eliminación de CK-MB a las 8 horas y de cTnI a 12 horas después de la admisión a la unidad coronaria.

8.4.5 Valores plasmáticos y sensibilidad de los marcadores cardíacos respecto al grado de estenosis coronaria en pacientes diabéticos.

La angiografía coronaria es fundamental para la evaluación de estenosis de las arterias coronarias. En el caso específico de los pacientes con DM II presentando SCA se encontró que la estenosis normal-leve predominó sobre la moderada y severa (Chu et al., 2010). La elevación de cTnT no está relacionada con la presentación clínica (tipo o severidad del dolor de pecho), severidad o medida de la estenosis pero si está fuertemente asociada con la composición de la placa, remodelación en particular en las zonas no calcificadas y acumulación de placa (Wijns, 2011). Los pacientes incluidos en nuestra muestra presentaron diferencias significativas en los grados de estenosis relacionadas a los tres marcadores cardíacos. En el caso de la CK-T por no ser cardioespecífica, su aumento cuando la estenosis es normal-leve no refleja el verdadero cuadro de gravedad de la isquemia y posterior necrosis del tejido. Respecto a los valores plasmáticos CK-MB y cTnI se elevan tanto cuando la estenosis es moderada y severa respecto a normal-leve posiblemente por aumento de la isquemia con posterior espasmo y necrosis del tejido, confirmando que la DM II es la patología prevalente asociada al SCASEST que más y serios procesos de aterosclerosis produce.

8.4.6 Efecto de los diferentes tratamientos farmacológicos sobre los niveles plasmáticos y la sensibilidad de los marcadores cardíacos en pacientes diabéticos.

En pacientes con SCASEST su evaluación durante la admisión a unidad de cuidados es importante y la terapia de reperfusión no debe ser retrasada pendiente a los biomarcadores, sólo se utilizan si continúa si el paciente continúa con síntomas persistentes después de 6 y 8 horas. Por esta razón no es recomendable utilizar biomarcadores en el diagnóstico en el momento de la consulta de dolor (O'Connor et al., 2010). La cTnI tiene la mayor sensibilidad y especificidad en la estratificación para el diagnóstico y pronóstico del riesgo cardiovascular, sin embargo se recomienda para aumentar la sensibilidad de la cTnI en el diagnóstico de lesión miocárdica, tomar muestras en la sala de emergencia y de 6 a 9 horas más tarde, ya que no es confiable dentro de 2 a 4 horas teniendo en cuenta el retraso en el tiempo de consulta de a la unidad de emergencia (Brogan et al., 2014). La cTnI es importante para evaluar la isquemia muscular porque de los marcadores de laboratorio es el más específico y sensible de la lesión celular en miocardio. La cTnI tiene alta especificidad en la decisión diagnóstica y terapéutica de SCASEST. Nuestros resultados permiten hacer una evaluación respecto a la sensibilidad de los marcadores, ya que observamos que tanto la actividad de CK-MB y niveles plasmáticos de cTnI el porcentaje de pacientes diabéticos con valores altos es menor que los controles posiblemente por modificaciones de enzimas relacionadas con el metabolismo de la contracción muscular del miocardio como consecuencia del tratamiento. Al respecto en forma concordante con los otros resultados que hemos obtenido en este tipo de SCA, particularmente la sensibilidad de CK-MB cae antes (8 horas) que la cTnI (12 horas), probablemente por producirse tempranamente un espasmo y más tarde evolucionar hacia una isquemia o injuria donde la cTnI tiene mejor sensibilidad respecto al pronóstico de la enfermedad en comparación con la CK-MB.

Pacientes con neuropatía diabética pueden sentir menos dolor en el pecho, lo cual podría provocar una disminución en la percepción del dolor y, en consecuencia, el retraso a la consulta médica. Al no haber diferencias en el curso del tiempo de la actividad plasmática de CK-MB, no nos permiten observar las diferencias entre grupo control y la diabetes, puesto que en ambos grupos, la CK-MB fue aumentada al mismo tiempo (8 horas después de la admisión), cTnI en ambos grupos se incrementó al mismo tiempo (12 horas después de la

admisión), aunque los niveles de ambos biomarcadores en pacientes diabéticos son inferiores respecto al grupo control.

Uno de los efectores finales de la isquemia precondicionada que protege a las células como cardiomiocitos contra muerte isquémica de la célula parece ser la hexoquinasa mitocondrial II, que se incrementa con el uso de metformina (Rahmi Garcia et al., 2014). Hay discusiones sobre precondicionamiento isquémico anterior con menor intervencionismo coronario relacionada con la liberación de cTnI respecto a los eventos cardiacos adversos mayores. Pacientes diabéticos requieren un mayor umbral del precondicionamiento por alteraciones metabólicas y de canales de potasio ATP sensibles. También se observó la reducción de cTnI en ciclos de estímulo isquémico acondicionado promovido por ciertos fármacos normo e hipoglucemiantes (Davies et al., 2013). CK-MB y cTnT en pacientes diabéticos de diferentes cohortes ingresados a la unidad coronaria para angioplastia mostraron una pérdida de la sensibilidad cuando eran tratados con metformina respecto a pacientes no tratados (Posma, 2015). Si bien en nuestra muestra los pacientes diabéticos están medicados tanto con metformina (biguanida) como con glibenclamida + glizipide (sulfonilureas), la pérdida de sensibilidad es más marcada en la cTnI cuando la metformina es administrada respecto al grupo control, situación provocada por los mecanismos anteriormente citados donde los cambios metabólicos producidos por la actividad de los canales de potasio producen una disminución de la actividad contráctil cardíaca con alteración del balance secreción/eliminación del marcador.

Kontos MC y colaboradores estudiaron pacientes con isquemia coronaria relacionando la sensibilidad de los marcadores cardíacos CK-MB y cTnI con la severidad de las arterias coronarias, encontrando en el caso de cTnI un aumento del porcentaje del 51 % de pacientes con severa oclusión respecto a un 26 % sin signos de oclusión, y en CK-MB de un 28 % a un 9 % respectivamente (Kontos et al., 2004). Coincidiendo con los resultados anteriores donde existe una pérdida de sensibilidad de los marcadores por la propia enfermedad o su tratamiento encontramos que a pesar que la DM II produce un cuadro de aterosclerosis coronaria importante, el porcentaje de pacientes con actividad plasmática de CK-MB con valores > a 25 UI/L es menor cuando la estenosis es moderada y severa respecto a normal-leve respectivamente, sin embargo ese porcentaje aumenta con niveles de cTnI > a 0.01 ng/ml cuando es severa respecto a normal-leve, lo cual indicaría que la sensibilidad de la CK-MB es más susceptible a disminuir como resultado de las modificaciones metabólicas o del tratamiento de la DM II.

En muchos estudios clínicos, múltiples marcadores cardíacos se utilizan para evaluar la necrosis miocárdica. Por análisis de regresión logística múltiple, cTnI (OR: 54.9) y CK-MB (OR: 6.59) fueron predictores independientes de eventos cardíacos graves (Dulam). Otro estudio mostró que hay más probabilidades de tener una elevación de los valores plasmáticos de cTnI y CK-MB cuando la estenosis es > al 70 % con OR: de 0.47 y 0.99 respectivamente (Glauser et al., 2007). Los pacientes diabéticos tienen un severo pronóstico de estenosis coronaria como resultado del mayor proceso de aterosclerosis e inflamación de los vasos coronarios. Al respecto en nuestro estudio hemos encontrado que cuando la cTnI es mayor a su valor plasmático normal hay más probabilidades de tener una estenosis coronaria moderada respecto a que sea normal-leve, coincidiendo con un aumento en la sensibilidad a la misma hora (12 horas), por lo tanto la cTnI tiene un valor predictivo de enfermedad coronaria mayor en los diabéticos que CK-MB, coincidiendo con los resultados previos donde se observó una alteración en la cinética de este marcador, producto de la enfermedad o su tratamiento. Paralelamente a ello si bien la cTnI aumenta por la severidad de la estenosis, el tratamiento baja aún más su sensibilidad.

8.5 MARCADORES CARDÍACOS E HTA.

8.5.1 Correlación entre los marcadores cardíacos en pacientes hipertensos.

Chinnapu Reddy y colaboradores estudiaron un subgrupo de 14 pacientes hipertensos con SCA y encontraron una correlación positiva entre CK-MB y cTnT (Reddy et al., 2004). Estudios en pacientes hipertensos con SCA no encontraron una correlación entre valores de CK-T y CK-MB, aunque con valores elevados de cTnT se correspondió con valores normales de los otros marcadores (PIOMBO, 2012). En un servicio de emergencia de cardiología se admitieron pacientes para el diagnóstico de SCASEST de los cuales un 38 % son hipertensos encontrándose una correlación positiva entre la actividad de CK-MB y niveles de cTnI (Bhosle, 2014). Los pacientes hipertensos de nuestra muestra en forma similar al resto de los pacientes con otras patologías asociadas presentan el mismo tipo de correlación entre los marcadores y en las mismas horas, con la diferencia que en el caso de DM II las correlaciones son más fuertes probablemente porque el tipo de injuria e isquemia es mayor en estos pacientes.

8.5.2 Correlación entre los marcadores cardíacos y edad, IMC, TDC, PAS y OC en pacientes hipertensos.

La determinación de biomarcadores cardíacos es necesaria en aquellos pacientes con sospecha de SCA. El análisis debe realizarse 6 a 8 horas después del inicio de los síntomas, que depende de la demora en la consulta a la emergencia médica. La medición de la cTnI tiene algunos inconvenientes porque generalmente los niveles no aumentan hasta al menos 6 horas después del inicio de los síntomas; al respecto cuando se obtiene un resultado negativo en este período debe repetir la prueba de 8 a 12 horas después del inicio de los síntomas (Kumar et al., 2009). Los niveles plasmáticos de los marcadores cardíacos se asocian con TDC en la sala de emergencias y ninguna diferencia fue encontrada en los niveles de actividad y reposo de CK-MB en 3, 4, 5 y 6 horas después del inicio de los síntomas. Es importante saber el TDC porque el diagnóstico cambia dependiendo de la cinética de los marcadores bioquímicos (de Winter et al., 1995). La cTnI tiene específicamente la mayor sensibilidad para la estratificación precoz del riesgo cardiovascular para el diagnóstico y pronóstico al mismo tiempo. Para aumentar la sensibilidad de la cTnI en el diagnóstico de lesión miocárdica tomar muestras 3 horas más tarde de la llegada a la sala de emergencia (Bahrman et al., 2016). La correlación positiva entre niveles de TDC y cTnI a las 24 hs en nuestros pacientes con SCASEST podría explicar la evolución en algunos casos de solo un simple espasmo coronario hacia una isquemia más severa, motivo por el cual en coincidencia con los anteriores autores, se debería esperar y tomar muestras de sangre en horas posteriores al ingreso a la unidad coronaria cuando el marcador no eleve su concentración plasmática y así evaluar mejor el pronóstico del cuadro isquémico.

Estudios encontraron una correlación positiva entre la PAS y la actividad de CK-T en pacientes hipertensos, posiblemente por un factor genético ya que la actividad de CK-T en músculo puede depender del tratamiento antihipertensivo (Johnsen et al., 2011). Esto contrasta con nuestro hallazgo sobre pacientes hipertensos tratados con antihipertensivos ya que si bien existe la probabilidad de se produzca una modificación en la remodelación ventricular por la medicación y la demanda de energía esté afectada, este resultado indica que la actividad del marcador no depende de la PAS. Otro aspecto importante es que por los motivos anteriormente expuestos, los pacientes lleguen a la unidad coronaria con una disminución del marcador producto de su alteración cinética, lo que podría explicar la correlación negativa.

Los médicos determinan la presencia de lesión cardíaca midiendo los niveles séricos de cTn para diagnosticar y tratar desde un SCA hasta un IAM. Sin embargo, estos biomarcadores sensibles también han conducido a mayor reconocimiento de la lesión celular de miocardio por causas que no sean de SCA. Así, estos marcadores pueden ser elevados en un entorno asociado con oclusión de los vasos coronarios, que es la presentación típica de un SCA, pero también pueden deberse a un desajuste de la oferta y la demanda para las células miocardio situaciones que se dan frecuentemente en la HTA por los vaso espasmos (Agewall et al., 2016). La no correlación entre el porcentaje de obstrucción de las arterias coronarias y los marcadores cardíacos de los pacientes de nuestra muestra con SCASEST vuelve a confirmar que éstos deben correlacionarse con la isquemia o injuria del tejido según la severidad de la estenosis, tipo de arteria y cantidad de las mismas ocluidas.

8.5.3 Cinética de los marcadores cardíacos en pacientes hipertensos de ambos sexos.

Estudios han mostrado que las mujeres en edad pre menopáusica tienen una PAS inferior a los hombres en el mismo rango de edad y la prevalencia de HTA es mayor en hombres y mujeres después de la menopausia. Resultados adicionales mostraron diferencias en los sistemas de control de la PAS entre sexo en el desarrollo de HTA (Maranon and Reckelhoff, 2013). Otros hallazgos asociados con el efecto del género en la actividad plasmática de la CK-MB y cTnI en pacientes HTA con SCASEST encontraron que los valores de estos biomarcadores en las mujeres eran inferiores y con menor evidencia de necrosis miocárdica (Wiviott et al., 2004). En nuestra población hay más hombres (95%) que mujeres lo cual no es meramente representativo por lo que no se ha encontrado diferencias significativas entre ambos sexos en los valores de biomarcadores plasmáticos CK-T, CK-MB y cTnI.

8.5.4 Valores plasmáticos y sensibilidad de los marcadores cardíacos en pacientes hipertensos.

Existen biomarcadores con alta sensibilidad en la detección de daño miocárdico en reposo, pero es interesante que puede ser de uso particular en la identificación de individuos

con HTA clínicamente aparente. Estos autores sugieren que en pacientes prehipertensos e hipertensos con SCASEST hay aumento en los valores plasmáticos de la cTnT respecto a los pacientes normotensos (McEvoy et al., 2015). Además la isquemia como consecuencia de la taquicardia y elevación de la PAS son mecanismos fisiopatológicos relacionados con la liberación de cTnI pero no existe certeza en la evidencia que la HTA se asocie a una elevación de cTnI (Afonso et al., 2011). Yilmaz y colaboradores encontraron en un grupo de pacientes hipertensos con falla cardíaca que tenían significativamente mayores valores plasmáticos promedio de CK-MB respecto a pacientes normotensos (Yilmaz et al., 2006). Cuando analizamos los niveles plasmáticos de los marcadores de los pacientes incluidos en nuestra muestra con HTA, encontramos similitudes y contradicciones respecto a lo citado por los anteriores autores; en este sentido se sabe que la HTA termina produciendo alteraciones en la función ventricular con remodelación e hipertrofia del mismo, aumento de la rigidez de los vasos sanguíneos como consecuencia del proceso de aterosclerosis. Estas situaciones tienen como consecuencia estenosis coronaria, isquemia y necrosis con aumento de enzimas y proteínas contráctiles del músculo. Lo discordante es que en los pacientes de nuestra muestra la actividad de CK-MB disminuye respecto al grupo control a las 8 hs, por lo tanto podría existir algún factor asociado a la enfermedad en forma similar a lo que sucedió con los pacientes diabéticos podría alterar la contractibilidad, particularmente el remodelamiento ventricular y en consecuencia la actividad enzimática, posiblemente fármacos utilizados para el tratamiento de la enfermedad.

Estudios realizados en personas con ausencia de SCA hipertensas tratadas con distintos antihipertensivos durante 1 a 12 años mostraron que aquellos que estaban medicados con IECA tenían una media de valores plasmáticos de CK-MB más baja (5.12 ± 2.97) que aquellos tratados con beta bloqueantes (9.93 ± 8.74) (Amin, 2009a). Otros trabajos mostraron que pacientes hipertensos tratados con IECA en el momento de admisión a unidad coronaria y un día anterior a ser intervenidos tenían valores plasmáticos de cTnI más bajos que pacientes no tratados (Benedetto, 2008). Kennon y colaboradores observaron que pacientes hipertensos con SCASEST tenían valores plasmáticos máximos más bajos de cTnI cuando estaban tratados con IECA respecto a aquellos tratados con beta bloqueantes (Kennon et al., 2001). Estudios preclínicos demostraron una regresión de la hipertrofia cardíaca en ratas espontáneamente hipertensas, disminución de la expresión de proteínas contráctiles y actividad en el corazón, donde los niveles de cTnI disminuyeron en ratas hipertensas tratadas con enalapril respecto a ratas hipertensas no tratadas (Childs et al., 1990). Otros estudios en animales mostraron que ratas Wistar hipertensivas 2K1C tratadas

con captopril presentaron una disminución de la actividad de CK-MB respecto a las ratas no tratadas (Sawant, 2016). Al separar nuestros pacientes en aquellos que sólo son hipertensos como patología asociada, los resultados mostraron en coincidencia con los autores anteriores una disminución de la actividad plasmática de CK-MB en los pacientes tratados con IECA pero no de los BB respecto a los controles. En este sentido este efecto es debido probablemente a que el mecanismo de acción de los IECA contribuya al efecto protector del preconditionamiento isquémico, mediante la inhibición de la degradación de bradikina y por lo tanto incrementado la vasodilatación y espasmo arterial coronario. Estos fundamentos son apoyados al conocer que la administración durante mucho tiempo de BB como el atenolol produce aumentos de actividad de CK-MB (Amin, 2009b), por consiguiente en este tipo de pacientes hipertensos con SCASEST los IECA podrían ser los responsables de la disminución de la actividad de dicho marcador.

8.5.5 Valores plasmáticos y sensibilidad de los marcadores cardíacos respecto al grado de estenosis coronaria en pacientes hipertensos.

Un estudio asociando valores plasmáticos de biomarcadores cardíacos con la calcificación coronaria, mostró que en pacientes con PAS > 145 mmHg la severidad de la calcificación era severa y los valores plasmáticos de cTnI y CK-MB eran elevados respecto a aquellos pacientes en la cual no era severa (Jung et al., 2004). Respecto a nuestros resultados observamos que solo la CK-T a las 24 horas presenta un aumento en su actividad respecto al grado de estenosis coronaria. Posiblemente como se discutió en otros puntos referidos a patologías como la DM II la cual es responsable de generar un grado de estenosis moderado o severo, la HTA parecería que no lo hace en la misma forma y por lo tanto los niveles de isquemia o injuria del tejido particularmente en el SCASEST serían menos severos y por tal motivo los marcadores no se modifican de igual manera. Además pensamos que estos pacientes tratados manifiestan alteraciones musculares pero no isquémicas, por los que solamente CK-T podría modificarse.

En la enfermedad coronaria con crisis hipertensivas se ha encontrado una un elevado porcentaje (76 %) de pacientes con cTnI elevada (Pattanshetty et al., 2012). Carda y colaboradores encontraron que los valores plasmáticos de cTnI en SCA depende de variables, entre ellas la HTA. Al respecto informaron que el 69.9 % de los pacientes con HTA tienen valores elevados de cTnI (Carda et al., 2015). Al analizar la sensibilidad de la cTnI en nuestros pacientes encontramos cierta concordancia con los autores anteriores, pero con una disminución de la sensibilidad respecto al grupo control. En este sentido la HTA es

una enfermedad que produce un aumento de la contractibilidad del miocardio provocando una actividad de stress y por consiguiente se incrementa la liberación de las cTn, pero probablemente la sensibilidad disminuya por el tratamiento que tienen los pacientes con fármacos antihipertensivos.

En el SCASEST si la isquemia es lo suficientemente severa como para causar suficiente daño miocárdico, se liberan cantidades detectables de marcadores de daño miocárdico, más comúnmente de cTnI, cTnT o CK-MB (Agewall et al., 2016). Pacientes hipertensos con sospecha de IAM, angina inestable fueron sometidos a estudios angiográficos, encontrándose valores elevados de cTnT cuando la estenosis fue severa y en múltiples vasos (Mark B. Nienhuis et al., 2007). En los pacientes incluidos en nuestra muestra encontramos que hay más probabilidades de tener niveles plasmáticos de cTnI elevados cuando la estenosis es severa y moderada respecto a leve-normal probablemente por la actividad de sustancias vasoconstrictoras sobre la pared de los vasos que aumenta el riesgo de estenosis y posterior injuria por isquemia con liberación de marcadores más sensibles como la cTnI. En el caso particular de CK-T que no es cardioespecífica se puede observar que es una constante el aumento de la actividad en los pacientes con HTA, lo que posiblemente estaría relacionado con eventos como la IRC, enfermedades musculares no cardíacas asociadas al SCASEST.

8.5.6 Efecto de los diferentes tratamientos farmacológicos sobre los niveles plasmáticos y la sensibilidad de los marcadores cardíacos de pacientes hipertensos.

Existen biomarcadores con alta sensibilidad en la detección de daño miocárdico como cTnT pero es interesante que puede ser de uso particular en el SCA de individuos con HTA clínicamente aparente. Estos autores sugieren que en pacientes con SCASEST en la prehipertensión e HTA hay aumento de los valores de cTnT respecto a los pacientes normotensos (McEvoy et al., 2015). Los IECA y tratamiento previo con aspirina en SCASEST mostraron menor frecuencia de pacientes con cTnI alta y reducida liberación de cTnI en un 75% y la disminución en las concentraciones máximas de cTnI con bajos niveles

de cTnI ($\leq 0,1 \mu\text{g/L}$) respecto al grupo control (Yusuf et al., 2000). El análisis del tratamiento con IECA en nuestro estudio mostraron un menor porcentaje de pacientes con valores de cTnI $> 0.01 \text{ ng/ml}$ respecto a grupo control en 0 hs, lo que sugiere que los IECA podrían estar implicados en la pérdida de la sensibilidad de biomarcadores, sin embargo hay más pacientes con de cTnI $> 0.01 \text{ ng/ml}$ en comparación con valores de CK-MB $> 25 \text{ UI/L}$ mostrando más sensibilidad. Cuando observamos que la sensibilidad de la cTnI era más baja en los pacientes hipertensos respecto al grupo control adjudicamos que podría ser el tratamiento, confirmando de esta manera los resultados obtenidos al analizar la sensibilidad en relación al tratamiento

La medición de un biomarcador respecto con la estenosis coronaria está relacionada con la lesión de cardiomiocitos, y para ello se utiliza preferiblemente las cTn de alta sensibilidad, y la tendencia es que sea obligatorio en todos los pacientes con sospecha de SCASEST. En este sentido la cTnI y cTnT son marcadores más sensibles y específicos de la lesión de cardiomiocitos que CK-T y CK-MB (Roffi et al., 2016). Los resultados que anteriormente han sido analizados y discutidos acerca de la sensibilidad de los marcadores respecto al grado de estenosis coronaria en estos pacientes con SCASEST nos sigue confirmando una disminución de la misma respecto a los marcadores, por tal motivo observar un aumento en la sensibilidad de CK-T es contradictorio, lo que nos hace suponer que ello se debe a otro proceso no isquémico ya que la actividad de este marcador aumenta en otras situaciones no cardíacas, sin embargo coincide con los valores elevados de actividad plasmática de CK-T cuando la estenosis es moderada a la misma hora.

En un estudio sobre el control de la hipertensión sistólica se encontró que no había diferencias significativas ni en los valores de la PAS (mmHg) ni en la sensibilidad respecto al uso de IECA y BB respecto al control (Thoenes et al., 2010). Los pacientes hipertensos de los pacientes de nuestra muestra ingresados a la unidad coronaria están medicados tanto con IECA como con BB, y los valores de la PAS (mmHg) no han sido diferentes respecto a los valores del grupo control, por lo que el tratamiento tiene más efecto sobre la sensibilidad del marcador en el caso de los IECA, de esta manera la variación en la sensibilidad es independiente de la PAS, observando que si bien disminuye la sensibilidad de los marcadores con el uso de IECA es menos marcada que en la DM II.

8.6 MARCADORES CARDÍACOS Y OTRAS PATOLOGÍAS ASOCIADAS.

8.6.1 Correlación entre los marcadores cardíacos en pacientes con otras patologías.

En pacientes con modificaciones en el perfil lipídico como parte del síndrome metabólico y con una necrosis y tamaño de área infartada confirmada por ecocardiografía se encontró que tanto CK-MB y cTnI aumentaban en forma simultánea (Hajsadeghi et al., 2015). En algunos servicios coronarios el realizar un estudio angiográfico y posible intervención en pacientes con diagnóstico de SCA y primer ataque cardíaco es muy importante medir CK-MB y cTnI encontrándose una buena correlación entre CK-MB y cTnI con aumento de los dos en forma simultánea entre las 6 y 24 horas (S Joarder and N Islam, 2011). Los resultados encontrados en nuestra muestra de pacientes con SCASEST muestran en forma concordante y reiterativa la correlación positiva entre los marcadores cardíacos independientemente si se trata de todas las patologías juntas o cuando se las separa, pero correlacionando mejor en el caso donde no están los pacientes diabéticos ni hipertensos. Probablemente se halle como resultado de una menor modificación de la cinética de los marcadores, desde el inicio de los síntomas hasta la medición de los mismos.

8.6.2 Correlación entre los marcadores cardíacos y edad, IMC, TDC, OC en pacientes con otras patologías.

cTn es el biomarcador de elección porque es más sensible y específico marcador de lesión miocárdica y necrosis disponible, y los valores suelen aumentar después de 3-4 horas posteriores a la aparición de los síntomas. Si la primera muestra de sangre para el cTn no es elevada, debe obtenerse una segunda muestra después de 6-9 horas y a veces una tercera muestra después de 12 a 24 horas si es necesario.(Daga, 2011) (Arntz, 2010). Con excepción de aquellos pacientes con DM II e HTA en el resto de los pacientes con otras patologías los marcadores cardíacos no experimentan correlación con edad, IMC y particularmente TDC probablemente porque sabemos que presentan menos estenosis, menor injuria y menor variación en sus valores plasmáticos.

Elevados niveles de cTnI indicaron obstrucciones mayores al 70% de la arteria coronaria mayor demostrado angiográficamente, sin embargo en algunos pacientes con

severa enfermedad coronaria la cTnT fue negativa, lo que podría reflejar que los valores de Tn estarían relacionados con futuros eventos cardíacos con la oclusión de los vasos (Coudry, 1998). Otros autores encontraron en pacientes con SCASEST aumentos de cTnI y CK-T y CK-MB en obstrucciones micro vasculares (Mewton et al., 2009). Reiterativamente hemos observado en este punto de discusión que los porcentajes de obstrucción no se correlacionan con los valores de los marcadores, un resultado que si bien no muestra diferencias significativas entre las variables en estudio es importante por varios motivos. Primero que los valores en porcentaje son en muchos casos operador dependiente del estudio angiográfico, por lo tanto no hay una uniformidad en su medición; en segundo lugar se puede cometer un error al valorar un pequeño porcentaje de obstrucción ya que puede ser bajo pero en una arteria importante en la irrigación del miocardio; en tercer lugar quizás sea mejor evaluar el número y tipo de arteria lo que le daría más certeza respecto a las áreas infartadas o necrosadas.

8.6.3 Cinética de los marcadores cardíacos en pacientes con otras patologías de ambos sexos.

Diferencias de género en los niveles séricos de CK-MB masa fueron estudiados en pacientes, observándose valores inferiores en mujeres respecto a hombres (Strunz et al., 2011). En un estudio sobre marcadores cardíacos en pacientes con SCA, autores encontraron que los porcentajes de actividad de CK-MB (UI/L) fueron menores en mujeres respecto a los hombres (Fleming et al., 2011). Un Estudio Swisch sobre los niveles plasmáticos de cTnI en personas con SCA encontró valores plasmáticos más bajos en cTnI en mujeres que en hombres (media de 3.8 ng/L vs 3.4 ng/L respectivamente) aunque no fue significativo (Eggers et al., 2014). Respecto a los valores de los marcadores cardíacos en las mujeres, probablemente estén asociados a una menor prevalencia de sufrir un cuadro de SCASEST por diferencias en su fisiopatología y presentación clínica al compararlo con el hombre (32% vs 49 % respectivamente). En concordancia con los autores citados los hombres de la muestra estudiada los valores de actividad de CK-MB fueron más altos a las 8 horas respecto a las 0, 12 y 24 horas; en este sentido podemos observar en primer lugar que se produce el pico en la actividad a las 8 horas con valores > 25 UI/L como consecuencia del proceso coronario, en segundo lugar son pacientes sin DM II ni HTA y por lo tanto sin tratamientos lo cual podría evitar que disminuya la actividad como observamos en las enfermedades anteriores, si consideramos a ello como un factor modificable.

8.6.4 Valores plasmáticos de los marcadores cardíacos en pacientes con otras patologías.

Los pacientes con SCA y su evolución al SCASEST presentan otras patologías prevalentes asociadas, además de DM II e HTA, entre las que se destacan la IRC, en la cual la HTA está presente en prácticamente todas las etapas de la IRC. Como consecuencia de ello existe la necesidad de ingerir más drogas para tener valores adecuados de PA, lo que se hace más evidente conforme avanza de etapa de la enfermedad. Los enfermos renales tienen HTA difícil de controlar y combinan la activación adrenérgica, activación del sistema renina-angiotensina aldosterona nervioso, retención de agua y mecanismos vasculares. Aunque la combinación terapéutica de los antagonistas a los receptores de angiotensina con los IECA ayuda, no se obtienen gran beneficio en prevenir enfermedades cardiovasculares (Durán, 2013). La albuminuria presente en la IRC está presente en un 13.6 % de pacientes con DM II con una prevalencia del 27 %. La mayoría de los pacientes diabéticos reciben IECA combinada con metformina como tratamiento (van der Meer et al., 2010).

El consumo de cigarrillo es un potente factor de riesgo cardiovascular y produce un deterioro de la función endotelial, la rigidez arterial, inflamación, modificación de lípidos así como una alteración de factores antitrombóticos y protrombóticos. El tabaquismo agudo ejerce un efecto hipertensor, principalmente a través de la estimulación del sistema nervioso simpático (Talukder et al., 2011). De acuerdo a la información aportada por los autores citados, las patologías menos prevalentes como IRC, tabaquismo y dislipidemia de alguna u otra forma están asociadas a la DM II e HTA y por lo tanto parte de la medicación que está indicada es la misma que en DM II e HTA. En coincidencia con los resultados que hemos encontrado desde el inicio del estudio en nuestra muestra cuando separamos de todas las patologías la DM II e HTA se produce una disminución en la actividad de CK-MB a las 8 horas. Estos resultados probablemente nos indican que las drogas utilizadas en estas enfermedades o las propias patologías de alguna manera modifiquen los valores plasmáticos de los marcadores cardíacos.

8.6.5 Valores plasmáticos y sensibilidad de los marcadores cardíacos respecto al grado de estenosis coronaria en pacientes con otras patologías asociadas.

Pacientes fumadores con SCASEST presentaron estenosis arterial coronaria izquierda y circunfleja leve, moderada y severa como producto de la calcificación de los vasos y reducción del flujo sanguíneo (TIMI grado 3) (Robertson et al., 2014). Otros autores al estudiar la estenosis coronaria en fumadores no encontraron diferencias significativas en la morfología coronaria y en la función ventricular izquierda después del SCA (Castela et al., 2004). En referencia a los autores anteriores citados, resultados de trabajos relacionados analizaron en fumadores con distinto grado de severidad coronaria analizaron los valores de TnT y CK-MB y no encontraron diferencias significativas en sus valores plasmáticos (Newby et al., 2000). Un estudio conducido para evaluar la asociación de dislipidemia con el grado de estenosis de la arteria coronaria en treinta y seis pacientes sometidos a angiografía coronaria mostró en 23 pacientes con estenosis coronaria > 50% (Suphawadee P. et al, 2009). En un estudio en la unidad de observación de urgencias con dolor de pecho encontraron más pacientes con dislipemia, IRC que tenían actividad plasmática de CK-MB elevada con Tn normal, no así en fumadores (Safdar et al., 2014). En los pacientes de nuestro estudio si bien tienen patologías prevalentes como dislipidemia, IRC y tabaquismo, los valores plasmáticos de los marcadores cardíacos estudiados no se modificaron según el grado de estenosis coronaria en concordancia con los trabajos anteriormente citados, probablemente porque como siempre discutimos la propia estenosis no puede producir cambios en la actividad o niveles plasmáticos de los marcadores sino la zona necrosada por la isquemia debido a la oclusión de los vasos coronarios. Analizando los diferentes resultados encontrados en HTA y DM II, posiblemente estas patologías provoquen necrosis más severas por un aumento en los grados de estenosis, observando un aumento en los tres marcadores cardíacos.

Los niveles de cTnI elevados de más alta sensibilidad representan un mayor riesgo de muerte. Múltiples biomarcadores han sido asociados con mortalidad en SCASEST, y varios de ellos confieren un valor pronóstico aditivo para la cTnI. Creatinina sérica y la estimación de la tasa de filtración glomerular debe también determinarse en todos los pacientes con SCASEST e IRC porque afectan la sensibilidad del marcador y pronóstico de la enfermedad (Roffi et al., 2015). La evaluación de los niveles de cTnI a diferentes horas es específica para lesión del miocardio pero no para SCA. Bajos niveles de cTnI detectables

pueden estar presentes debido a la enfermedad renal crónica, sospecha de SCA estable o incluso en una isquemia transitoria (Corcoran et al., 2015). Otros estudios sobre la sensibilidad de marcadores cardíacos en el SCASEST mostraron un 62.5 % y un 50 % de cTnI y CK-MB positiva respectivamente respecto a aquellos que no presentaban SCASEST. Este mismo estudio analizó la sensibilidad de ambos marcadores en pacientes con SCASEST antes de las 3 horas y después de las 6 horas, encontrando un aumento en la sensibilidad desde 33 % a un 100 % respectivamente (Gerede et al., 2015). En forma concordante con los resultados respecto a los valores plasmáticos de los marcadores, si bien no hay diferencias significativas en la sensibilidad entre los controles y los pacientes con el resto de las patologías asociadas, podemos observar que la cantidad de pacientes con valores elevados de los marcadores es menor, posiblemente por las modificaciones metabólicas, fisiológicas y contráctiles que otros tratamientos producen aunque no modificarían mayormente la sensibilidad respecto a los controles.

Existen estudios donde se encontró modificaciones respecto a la sensibilidad de las cTn en otras patologías como la IRC y etapas terminales de enfermedad renal, con baja incidencia de procesos isquémicos coronarios. Al respecto el uso de cTnT aumentó el porcentaje de pacientes con este marcador elevado en pacientes con falla renal sin encontrar necrosis miocárdica severa; y en el caso de la cTnI su sensibilidad disminuyó en un 86 % en pacientes desde la pre diálisis hasta la pos diálisis (Skeik and Patel, 2007). En los pacientes incluidos en nuestra muestra existe la posibilidad de que muchos con DM II e HTA padezcan IRC y lo desconozcan o tengan otras patologías asociadas, pero cuando analizamos la sensibilidad de los marcadores encontramos que no hay diferencias significativas respecto al grado de estenosis coronaria. Sin embargo la cTnI mantiene más alta sensibilidad respecto a los otros marcadores en todas las horas analizadas al evaluar la severidad de la estenosis coronaria.

Estudios angiográficos de la severidad de la lesión de arterias coronarias basados sobre los niveles plasmáticos de cTnI en pacientes con angina inestable, encontraron que había 9 veces más probabilidades de tener cTnI elevada cuando las lesiones eran moderadas (Akteruzzaman, 2013). Pacientes con SCASEST con y CK-MB normal pero niveles elevados de cTnI permite una mejor identificación con mayor riesgo de sufrir cuadros más graves producto de la placa inestable o microinfartos (Braunwald et al., 2000). Estudios en pacientes con SCASEST encontraron que los pacientes con una estenosis coronaria previa moderada o severa (> 50 %), tenían valores plasmáticos de CK-MB o Tn más elevados

(Sabatine and Antman, 2003). Nuestro estudio encontró que solo la cTnI plasmática a las 8 horas tiene más probabilidades de estar elevada cuando la estenosis es moderada respecto ser normal-leve con CK-T y CK-MB normales, confirmando que las cTn han ganado aceptación en ser un marcador para identificar lesiones coronarias en pacientes con angina inestable o SCASEST. No puede pasar inadvertido que al comparar estos últimos resultados respecto a los encontrados al estudiar los pacientes con todas las patologías asociadas se puede observar que hay más probabilidades que CK-T, CK-MB y cTnI estén elevados cuando la estenosis es moderada o severa respecto a normal-leve, probablemente ya sea por un efecto sumatorio de más enfermedades prevalentes asociadas o que la DM II e HTA sean las patologías asociadas donde las lesiones coronarias son más severas motivos por lo que también se elevan las actividades plasmáticas de CK-T y CK-MB.

9. CONCLUSIONES.

Finalizado este estudio en el cual se analizó la efectividad de ciertos marcadores cardíacos particularmente CK-T, CK-MB y cTnI relacionados al SCASEST, la actividad, niveles plasmáticos y sensibilidad de los mismos no fueron concordantes con lo esperado de acuerdo a este tipo de patología isquémica coronaria. Este tipo de enfermedad arterial está asociada a factores de riesgo entre ellos patologías prevalentes como DM II, HTA, dislipidemia, tabaquismo, etc. En la DM II e HTA se tuvo en cuenta la medicación que recibían los pacientes, comprobándose una disminución de los valores plasmáticos y sensibilidad de los marcadores cardíacos cuando se los comparó con el grupo control. Al respecto se conoce que en la mayoría de las enfermedades prevalentes asociadas a la enfermedad arterial coronaria y con tratamiento farmacológico existen alteraciones morfológicas, fisiológicas y metabólicas en diversos tejidos que modifican la actividad, de muchas sustancias entre ellas enzimas, vasodilatadoras y endócrinas que regulan el flujo de energía o en el caso particular del corazón el remodelamiento ventricular y contractibilidad del mismo, eventos que podrían alterar el equilibrio de secreción y eliminación de estas sustancias.

Otro aspecto importante a considerar fueron los resultados obtenidos en relación a la obstrucción coronaria en el SCASEST provocada por la progresión de la placa ateromatosa como consecuencia de las enfermedades prevalentes asociadas. En este sentido la no correlación entre los porcentajes de obstrucción y los marcadores cardíacos, pero contrariamente el aumento de los valores plasmáticos de los mismos asociado al grado de estenosis coronaria cuando es severa o moderada respecto a normal-leve, sugiere que es un error establecer el tamaño de la zona isquémica por porcentajes solamente ya que puede que el valor sea bajo pero que esté afectada una arteria importante; por cual la severidad o no de la estenosis arterial condiciona la zona isquémica y ésta los valores de los marcadores.

El SCASEST es un cuadro que se define fácilmente desde el punto de vista electrocardiográfico pero no clínicamente ya que presenta signos clínicos similares al SCACEST o IAM, y dependiendo el tipo de SCA varía el grado de isquemia y posterior necrosis del tejido afectado. Por una cuestión de protocolo el registro del ECG va acompañado por análisis de laboratorio, entre ellos los marcadores cardíacos con distintas sensibilidades que permiten una mejor evaluación de la patología isquémica.

De acuerdo a la propia experiencia de haber compartido la información, para decisiones terapéuticas de los profesionales, el SCASEST se comporta como un cuadro

confuso en muchas circunstancias respecto a la lectura en los valores plasmáticos de los biomarcadores CK-T, CK-MB y cTnI. Esta divergencia entre los resultados del laboratorio y la evolución de la enfermedad se incrementa sobre todo cuando la patología está asociada a DM II e HTA. En este sentido con los resultados analizados en este estudio sería aconsejable modificar algunas conductas o interpretaciones en el futuro ya que se ve afectada la sensibilidad y valores plasmáticos de estos biomarcadores cardíacos por lo que podría disminuir la efectividad de los mismos al momento de realizar el diagnóstico del SCASEST.

10. BIBLIOGRAFÍA

Afonso L, et al. Prevalence, determinants, and clinical significance of cardiac troponin-I elevation in individuals admitted for a hypertensive emergency. *J Clin Hypertens (Greenwich)*.2011 13(8):551-6

Agewall S, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J*.2016 28

Akteruzzaman. Correlation of Troponin-I with Angiographic Profile in Patients of Unstable Angina. *Chattagram Maa-O-Shishu Hospital Medical College Journal*.2013 12(2):13-18

Al-Hadi HA, et al. Serum level of heart-type Fatty Acid-binding protein in patients with chronic renal failure Cardiac markers in the early diagnosis and management of patients with acute coronary syndrome The Impact of Chronic Liver Diseases on the Level of Heart-Type Fatty Acid-Binding Protein (H-FABP) Concentrations. *Sultan Qaboos Univ Med J*.2009 9(3):311-4

Al-Otaiby MA, Al-Amri HS, Al-Moghairi AM. The clinical significance of cardiac troponins in medical practice. *J Saudi Heart Assoc*.2011 23(1):3-11

Alexander JA. Association between minor elevations of creatine kinase MB level and mortality in patients with acute coronary syndrome without ST elevation. *Jama*.2000 283:347-353

ALGani FA. Significance of Total Creatine Kinase and Creatine kinase-MB Levels In Patients With Acute Myocardial Infarction. *Int J Biol Med Res*.2011 2(3):762-765

Altman R. Risk factors in coronary atherosclerosis athero-inflammation: the meeting point. *Thromb J*.2003 1(1):4

Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol*.2004 43(10):1731-7

Amin EA. ACEI Relation with Cardiac Enzyme CK-MB Levels in Hypertensive Patients. *Iraqi J Comm Med*.2009a 22(4)

Amin IA. The Effect of Atenolol on CK-MB Levels in Hypertensive Patients. *Iraqi J Pharm Sci* 2009b.18(1):61-64

Apple FS, Falahati A, Paulsen PR, Miller EA, Sharkey SW. Improved detection of minor ischemic myocardial injury with measurement of serum cardiac troponin I. *Clin Chem*.1997 43(11):2047-51

Arbab-Zadeh A, Hoe J. Quantification of coronary arterial stenoses by multidetector CT angiography in comparison with conventional angiography methods, caveats, and implications. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011 4(2):191-202

Arntz H-R. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 5. Initial management of acute coronary syndromes. *Resuscitation*. 2010 81:1353-1363

Artham SM, Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and hypertension, heart failure, and coronary heart disease-risk factor, paradox, and recommendations for weight loss. *Ochsner J*. 2009 9(3):124-32

Aseri ZA, Habib SS, Alhomida AS, Khan HA. Relationship of high sensitivity C-reactive protein with cardiac biomarkers in patients presenting with acute coronary syndrome. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2014 24(6):387-91

Bacci MR, et al. Predominance of STEMI and severity of coronary artery disease in a cohort of patients hospitalized with acute coronary syndrome: a report from ABC Medical School. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2015 61(3):240-3

Bahrman P, Bertsch T, Sieber CC, Christ M. Management of patients with chest pain presenting to the emergency department: in need for the implementation of the 1 h rapid rule-out algorithm using high-sensitivity troponin I assays in clinical practice. *Ann Transl Med*. 2016 4(1):18

Barakoti M. RESENTATION, TREATMENT AND OUTCOMES OF ACUTE CORONARY SYNDROME IN A TERTIARY CARE HOSPITAL IN CENTRAL NEPAL. *Journal of Universal College of Medical Sciences* 2014 02(08):11-14

Bekler A, et al. The relationship between fragmented QRS complexes and SYNTAX and Gensini scores in patients with acute coronary syndrome. *Kardiol Pol*. 2015 73(4):246-54

Benedetto U. Preoperative angiotensin-converting enzyme inhibitors protect myocardium from ischemia during coronary artery bypass graft surgery. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2008 9::1098-1103

Bennett AE, Bertholf RL. Discordant results of CK-MB and troponin I measurements: a review of 14 cases. *Ann Clin Lab Sci*. 2000 30(2):167-73

Bhosle D. Sensitive Troponins Overpower Complex CPK-MB. *International Journal of Biological & Medical Research* 2014 5(1): 3897-3900

Bodor GS. Biochemical Markers of Myocardial Damage. *Ejifcc*. 2016 27(2):95-111

Braunwald E, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee on the management of patients with unstable angina). *Circulation*. 2000 102(10):1193-209

- Brogan RA, Malkin CJ, Batin PD, Simms AD, McLenachan JM, Gale CP. Risk stratification for ST segment elevation myocardial infarction in the era of primary percutaneous coronary intervention. *World J Cardiol.* 2014 6(8):865-73
- Buettner HJ, et al. The impact of obesity on mortality in UA/non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2007 28(14):1694-701
- Carda R, et al. The Prognostic Value of High-Sensitive Troponin I in Stable Coronary Artery Disease Depends on Age and Other Clinical Variables. *Cardiology.* 2015 132(1):1-8
- Castela S, et al. Acute coronary syndromes in smokers: clinical and angiographic characteristics. *Rev Port Cardiol.* 2004 23(5):697-705
- Corcoran D, Grant P, Berry C. Risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: Risk scores, biomarkers and clinical judgment. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2015 8:131-137
- Cortell A, et al. Non-ST-elevation acute myocardial infarction with normal coronary arteries: predictors and prognosis. *Rev Esp Cardiol.* 2009 62(11):1260-6
- Coudry L. The troponins. *Archives of internal medicine.* 1998 158:1173-1180
- Crea F, Liuzzo G. Pathogenesis of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2013 61(1):1-11
- Chan D, Ng LL. Biomarkers in acute myocardial infarction. *BMC Med.* 2010 8(34):34
- Childs TJ, Adams MA, Mak AS. Regression of cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats by enalapril and the expression of contractile proteins. *Hypertension.* 1990 16(6):662-8
- Christenson RH, Azzazy HM. Biochemical markers of the acute coronary syndromes. *Clin Chem.* 1998 44(8 Pt 2):1855-64
- Chu ZG, et al. Characteristics of coronary artery disease in symptomatic type 2 diabetic patients: evaluation with CT angiography. *Cardiovasc Diabetol.* 2010 9(74):74
- Daga LC. Approach to STEMI and NSTEMI. *SUPPLEMENT TO JAPI.* 2011 59:19-25
- Daubert MA, Jeremias A. The utility of troponin measurement to detect myocardial infarction: review of the current findings. *Vasc Health Risk Manag.* 2010 6:691-9
- Davies WR, et al. Remote ischemic preconditioning improves outcome at 6 years after elective percutaneous coronary intervention: the CRISP stent trial long-term follow-up. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013 6(3):246-51
- De Luca L, et al. A decade of changes in clinical characteristics and management of elderly patients with non-ST elevation myocardial infarction admitted in Italian cardiac care units. *Open Heart.* 2014 1(1):e000148

- De Winter RJ, Koster RW, Sturk A, Sanders GT. Value of myoglobin, troponin T, and CK-MB mass in ruling out an acute myocardial infarction in the emergency room. *Circulation*.1995 92(12):3401-7
- DeVon HA, Hogan N, Ochs AL, Shapiro M. Time to treatment for acute coronary syndromes: the cost of indecision. *J Cardiovasc Nurs*.2010 25(2):106-14
- Dulam V. Comparison of CK-MB Subforms and Troponin I in the Evaluation of Patients with Acute Coronary Syndromes. *The JOURNAL of APPLIED RESEARCH*.1-10
- Durán AM. Tratamiento de la hipertensión arterial en presencia de enfermedad renal crónica. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM* 2013 56(3):12-20
- Eggers KM, Johnston N, James S, Lindahl B, Venge P. Cardiac troponin I levels in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome-the importance of gender. *Am Heart J*.2014 168(3):317-324 e1
- Fleming JJ, Janardhan HP, Jose A, Selvakumar R. Anomalous Activity Measurements of Creatine (Phospho) Kinase, CK-MB Isoenzyme in Indian Patients in the Diagnosis of Acute Coronary Syndrome. *Indian J Clin Biochem*.2011 26(1):32-40
- Gerede DM, et al. Comparison of a qualitative measurement of heart-type fatty acid-binding protein with other cardiac markers as an early diagnostic marker in the diagnosis of non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Cardiovasc J Afr*.2015 26(6):204-9
- Glauser J, et al. Elevated serum cardiac markers predict coronary artery disease in patients with a history of heart failure who present with chest pain: insights from the i*trACS registry. *Congest Heart Fail*.2007 13(3):142-8
- Gomes AV, Potter JD, Szczesna-Cordary D. The role of troponins in muscle contraction. *IUBMB Life*.2002 54(6):323-33
- Grech ED, Ramsdale DR. Acute coronary syndrome: unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction. *Bmj*.2003 326(7401):1259-61
- Gruberg L, Sudarsky D, Kerner A, Hammerman H, Kapeliovich M, Beyar R. Troponin-positive, CK-MB-negative acute myocardial infarction: clinical, electrocardiographic and angiographic characteristics. *J Invasive Cardiol*.2008 20(3):125-8
- Hajsadeghi S, et al. Metabolic Syndrome is Associated With Higher Wall Motion Score and Larger Infarct Size After Acute Myocardial Infarction. *Res Cardiovasc Med*.2015 4(1):e25018
- Hamm CW, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*.2011 32(23):2999-3054
- Heusch G. Cardioprotection: chances and challenges of its translation to the clinic. *Lancet*.2013 381(9861):166-75

- Hindle HR, Hindle SK. Qualitative troponin I estimation in the diagnosis of acute coronary syndromes in three rural hospitals. *Can J Rural Med.* 2005 10(4):225-30
- Huoya Mde O, Penalva RA, Alves SR, Feitosa GS, Gadelha S, Ladeia AM. Comparison of inflammatory biomarkers between diabetic and non-diabetic patients with unstable angina. *Arq Bras Cardiol.* 2009 92(4):283-9
- Hur SH, et al. Comparison of 2-year clinical outcomes between diabetic versus nondiabetic patients with acute myocardial infarction after 1-month stabilization: Analysis of the prospective registry of DIAMOND (DIabetic acute myocardial infarctiON Disease) in Korea: an observational registry study. *Medicine (Baltimore).* 2016 95(25):e3882
- Ishihara M, et al. Diabetes mellitus prevents ischemic preconditioning in patients with a first acute anterior wall myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2001 38(4):1007-11
- Jarari N, et al. A review on prescribing patterns of antihypertensive drugs. *Clin Hypertens.* 2015 22(7):7
- Johnsen SH, Lilleng H, Wilsgaard T, Bekkelund SI. Creatine kinase activity and blood pressure in a normal population: the Tromso study. *J Hypertens.* 2011 29(1):36-42
- Jung HH, Ma KR, Han H. Elevated concentrations of cardiac troponins are associated with severe coronary artery calcification in asymptomatic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2004 19(12):3117-23
- KABIR CMS. Coronary Angiographic Profile of Patients with Acute Non ST-Segment Elevation Myocardial Infarction with Chronic Kidney Disease. *University Heart Journal.* 2015 11(1):18-25
- Karar T, Elfaki EM, Qureshi S. Determination of the serum levels of troponin I and creatinine among Sudanese type 2 diabetes mellitus patients. *J Nat Sci Biol Med.* 2015 6(Suppl 1):S80-4
- Kasap S, Gonenc A, Sener DE, Hisar I. Serum cardiac markers in patients with acute myocardial infarction: oxidative stress, C-reactive protein and N-terminal probrain natriuretic Peptide. *J Clin Biochem Nutr.* 2007 41(1):50-7
- Keller T, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2009 361(9):868-77
- Kemp M, Donovan J, Higham H, Hooper J. Biochemical markers of myocardial injury. *British journal of anaesthesia.* 2004 93(1):63-73
- Kennon S, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition is associated with reduced troponin release in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2001 38(3):724-8

Khera S. Non-ST-Elevation Myocardial Infarction in the United States: Contemporary Trends in Incidence, Utilization of the Early Invasive Strategy, and In-Hospital Outcomes. *J Am Heart Assoc.* 2014 3(4):1-20

Kontos MC, Fratkin MJ, Jesse RL, Anderson FP, Ornato JP, Tatum JL. Sensitivity of acute rest myocardial perfusion imaging for identifying patients with myocardial infarction based on a troponin definition. *J Nucl Cardiol.* 2004 11(1):12-9

Korff S, Katus HA, Giannitsis E. Differential diagnosis of elevated troponins. *Heart.* 2006 92(7):987-93

Kumar A, Cannon CP. Acute coronary syndromes: diagnosis and management, part I. *Mayo Clin Proc.* 2009 84(10):917-38

Kumar A, Cannon CP, Kumar A, Cannon CP. Acute Coronary Syndromes: Diagnosis and Management, Part II Acute Coronary Syndromes: Diagnosis and Management, Part I. *Mayo Clin Proc.* 2009 84(11):1021-36

Kusumoto A, et al. Highly sensitive cardiac troponin T in heart failure: comparison with echocardiographic parameters and natriuretic peptides. *J Cardiol.* 2012 59(2):202-8 doi:10.1016/j.jjcc.2011.11.012

Laakso M. Cardiovascular disease in type 2 diabetes from population to man to mechanisms: the Kelly West Award Lecture 2008. *Diabetes care.* 2010 33(2):442-9

Laufer EM, et al. The extent of coronary atherosclerosis is associated with increasing circulating levels of high sensitive cardiac troponin T. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010 30(6):1269-75

Lexis CP, et al. Chronic metformin treatment is associated with reduced myocardial infarct size in diabetic patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2014 28(2):163-71

Li H, et al. Susceptibility to myocardial ischemia reperfusion injury at early stage of type 1 diabetes in rats. *Cardiovasc Diabetol.* 2013 12(133):133

Lindahl B, Diderholm E, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L. Mechanisms behind the prognostic value of troponin T in unstable coronary artery disease: a FRISC II substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2001 38(4):979-86

Madala MC, et al. Obesity and age of first non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2008 52(12):979-85

Maranon R, Reckelhoff JF. Sex and gender differences in control of blood pressure. *Clin Sci (Lond).* 2013 125(7):311-8

Mark B, Nienhuis JPO, Jan-Henk E, Dambrink, Bert D., Dikkeschei HS, Arnoud W.J. van 't Hof, Jan C.A. Hoorntje, Menko-Jan de Boer MGAfZ. Troponin T elevation and prognosis after multivessel compared to single vessel elective percutaneous coronary intervention. *Netherlands Heart Journal.* 2007 15:178-83

- Matsui H, et al. MB fraction of cumulative creatine kinase correlates with insulin secretion in patients with acute myocardial infarction: insulin as a possible determinant of myocardial MB creatine kinase. *Am Heart J.*1996 131(1):24-31
- McEvoy JW, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin T and Risk of Hypertension. *Circulation.*2015 132(9):825-33
- McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med.*2011 124(1):40-7
- Mellbin LG, Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L. The impact of glucose lowering treatment on long-term prognosis in patients with type 2 diabetes and myocardial infarction: a report from the DIGAMI 2 trial. *Eur Heart J.*2008 29(2):166-76
- Mewton N, Bonnefoy E, Revel D, Ovize M, Kirkorian G, Croisille P. Presence and extent of cardiac magnetic resonance microvascular obstruction in reperfused non-ST-elevated myocardial infarction and correlation with infarct size and myocardial enzyme release. *Cardiology.*2009 113(1):50-8
- Minuzzo L, Santos ES, Timerman A. Association between angiotensin-converting enzyme inhibitors and troponin in acute coronary syndrome. *Arq Bras Cardiol.*2014 103(6):513-20
- Morrow DA, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Circulation.*2007 115(13):e356-75
- Moser DK, et al. Reducing delay in seeking treatment by patients with acute coronary syndrome and stroke: a scientific statement from the American Heart Association Council on cardiovascular nursing and stroke council. *Circulation.*2006 114(2):168-82
- Newby LK, Kaplan AL, Granger BB, Sedor F, Califf RM, Ohman EM. Comparison of cardiac troponin T versus creatine kinase-MB for risk stratification in a chest pain evaluation unit. *Am J Cardiol.*2000 85(7):801-5
- Nikolaou NI, Arntz HR, Bellou A, Beygui F, Bossaert LL, Cariou A. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 Section 8. Initial management of acute coronary syndromes. *Resuscitation.*2015 95:264-77
- Nilsson G, Moee T, Soderstrom L, Samuelsson E. Pre-hospital delay in patients with first time myocardial infarction: an observational study in a northern Swedish population. *BMC Cardiovasc Disord.*2016 16(93):93
- O'Connor RE, et al. Part 10: acute coronary syndromes: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.*2010 122(18 Suppl 3):S787-817
- Omland T, et al. Impact of sex on the prognostic value of high-sensitivity cardiac troponin I in the general population: the HUNT study. *Clin Chem.*2015 61(4):646-56

- Pattanshetty DJ, Bhat PK, Aneja A, Pillai DP. Elevated troponin predicts long-term adverse cardiovascular outcomes in hypertensive crisis: a retrospective study. *J Hypertens*.2012 30(12):2410-5
- Peppes V, Rammos G, Manios E, Koroboki E, Rokas S, Zakopoulos N. Correlation between myocardial enzyme serum levels and markers of inflammation with severity of coronary artery disease and Gensini score: a hospital-based, prospective study in Greek patients. *Clin Interv Aging*.2008 3(4):699-710
- Picariello C, Lazzeri C, Attana P, Chiostrri M, Gensini GF, Valente S. The impact of hypertension on patients with acute coronary syndromes. *Int J Hypertens*.2011 2011(10):563657
- PIOMBO AC. Clinical Significance of High Troponin T with Normal Creatine Kinase Levels on Ventricular Function in Acute Coronary Syndromes. *REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA* 2012 80(2):145-149
- Porchet HC, Benowitz NL, Sheiner LB, Copeland JR. Apparent tolerance to the acute effect of nicotine results in part from distribution kinetics. *J Clin Invest*.1987 80(5):1466-71
- Posma R. Effect of metformin on outcome in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Intensive Care Medicine Experimental*.2015 3:1-2
- Qadir F, Farooq S, Khan M, Hanif B, Lakhani MS. Correlation of cardiac troponin I levels (10 folds upper limit of normal) and extent of coronary artery disease in non-ST elevation myocardial infarction. *J Pak Med Assoc*.2010 60(6):423-8
- Raff GL, et al. SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary computed tomographic angiography. *J Cardiovasc Comput Tomogr*.2009 3(2):122-36
- Rahmi Garcia RM, Rezende PC, Hueb W. Impact of hypoglycemic agents on myocardial ischemic preconditioning. *World journal of diabetes*.2014 5(3):258-66
- Rao SV, NS, Kiran aVR. Evaluation of cardiac specific Troponin T as a specific and sensitive biomarker over Creatine Kinase-MB in Acute Myocardial Infarction patients - A correlation analysis study. *IJBR*.2014 05:121-123
- Ravingerová T, Neckář J, Kolář F. *Molecular and Cellular Biochemistry*.2003 249(1/2):167-174 doi:10.1023/a:1024751109196
- Reddy GC, Kusumanjali G, Sharada AH, Rao P. Cardiac troponin-T and CK-MB (mass) levels in cardiac and non cardiac disease. *Indian J Clin Biochem*.2004 19(2):91-4
- Ribeiro de Araujo N, de Araujo RA, Muniz da Silva Bezerra SM. [Overweight and obesity repercussion in the postoperative of myocardial revascularization surgery]. *Rev Esc Enferm USP*.2014 48(2):236-41
- Robertson JO, Ebrahimi R, Lansky AJ, Mehran R, Stone GW, Lincoff AM. Impact of cigarette smoking on extent of coronary artery disease and prognosis of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY Trial (Acute

Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy). *JACC Cardiovasc Interv.*2014 7(4):372-9

Roffi M, et al.[2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation]. *Kardiol Pol.*2015 73(12):1207-94

Roffi M, et al.[2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC)]. *G Ital Cardiol (Rome)*.2016 17(10):831-872

Roleder T, Smolka G, Pysz P, Kozyra A, Ochala A.Non-ST elevation myocardial infarction related to total coronary artery occlusion - prevalence and patient characteristics. *Postepy Kardiol Interwencyjnej.*2015 11(1):9-13

Rosendorff C, et al.Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation.*2007 115(21):2761-88

S Joarder MH, M Towhiduzzaman, AF Salehuddin, N Islam MA, IM Kamal.Cardiac Troponin-I And CK-MB for Risk Stratification in Acute Myocardial Infarction (First Attack): A Comparative Study. 2011 4(1):10-15

Sabatine MS, Antman EM.The thrombolysis in myocardial infarction risk score in unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.*2003 41(4 Suppl S):89S-95S

Safdar B, et al.Elevated CK-MB with a normal troponin does not predict 30-day adverse cardiac events in emergency department chest pain observation unit patients. *Crit Pathw Cardiol.*2014 13(1):14-9

Saks VA, Rosenshtraukh LV, Smirnov VN, Chazov EI.Role of creatine phosphokinase in cellular function and metabolism. *Can J Physiol Pharmacol.*1978 56(5):691-706

Sato Y, et al.The clinical and hemodynamic factors that influence the concentrations of biomarkers of myocyte injury measured by high sensitive assay PATHFAST. *J Cardiol.*2009 53(1):20-7

Sawant SH.ArticleFlax lignan concentrate attenuate hypertension and abnormal leftventricular contractility via modulation of endogenous biomarkersin two-kidney-one-clip (2K1C) hypertensive rats. *Brazilian journal of Pharmacocnoy.*2016 In press

Sbarouni E, Georgiadou P, Voudris V.Gender-specific differences in biomarkers responses to acute coronary syndromes and revascularization procedures. *Biomarkers.*2011 16(6):457-65

- Selvin E, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Archives of internal medicine*.2008 168(19):2070-80
- Sharma R. Clinical Characteristics, Angiographic Profile and in Hospital Mortality in Acute Coronary Syndrome Patients in South Indian Population. *Heart India*.2014 2(3):65-69
- Sheridan PJ, Crossman DC. Critical review of unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. *Postgrad Med J*.2002 78(926):717-26
- Shim JK, Yang SY, Yoo YC, Yoo KJ, Kwak YL. Myocardial protection by glucose-insulin-potassium in acute coronary syndrome patients undergoing urgent multivessel off-pump coronary artery bypass surgery. *British journal of anaesthesia*.2013 110(1):47-53
- Singh T. Cardiac Biomarkers: When to Test? – Physician Perspective. *JACM* 2011 12(2):117-21
- Sinha SS. Sex Differences in Acute Coronary Syndrome. *SIS 2007 Yearbook* 2007:1-8
- Skeik N, Patel DC. A review of troponins in ischemic heart disease and other conditions. *Int J Angiol*.2007 16(2):53-8
- Smith JN, Negrelli JM, Manek MB, Hawes EM, Viera AJ. Diagnosis and management of acute coronary syndrome: an evidence-based update. *J Am Board Fam Med*.2015 28(2):283-93
- Stahli BE, et al. Gender-Related Differences in Patients Presenting with Suspected Acute Coronary Syndromes: Clinical Presentation, Biomarkers and Diagnosis. *Cardiology*.2015 132(3):189-98
- Strunz CM, Araki LM, Nogueira AA, Mansur AP. Gender differences in serum CK-MB mass levels in healthy Brazilian subjects. *Braz J Med Biol Res*.2011 44(3):236-9
- Suphawadee Phababpha Phongsak Intharaphet SD, Tewan Suwanich, Kasem Tantipanichteerakul, Pyatat Tatsanavivat, Veerapol Kukongviriyapan, Poungrat, Pakdeechote UK. Association of Dyslipidemia with Coronary Artery Stenosis in Coronary Artery Disease Patients *Thai J Pharmacol* 2009 31(1):107-110
- Talukder MA, et al. Chronic cigarette smoking causes hypertension, increased oxidative stress, impaired NO bioavailability, endothelial dysfunction, and cardiac remodeling in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*.2011 300(1):H388-96
- Thoenes M, Neuberger HR, Volpe M, Khan BV, Kirch W, Bohm M. Antihypertensive drug therapy and blood pressure control in men and women: an international perspective. *J Hum Hypertens*.2010 24(5):336-44
- Thygesen K, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*.2012 126(16):2020-35

Uçar H.High-Sensitivity Cardiac Troponin T is Associated with SYNTAX Score and Diabetes Mellitus in Patients with Stable Coronary Artery Disease. *Journal of Clinical & Experimental Cardiology*.2013 4(9):1-5

van der Meer V, et al.Chronic kidney disease in patients with diabetes mellitus type 2 or hypertension in general practice. *Br J Gen Pract*.2010 60(581):884-90

Vasan RS.Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation*.2006 113(19):2335-62

Vedanthan R, Seligman B, Fuster V.Global perspective on acute coronary syndrome: a burden on the young and poor. *Circ Res*.2014 114(12):1959-75

Walker DB.Serum chemical biomarkers of cardiac injury for nonclinical safety testing. *Toxicol Pathol*.2006 34(1):94-104

Wider J, Przyklenk K.Ischemic conditioning: the challenge of protecting the diabetic heart. *Cardiovascular diagnosis and therapy*.2014 4(5):383-96 doi:10.3978/j.issn.2223-3652.2014.10.05

Wijns W.Elevated troponin in stable coronary artery disease: the sound of silence. *heartbmj*.2011 97(10):785-786

Wiviott SD, et al.Differential expression of cardiac biomarkers by gender in patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a TACTICS-TIMI 18 (Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 18) substudy. *Circulation*.2004 109(5):580-6 doi:10.1161/01.CIR.0000109491.66226.26

Wongpraparut N, et al.High-sensitivity cardiac troponin T in stable patients undergoing pharmacological stress testing. *Clin Cardiol*.2015 38(5):293-9

Wurzburg U, et al.Quantitative determination of creatine kinase isoenzyme catalytic concentrations in serum using immunological methods. *J Clin Chem Clin Biochem*.1977 15(3):131-7

Yamagishi S.Cardiovascular disease in recent onset diabetes mellitus. *J Cardiol*.2011 57(3):257-62

Yilmaz A, et al.Clinical importance of elevated CK-MB and troponin I levels in congestive heart failure. *Adv Ther*.2006 23(6):1060-7

Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S.Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation*.2001 104(22):2746-53

Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G.Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*.2000 342(3):145-53

Zdravković SĆ. CORRELATION OF CARDIAC MARKERS VALUES IN ACUTE CORONARY SYNDROME WITH CORONARY DISEASE SEVERITY ASSESSED BY EXERCISE STRESS TESTING AND INVASIVE EXAMINATION. *Medicine and Biology*. 2007 14(2):64-70

ANEXO I

