

INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

Vivian Edith Villalobos-Espinosa (1) / Francisco Vázquez-Nava (2)

RESUMEN

Introducción: El infarto de miocardio (IAM) es la máxima expresión de la enfermedad coronaria y es definido en patología como la muerte de las células miocárdicas secundaria a una isquemia prolongada.

Objetivo: Recabar información actualizada acerca de los métodos diagnóstico, tratamiento y evolución del IAM.

Materiales y métodos: La información mostrada en este artículo de revisión está basada en artículos originales publicados en revistas registradas en las bases de datos de PubMed, Imbiomed, NLM's Database & Electronic Information Sources, New England Journal of Medicine, Circulation, BioMedNet, entre otras.

Resultados: Esta enfermedad es considerada un problema de salud de grandes dimensiones en el mundo debido a que es una causa generadora de muerte y discapacidad. De acuerdo a la American Heart Association, cada año se registran 550 000 casos de infarto agudo de miocardio. Es necesario mencionar que a pesar de que esta enfermedad es considerada una importante causa de muerte, puede ser prevenible si se disminuyen los factores de riesgo cambiando a un estilo de vida más saludable de manera temprana. Según la Sociedad Europea de Cardiología, American College of Cardiology Foundation, American Heart Association y World Heart Federation, el infarto agudo de miocardio puede ser diagnosticado con base en las características del cuadro clínico, datos electrocardiográficos, valores elevados de marcadores de necrosis miocárdica e imagenología. Con relación al tratamiento del infarto agudo de miocardio, en las dos últimas décadas el manejo de esta enfermedad ha mejorado significativamente, teniendo como resultado un mejor pronóstico y calidad de vida.

Palabras clave: Definición, factores de riesgo, diagnóstico, calidad de vida.

ABSTRACT

Myocardial infarction is the utmost expression of coronary disease and is defined in pathology as death of the myocardial cells secondary to prolonged ischemia.

Objective: Collect updated information about diagnostic methods, treatment and evolution of AMI.

Materials and methods: The information shown in this review article is based on original articles published in journals registered in PubMed, Imbiomed, NLM's Database & Electronic Information Sources, New England Journal of Medicine, Circulation, BioMedNet, among others.

Results: This disease is considered a major health problem in the world because it is a cause of death and disability. According to the American Heart Association, there are 550 000 cases of acute myocardial infarction recorded every year. It is important to mention that although this disease is considered an important cause of death, it can be preventable if risk factors are diminished by changing to a healthier lifestyle at an early age. According to the European Society of Cardiology, American College of Cardiology Foundation, American Heart Association and World Heart Federation, acute myocardial infarction can be diagnosed based on clinical features, electrocardiographic data, elevated markers of myocardial necrosis and imaging. In relation to the treatment of acute myocardial infarction, during the last two decades the management of this disease has improved significantly, resulting in a better prognosis and quality of life.

Keywords: Definition, diagnosis, treatment, life quality.

Correspondencia: fvazquez@docentes.uat.edu.mx Fecha de recepción: diciembre 2022 / Fecha de aceptación: diciembre 2022

(1) Estudiante de la Facultad de Medicina "Dr. Alberto Romo Caballero" de la Universidad Autónoma de Tamaulipas

(2) Médico alergólogo. Investigador. Profesor en la Facultad de Medicina "Dr. Alberto Romo Caballero" de la Universidad Autónoma de Tamaulipas Doctor en Medicina. MSc, PhD. Autor corresponsal. E-mail: fvazqueznav@yahoo.com.mx
SNI I

Adscripciones

Facultad de Medicina "Dr. Alberto Romo Caballero", Universidad Autónoma de Tamaulipas; Tampico (Tamaulipas), México. División de Investigación. Facultad de Medicina de Tampico "Dr. Alberto Romo Caballero". Universidad Autónoma de Tamaulipas. Circuito Universitario s/n, Congregación Hidalgo. C. P. 89000. Tampico (Tamaulipas), México.

INTRODUCCIÓN

El infarto agudo de miocardio (IAM) es un problema importante de salud en el mundo, el cual requiere un manejo adecuado y oportuno pues ha sido asociado con una elevada tasa de morbilidad y mortalidad (1).

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la causa principal de muerte en el mundo son los eventos cardiovasculares, registrándose durante el 2012 un total de 17.5 millones de muertes, de los cuales el infarto de miocardio ocupó una de las primeras causas de estos fallecimientos. Basados en información actualizada, en los Estados Unidos de Norteamérica cada año se diagnostican 550 000 casos nuevos de infarto agudo de miocardio (1,2). Según la OMS, la incidencia de las enfermedades cardiovasculares, incluyendo infarto al miocardio, es mayor en países de bajos y medianos ingresos.

Es ampliamente conocido que el diagnóstico, al igual que el manejo del infarto agudo de miocardio, es multidisciplinario. Los criterios más importantes para establecer el diagnóstico de esta enfermedad incluyen un cuadro clínico, exploración física compatible con isquemia cardiaca, hallazgos electrocardiográficos característicos, elevación de marcadores de necrosis miocárdica y pruebas de imagen. Por otro lado, en las dos últimas décadas el manejo del infarto de miocardio ha mejorado significativamente, teniendo como resultado después del manejo del evento una lesión de necrosis menos extensa, con un mejor pronóstico y una mejor calidad de vida. Es importante mencionar que, a pesar de los avances en el manejo de esta enfermedad, los sobrevivientes tienen un riesgo mucho mayor de recurrencia, de sufrir otro tipo de enfermedad cardiovascular incluyendo un evento vascular cerebral e incluso morir.

Definición y clasificación

El término de infarto agudo de miocardio debe establecerse cuando existe evidencia de necrosis miocárdica en un contexto clínico, consistente con la isquemia miocárdica aguda. Es definido en patología como la muerte de las células miocárdicas secundaria a una isquemia prolongada (3).

Múltiples organizaciones internacionales como la Sociedad Europea de Cardiología, American College of Cardiology Foundation, American Heart Association y World Heart Federation han unificado los criterios para establecer la definición, el diagnóstico y el tratamiento del infarto de miocardio. En el reporte se describe su clasificación de la siguiente manera:

Tipo 1: Infarto de miocardio espontáneo. Está relacionado a ruptura, ulceración, fisura, erosión o disección de una placa aterosclerótica, resultando en la formación de un trombo intraluminal en una o más arterias coronarias.

Tipo 2: Infarto de miocardio secundario a desbalance isquémico.

Tipo 3: Infarto de miocardio que resulta en muerte cuando los resultados de los biomarcadores no están disponibles.

Tipo 4a: Infarto de miocardio relacionado a intervención coronaria percutánea.

Tipo 4b: Infarto de miocardio relacionado a trombosis del

stent.

Tipo 5: Infarto de miocardio relacionado a cirugía de revascularización miocárdica.

En la presente revisión se discutirá el infarto de miocardio tipo 1, siendo este el más frecuente en la práctica clínica diaria (3).

EPIDEMIOLOGÍA

De acuerdo con el último reporte de la Organización Mundial de la Salud, la causa principal de muerte en el mundo son los eventos cardiovasculares. De estos, el infarto agudo de miocardio ocupa un lugar preponderante y su prevalencia se extiende entre los países de medianos y bajos ingresos (4). Se calcula que en el 2012 el número de muertes por evento cardiovascular fue de 17.5 millones de personas, representando un 31 % de los fallecimientos totales. De este porcentaje de muertes por enfermedad cardiovascular, más del 50 % se debieron a cardiopatía isquémica (4).

Las estadísticas de la American Heart Association indican que la enfermedad coronaria representa más de la mitad de los eventos cardiovasculares en personas mayores de 75 años de edad y es la causa de aproximadamente una de cada siete muertes al año en los Estados Unidos de América. Estos eventos incluyen un estimado de 550 000 casos de primera vez y 200 000 casos recurrentes de infarto agudo de miocardio anualmente y, además, se estima que ocurren aproximadamente 160 000 casos de IAM silenciosos o no diagnosticados (1,2).

La European Society of Cardiology indica que las enfermedades cardiovasculares causaron más de 4 millones de muertes al año en Europa según los últimos reportes obtenidos en cada país, que corresponde al 45 % de todos los fallecimientos en dicho continente. La enfermedad coronaria representa el mayor porcentaje, con un total de 1.8 millones de muertes anuales. El número de defunciones fue mayor en mujeres que en hombres, representando el 49 % y 40 % de todas las muertes, respectivamente (5).

Como se mencionó anteriormente, el IAM es una enfermedad presente predominantemente en países de medianos y bajos ingresos (4), sin embargo, hasta el 2014 no se había hecho una investigación completa donde se correlacionó el número de eventos con los factores de riesgo en diversas comunidades. En un estudio prospectivo tipo cohorte realizado en el 2014 por Yusuf y col. se evaluaron los riesgos y eventos cardiovasculares en 628 comunidades urbanas y rurales en 17 países de bajos, medios y altos ingresos. En conclusión, se mostró que la incidencia de las enfermedades cardiovasculares, incluyendo infarto de miocardio, era mayor en países de bajos ingresos, a pesar de que estos países tenían la menor carga de factores de riesgo. También, las tasas de letalidad fueron más altas en los países de bajos ingresos. Finalmente, se demostró que independientemente del tipo de ingreso del país, las comunidades rurales tenían una menor carga de factores de riesgo que las comunidades urbanas, pero tenían mayores tasas de ECV y mayores tasas de letalidad (6).

A pesar de que la mortalidad y morbilidad del infarto agu-

do de miocardio ha disminuido a lo largo de los años debido al desarrollo de nuevas terapéuticas y nuevos protocolos de cuidado, los sobrevivientes de esta enfermedad tienen un riesgo mayor de recurrencia, de padecer otras enfermedades cardiovasculares e inclusive de morir, sobre todo en pacientes con factores de riesgo como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus o dislipidemias (7). En un estudio tipo cohorte retrospectivo realizado en Suiza titulado Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective, se concluyó que uno de cada cinco pacientes tuvieron recurrencia del IAM, evento vascular cerebral o de muerte por enfermedad cardiovascular durante el primer año (8). Otro estudio realizado por Rapsomaniki y colaboradores, que abarcaba datos de cuatro países, concluyó de manera similar, donde un tercio de los pacientes mayores de 65 años tuvieron recurrencia de infarto, evento vascular cerebral o muerte (9). En ambos estudios se demostró que el riesgo de recurrencia o alguna otra complicación continuó elevado durante los siguientes tres años, aunque más en el primero.

Fisiología y fisiopatología

Antes de conocer la fisiopatología del infarto de miocardio es esencial primero entender la fisiología del endotelio vascular. El endotelio vascular es el revestimiento interno de la arteria, está compuesto por una capa de células y constituye la capa íntima de la pared arterial, que se encuentra en contacto con la sangre.

Las células endoteliales son metabólicamente activas y en la actualidad se ha llegado a considerar al endotelio como un órgano multifuncional. En condiciones de normalidad, el endotelio secreta sustancias vasodilatadoras, de las cuales destaca el óxido nítrico (ON), pero también se encuentran las prostaglandinas (PGI₂) y el factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF). Por otro lado, también secreta sustancias vasoconstrictoras como la endotelina, y factor constrictor derivado del endotelio (EDCF). El tono vascular depende tanto del equilibrio entre el sistema vasodilatador y vasoconstrictor, como de la posibilidad que tiene el músculo liso vascular para responder. En condiciones de normalidad hay un predominio del sistema vasodilatador. Dicho sistema también regula la vasomotilidad, inhibe la actividad plaquetaria, mantiene el equilibrio entre trombosis y fibrinólisis y regula la actividad de las células inflamatorias en la pared del vaso. El principal mediador de estas funciones es el óxido nítrico. Esta sustancia se secreta en forma continua manteniendo el tono vasomotor, previniendo la agregación plaquetaria y la adhesión de los leucocitos a la superficie endotelial. Normalmente el endotelio se mantiene como una superficie no trombogénica a través de la producción de óxido nítrico, activador tisular del plasminógeno y heparansulfatos (10).

En condiciones anormales, los factores externos desequilibran el complejo funcionamiento del endotelio, y aparece la disfunción endotelial. El efecto de la hipercolesterolemia, el tabaquismo, el aumento en la concentración de angiotensina II, la obesidad, la hipertensión arterial, la resistencia a la insu-

lina y la diabetes mellitus, es activar la oxidasa de la NAD(P)H, la cual favorece el estrés oxidativo y con ello la generación de radicales superóxido, y el aumento de la concentración de estos en el endotelio vascular son los que generan disfunción endotelial, a través de inactivar la sintetasa del óxido nítrico y con ello la producción de este. La reducción en la concentración endotelial de ON produce por un lado vasoconstricción y disminución de la reserva vascular a través de la expresión de los protooncogenes C-Fos y C-Jun que promueve la hipertrofia vascular y el aumento de las resistencias vasculares. También se activa el factor nuclear kappa B, que a su vez favorece la expresión de interleucinas 1 y 6, factor de necrosis tumoral alfa, E-selectina, moléculas de adhesión y factor quimiotáctico de los monocitos, y esto produce inflamación tisular. La inflamación se acompaña de lisis y degradación de la colágena y elastina.

Todo este proceso culmina con la formación de placas de ateroma, las cuales rompen y dan lugar a trombosis intravascular o bien se erosionan y dan lugar a la progresión en la obstrucción vascular.

Cuando por alguno de los requisitos mayores, como estrés de rozamiento, inflamación, sustancias proteolíticas, etc., hay denudación del endotelio, las plaquetas se adhieren a la colágena contenida en la placa íntima a través de sus receptores Ia/Ib en un intento de reparar la lesión endotelial, lo cual es seguido de agregación plaquetaria (10). El aumento del colesterol plasmático favorece que estas moléculas traspasen el endotelio, se localicen en el subendotelio y sean reconocidas como un cuerpo extraño, por lo que se atrae a los monocitos hacia el endotelio.

Cuando existen moléculas del colesterol en el subendotelio se inicia el acúmulo de monocitos en los sitios predispuestos del endotelio arterial. Ya adheridas, emigran al espacio subendotelial guiadas por el factor quimiotáctico, derivado de las células del músculo liso. Cuando los monocitos alcanzan el subendotelio, se transforman en macrófagos y fagocitan los ésteres del colesterol ahí depositados al reconocerlos como un cuerpo extraño. Los macrófagos cargados de ésteres del colesterol se denominan células espumosas (11,10).

Las células espumosas y los ésteres del colesterol contenidos en el subendotelio forman el núcleo lipídico de la placa aterosclerosa. Los radicales superóxidos producidos oxidan las lipoproteínas de baja densidad (LDL) contenidas en el núcleo lipídico y ello genera un intenso proceso inflamatorio que promueve, por un lado la migración de células del músculo liso provenientes de la capa media, y por el otro, se sintetiza colágena y finalmente el proceso inflamatorio atrae a los linfocitos T; todo ello, con el fin de formar una membrana fibrosa que aisle el proceso inflamatorio del resto de la pared arterial. Así, la placa de ateroma queda formada por el núcleo lipídico y por la membrana fibrosa (10).

El intenso proceso inflamatorio producido por la placa aterosclerosa en el subendotelio es capaz de producir denudación endotelial que de inmediato intenta ser separado por adhesión plaquetaria; pero estas pueden ser activadas por trombina, el tromboxano A₂ y el adenosín difosfato, lo cual favorece la expresión de los receptores IIb/IIIa, lo que pro-

mueve la agregación plaquetaria, llamado “trombo blanco”. De manera contraria, el factor tisular secretado, proveniente del tejido inflamado, favorece la microtrombosis en el sitio de la lesión endotelial, llamado “trombo rojo”. Cuando este proceso se repite en forma continuada y asintomática, la placa ateromatosa primero protruye levemente en la íntima arterial y con el tiempo obstruye la luz arterial en forma progresiva.

Puede haber dos complicaciones principales cuando ya está formada la placa: la trombosis vascular aguda o la obstrucción vascular progresiva. Cuando la placa aterosclerosa tiene núcleo lipídico grande, membrana fibrosa delgada, inflamación intensa y estrés de rozamiento, se le llama placa “vulnerable”. Estas placas se encuentran susceptibles para romper su placa fibrosa y producir trombosis arterial aguda oclusiva o suboclusiva y, por lo tanto, están en relación con los síndromes coronarios agudos: angina inestable o infarto de miocardio. La placa aterosclerosa tiene una membrana fibrosa gruesa y un núcleo lipídico pequeño. Al tener estas características, estas se rompen solo excepcionalmente, por lo que no causan síndromes isquémicos agudos, pero al reducir considerablemente la luz arterial producen déficit de riesgo tisular, especialmente cuando aumentan los requerimientos metabólicos, por lo que estas placas están en relación con la angina de pecho estable (10).

Cuando estas placas se rompen dan lugar a trombosis intravascular, o bien, se erosionan y dan lugar a una obstrucción vascular progresiva. Después de esto se desencadena una isquemia de las células miocárdicas. La evolución hacia un infarto de miocardio representa un aspecto clínico-patológico que se inicia con la aparición de un cuadro de angina inestable que culmina con trombosis coronaria. La isquemia del miocardio afectado es aguda, intensa y da lugar a necrosis. La muerte celular aparece en islotes de células miocárdicas localizadas a nivel del endotelio en el curso de la primera hora; durante las tres primeras horas se invaden los dos tercios del espesor de la pared y a partir de la cuarta hora a los tres días, la necrosis abarca todo el espesor de la pared.

En la inspección macroscópica del tejido miocárdico, el MI se divide en dos tipos principales: los infartos transmurales, en los que la necrosis miocárdica implica del 75 % a 95 % del espesor de la pared ventricular, y los infartos subendocárdicos, en los que la necrosis implica el subendocardio, miocardio o ambos sin extenderse hasta la pared ventricular hasta el epicardio, con un total de 25 % a 35 % del espesor. La trombosis coronaria oclusiva parece ser mucho más común cuando el infarto es transmural y se localiza en la distribución de una sola arteria coronaria. Sin embargo, los infartos no transmurales se producen frecuentemente en presencia de arterias coronarias severamente estrechadas, pero todavía permeables o cuando la región infartada tiene suficiente circulación colateral (10,11).

Factores de riesgo

El estudio de los factores de riesgo del IAM ha sido foco de atención de diversos investigadores a lo largo de los años, los cuales han identificado diversos factores de riesgo. En su

mayoría son modificables, e incluyen la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, el tabaquismo y la dislipidemia. Entre los no modificables se incluyen la edad, el sexo y la predisposición genética. Cuando los factores de riesgo modificables son óptimos, se estima que el riesgo de enfermedad coronaria de un individuo de 45 años de edad es < 5 %, mientras que con ≥ 2 factores de riesgo es de 50 % para los hombres y de 31 % para las mujeres (1).

Sexo

La aterosclerosis coronaria aparece con mayor frecuencia en hombres que en mujeres, con una relación de 4-10:1 por debajo de los 45 años de edad (10). Sin embargo, tras la menopausia, el riesgo coronario femenino se acelera. Al menos una parte de la aparente protección contra la cardiopatía isquémica de la que goza la mujer premenopáusica se debe a que sus concentraciones de colesterol HDL son relativamente más elevadas que las de los varones. Tras la menopausia, estas concentraciones de HDL disminuyen, al tiempo que aumenta el riesgo coronario (12).

Dislipidemia

La dislipidemia es uno de los factores más importantes en la génesis de la aterosclerosis y, por consiguiente, del infarto de miocardio. Se ha demostrado una correlación lineal entre la concentración plasmática de colesterol y el grado de aterosclerosis encontrada por autopsia; asimismo, la progresión de la obstrucción coronaria estudiada mediante arteriografía coronaria tiene una correlación directa con la prevalencia de hipercolesterolemia. Como la mayor proporción de colesterol es transportada en el plasma por las lipoproteínas de baja intensidad, la elevación de ellas se encuentra en una relación directa con la aterosclerosis.

Se ha demostrado que cuando la concentración plasmática de colesterol es de 200 mg/dL, hay una obstrucción coronaria por lo menos de 60 % a los 70 años; si la concentración plasmática de colesterol se encuentra entre 250 mg/dL y 300 mg/dL, la enfermedad coronaria aparecerá entre los 50 y 60 años, y si las cifras de colesterol alcanzan 400 mg/dL, el mismo proceso aparecerá a los 40 años. Con estos datos obtenidos de grandes estudios de población, se conoce del efecto directo que la hipercolesterolemia tiene sobre la formación de placas de ateroma, por lo tanto, se puede concluir que las concentraciones plasmáticas ideales de colesterol se encuentran por debajo de 200 mg/dL, ya que cuando se encuentran en cifras mayores, se genera aterosclerosis. Universalmente, se considera que el riesgo aterogénico es definitivo cuando las cifras de colesterol plasmático se elevan más allá de 240 mg/dL. El valor deseado de LDL es menor de 130 mg/dL, y de HDL es mayor de 40 mg/dL (10,11).

Hipertensión arterial

En la hipertensión arterial existe una proliferación de celulares del músculo liso y este proceso culmina en el fenómeno de hiperplasia e hipertrofia de la capa media vascular. Al parecer, cuando se conjugan la proliferación de células del músculo liso con la incorporación de lípidos en el endotelio,

se puede iniciar el proceso de aterosclerosis. Finalmente, la agregación plaquetaria es más pronunciada en sujetos normotensos con una pesada carga genética de hipertensión.

Síndrome metabólico y diabetes mellitus

Aunque la hiperglucemia está asociada con la enfermedad microvascular, la resistencia a la insulina promueve la aterosclerosis antes de que se produzca la diabetes. Aunque se han propuesto varias definiciones para el síndrome metabólico, la definición adoptada por el Programa de Educación Nacional en Colesterol requiere al menos tres de los siguientes criterios: 1. Perímetro de la cintura mayor a 102 cm en hombres y 88 cm en mujeres; 2. Niveles séricos de triglicéridos de 150 mg/dL o más; 3. Lipoproteínas de alta densidad menor a 40 mg/dL en hombres y de 50 mg/dL en mujeres; 4. Presión arterial de al menos 130/85 mmHg; y 5. Glucosa sérica de 110 mg/dL o más en ayuno. Diversos estudios han documentado que las personas con síndrome metabólico tienen mayor incidencia de eventos cardiovasculares. En el estudio de Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study, el riesgo de enfermedades coronarias y cardiovasculares era mayor en pacientes con síndrome metabólico (11).

Aparte de las anomalías que conlleva el síndrome metabólico, la hiperglucemia causa acumulación de metabolitos de la glicación asociados con daño vascular. En los pacientes diabéticos se ha deteriorado la función vasodilatadora endotelial y hay un aumento de la adhesión de los leucocitos al endotelio vascular, un paso inicial crítico en la aterogénesis. La nefropatía diabética detectada por microalbuminuria acelera estos procesos. En los pacientes con diabetes mellitus y resistencia a la insulina, es común que el sistema de la fibrinólisis esté alterado. Este efecto, en conjunto con la alteración de la vasodilatación, dependiente del endotelio (óxido nítrico), común en pacientes diabéticos, contribuye a la disfunción endotelial y por consiguiente a la aterogénesis (11).

Tabaquismo

El tabaquismo es el factor de riesgo más importante para la enfermedad coronaria. En los últimos 50 años, una gran cantidad de estudios prospectivos han relacionado los efectos del tabaquismo con el riesgo coronario. (11).

Los pacientes fumadores tienen mayor frecuencia de angina de pecho, infarto de miocardio, muerte súbita, aterosclerosis ocluyente de miembros inferiores, accidentes oclusivos cerebrales y reinfarto del miocardio. En el ser humano, se ha demostrado que la nicotina aumenta el número de células endoteliales circulantes. Por otra parte, el monóxido de carbono inhibe la síntesis endotelial de los factores vasodilatadores y estimula la producción de factores endoteliales vasoconstrictores (13). En sujetos fumadores se ha encontrado una relación directa entre el número de cigarrillos fumados y la concentración directa de la lipoproteína (a) y el fibrinógeno plasmático. También, el consumo de tabaco incrementa en 3.5 % las cifras de colesterol total, en un 16 % la concentración plasmática de LDL y reduce las HDL en un 5 % (10). Por último, el tabaquismo promueve la agregación plaquetaria. En conclusión, el tabaquismo participa en el fenómeno de

la aterogénesis mediante tres mecanismos fundamentales: produce disfunción endotelial, aumenta la concentración y depósito de colesterol en el espacio subendotelial y activa el sistema de coagulación. Por otro lado, en pacientes ya con aterosclerosis coronaria, el tabaquismo puede favorecer la aparición de episodios de isquemia miocárdica (13,10).

Obesidad

La obesidad abdominal se comprueba midiendo el perímetro de la cintura a nivel de la cicatriz umbilical y este sea mayor de 94 cm en hombres y mayor de 80 cm en mujeres. La resistina, hormona liberada por los adipocitos, inhibe la captación tisular de glucosa por los tejidos, por lo que condiciona la resistencia a la acción hormonal de la insulina. Por otro lado, la adiponectina tiene como acciones principales: combustión de los ácidos grasos, reducción en la concentración tisular y plasmática de los triglicéridos y aumento en la sensibilidad tisular a la acción de la insulina. Cuando la masa adipocitaria se encuentra en exceso, produce acciones proinflamatorias, como liberación de citocinas y de factor de atracción de los monocitos. De igual manera, se inicia un proceso procoagulante mediante la producción de moléculas como factor tisular y factor inhibidor del activador del plasminógeno. También se sintetizan renina, angiotensinógeno, angiotensina I, angiotensina II y receptores AT-I y AT-II de la angiotensina, que promueven la vasoconstricción. En conclusión, ahora se sabe que el aumento del tejido adiposo visceral abdominal ejerce cambios metabólicos enzimáticos, funcionales, inflamatorios, procoagulantes y prohipertensivos en el organismo y no solo constituye un reservorio energético.

La contribución genética del riesgo a la aterosclerosis coronaria se estima en un aproximado de 40 %, y se han identificado diversos marcadores genéticos contribuyentes. En cambio, la contribución genética al IAM es menos clara, y las variantes genéticas identificadas que predisponen específicamente la precipitación de IAM son mucho menores (1).

Manifestación clínica

La presentación clínica del infarto agudo de miocardio puede ser de carácter típico o atípico. Antes de conocer el cuadro clínico, es necesario tener en cuenta que del 40 % a 50 % de los pacientes tienen historia previa de dolor anginoso (10). El síntoma más característico es el dolor. Este es un dolor precordial de tipo opresivo, aparece durante el reposo o el esfuerzo, irradia hacia el maxilar inferior, hacia ambos hombros, ambos brazos completos, o solo el brazo izquierdo. Es de gran intensidad, de carácter creciente y puede llegar a ser intolerable, con duración mayor de 30 minutos que no cede en reposo. Puede ser acompañado por manifestaciones de reacción adrenérgica como taquicardia sinusal, aumento en la presión, diaforesis y palidez, o de reacción vagal como bradicardia sinusal, hipotensión arterial, náusea y vómito (12). De un 15 % a 20 % de los enfermos presentan un cuadro indoloro o "silencioso" y/o atípico, y se presenta con mayor frecuencia en pacientes diabéticos, ancianos y mujeres. (1,10). El cuadro atípico es mucho más común en ancianos y presenta los si-

güentes síntomas: disnea por insuficiencia ventricular izquierda, confusión, palpitaciones, náusea y vómito, debilidad secundaria a bajo gasto cardiaco, condicionada por la mala perfusión, síncope, gangrena periférica por embolia proveniente de un trombo mural de la zona infartada, embolia pulmonar y, por último, muerte súbita.

La exploración física del paciente con IAM es variable. Aparte de los datos ya mencionados, a la palpación del ápex se puede encontrar un levantamiento telesistólico o un doble levantamiento apical, lo que traduce discinesia ventricular en el área infartada. En pacientes más graves puede haber un triple o cuádruple levantamiento apical. A la auscultación del área precordial es frecuente el apagamiento de los ruidos cardiacos. El cuarto ruido es muy frecuente en pacientes con IAM en evolución, esto debido a que la isquemia produce una disminución en la distensibilidad de las paredes ventriculares.

DIAGNÓSTICO

De acuerdo con la evidencia presentada por el Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón (ACC-AHA), un cuadro clínico sugestivo con síntomas como dolor precordial, disnea, náuseas o debilidad inexplicable, basta para iniciar una búsqueda intencionada de IAM, idealmente en la sala de urgencias de un hospital (nivel de evidencia C) (14). Sin embargo, se estima que, en promedio, 33 % de las personas con IAM no tienen dolor retroesternal, por lo general, ancianos, mujeres y diabéticos. Es importante puntualizar el hecho de que ante un cuadro como el que se acaba de describir, debe ser catalogado por el clínico como síndrome isquémico coronario agudo, abreviado en México como SICA, e iniciar la búsqueda exhaustiva de un diagnóstico nosológico, que puede ser desde infarto agudo de miocardio, con o sin elevación del segmento ST, la angina inestable y la angina estable, hasta patologías psiquiátricas y digestivas (psicosis, dolor torácico de origen no cardiaco).

Una vez reconocido el cuadro clínico, clásicamente la primera herramienta diagnóstica es el electrocardiograma de 12 derivaciones, que permite el reconocimiento de cambios isquémicos ya instaurados en las paredes del miocardio. Nuevamente, las guías del Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón establecen los criterios electrocardiográficos para el infarto agudo de miocardio, con una sensibilidad de 25 % a 73 % y una especificidad de 92 % a 96 %. Los criterios son: presencia de una elevación del segmento ST > de 2 mm en dos derivaciones contiguas, o > de 2 mm en derivaciones V1 a V2, o en la aparición de un bloqueo completo de rama izquierda (BCRI) nuevo o presumiblemente nuevo; para mujeres, son solo 1.5 mm (15). Depende de los hallazgos electrocardiográficos, las posibilidades diagnósticas en un síndrome coronario agudo son: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST), cuando se cumplen los criterios mencionados, e infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSESST) y angina inestable cuando no hay supradesnivel ST, pero sí un cuadro sugerente (clínica y electrocardiográficamente indiferenciables), por lo que se continúa la búsqueda.

Cabe señalar que el uso rutinario de electrocardiografía ha sido blanco de discusión, pero sigue siendo considerado como el estudio más apropiado en costo-beneficio. En diversos estudios se ha comprobado la eficacia de la utilización del electrocardiograma prehospitalario para el diagnóstico de los síndromes coronarios, a fin de identificar las alteraciones en el complejo ST desde antes del arribo al hospital, en la ambulancia (16,17).

Antes de la llegada a la sala de urgencias, la administración de vasodilatadores ha sido valorada en distintos estudios, no solo como terapia, sino como “prueba diagnóstica”, puesto que proporciona alivio sustancialmente importante en cuadros isquémicos que no son infarto agudo, como los ya mencionados cuadros anginosos. La base fisiopatológica para su utilización es la disminución de las resistencias periféricas y la vasodilatación de la circulación coronaria. Fueron comparados dos vasodilatadores típicos: el nitroprusiato de sodio y la nitroglicerina, y se concluyó que el primero podía resultar en la redistribución del flujo lejos de las áreas isquémicas, por lo que no se aconseja como uso rutinario. De hecho, el diagnóstico de angina de pecho es prácticamente hecho si con la administración de nitratos sublinguales se alivia el dolor (18).

La radiografía de tórax es considerada como prescindible, dado que solo es posible identificar, algunas veces, signos de insuficiencia cardiaca. No se recomienda su utilización en el dolor precordial con sospecha de síndromes coronarios, a menos que se tengan datos de insuficiencia cardiaca o para monitorear catéteres en el sistema arterial.

Entre los marcadores cardio específicos de daño del miocardio, están los cálculos cuantitativos de la fracción MB de creatina cinasa, de la mioglobina, de troponina I convencional y de troponina T; sin embargo, las primeras dos ya no son recomendadas en EUA, puesto que las troponinas adquieren positividad incluso 4 h a 6 h después de comenzar el infarto, y son invariablemente anormales a las 8 h a 12 h (19). Estos biomarcadores, conocidos como “enzimas cardiacas” son utilizados para establecer el diagnóstico diferencial (cuando son positivos) entre IAMSESST y angina inestable, cuando el electrocardiograma no muestra supradesnivel ST. Cuando hay elevación del ST y los marcadores son positivos, el diagnóstico preciso es IAMCEST (1,18). Recientemente, el uso de la troponina de alta sensibilidad, o de cuarta generación, ha llevado a un diagnóstico más pronto, puesto que detecta un límite de hasta 100 veces menor, y en el transcurso de la primera y segunda hora. En 2007, se evaluó la posibilidad de incluir entre los marcadores rutinarios a la proteína C reactiva de alta sensibilidad para evaluar el dolor torácico agudo, con resultados muy satisfactorios en España, llevándola a considerar como una herramienta diagnóstica para isquemia miocárdica, puesto que alcanzó una sensibilidad del 95 %, aunque la especificidad fue del 40 %, siendo esta enzima propia de varios estados inflamatorios ya conocidos (19).

En la gran mayoría de los casos basta con estas herramientas para establecer el diagnóstico e instaurar tratamiento, y en lugares donde hay limitación de recursos, no siempre es posible continuar con estudios de gabinete más sofisticados como ecocardiograma y la resonancia magnética nuclear y

la gammagrafía, sin embargo, estos son bastante útiles para la toma de decisiones y estratificación del padecimiento (18). Para confirmar la isquemia, por ejemplo, la ecocardiografía revela hipocinesia en la contracción del ventrículo izquierdo, antes de que el electrocardiograma registre eléctricamente la consecuencia de la isquemia. Sin embargo, sigue siendo costo-beneficio inferior y tiene menor disponibilidad (10).

TRATAMIENTO

El esquema de manejo actual incluye la administración de 325 mg de ácido acetilsalicílico a todo paciente con sospecha de isquemia miocárdica aguda (20,1,18). Rápidamente, el fármaco acetila proteínas plaquetarias que impiden la formación de nuevos trombos y debilita las uniones entre las plaquetas ya agregadas. Aunado a esto, se ha demostrado la eficacia de añadir un inhibidor de los receptores P2Y12, independientemente de si se emprende o no la reperfusión. El prasugrel y el clopidogrel son ampliamente utilizados para este fin, puesto que bloquean por otra vía de agregación, la unión de las plaquetas. Se le conoce como terapia antiplaquetaria dual y usualmente se administra a largo plazo por mínimo un año después del evento (18,10,20). Antes de iniciar una terapia endovascular para la reperfusión, como se verá más adelante, la dosis de los antiagregantes plaquetarios debe duplicarse, para asegurar la seguridad de la intervención coronaria.

La administración precoz de estatinas en pacientes con IAM, independientemente de los valores séricos de colesterol, está asociado con una reducción de la mortalidad, probado en un estudio de 36 842 pacientes, por lo que actualmente se recomienda su uso, casi como la terapia antiagregante ya descrita (21,18). Cabe mencionar que no es su efecto hipocolesterolemizante el responsable molecular de su beneficio, sino su efecto pleiotrópico en la antiinflamación del paciente infartado, estabilizando la placa ateromatosa responsable del evento tromboembólico.

La administración de beta bloqueadores, que tienen como sustrato la disminución de los requerimientos de oxígeno del miocardio, se recomienda salvo en caso de compromiso de la función ventricular izquierda (22), aunque de los grupos de fármacos mencionados, son estos los que despiertan mayor discusión sobre su uso. Entre sus contraindicaciones se encuentran: enfermedades que cursan con broncoespasmo, bradicardia menor a 60 latidos por minuto e hipotensión menor a 100/60 mmHg (17,10).

Se recomienda el uso de captopril u otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina a dosis baja, para la disminución del tono arterial, aliviando así la carga del ventrículo hacia el sistema de resistencias periféricas. Se recomiendan salvo hipotensión sistólica <100 mmHg y diastólica <60 mmHg (10).

El uso de heparina no fraccionada ha sido contrastado con el uso de heparinas de bajo peso molecular. En diversos estudios se probó primero la eficacia de las HBPM versus placebo y versus HNF. Los resultados en la eficacia de la anticoagulación fueron similares para ambas heparinas. Sin embargo, se ha demostrado que, en los síndromes coronarios agudos, la

enoxaparina, la dalteparina y el fondaparinux son superiores a la HNF en razón de la facilidad de su administración, sin necesidad de la monitorización estrecha de la anticoagulación (23,24). La superioridad de las HBPM es más notoria en los grupos de alto riesgo. Las guías mexicanas actuales señalan a la enoxaparina como elección.

En la era del intervencionismo actual, la heparinización con HBPM ha sido contrastada contra moléculas más nuevas, como los inhibidores de la trombina. Se comparó la enoxaparina contra bivalirudina, resultando en menor riesgo de hemorragia, pero mayor riesgo de estenosis del stent con el segundo fármaco (25).

Aunque en la mayoría de los hospitales de segundo nivel de atención de México el uso de trombolisis farmacológica es superior al intervencionismo coronario percutáneo, está demostrado que la terapia endo-protésica temprana es más efectiva que la terapia farmacológica (10,18).

Los fármacos trombolíticos, como estreptocinasa, tenecteplasa, alteplasa y reteplasa, han sido comparados entre ellos, siendo la frecuencia de reoclusión prácticamente nula en el grupo que utilizó reteplasa. Además, a excepción de la estreptocinasa, todos provienen de técnicas de DNA recombinante, lo que disminuye la posibilidad de reacciones alérgicas. El riesgo inherente de hemorragia es prácticamente igual en todos, aunque con mayor proporción en los que se utiliza estreptocinasa (18).

El intervencionismo coronario percutáneo (ICP), con la colocación de endoprótesis (stent) es la técnica de elección para personas con IAM. Se realiza junto a la administración de bivalirudina o HBPM e inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa. Las endoprótesis actuales son conocidas como "liberadoras de fármacos", ya que impregnan fármacos que inhiben la reacción inflamatoria y de fibrosis que promueve la reestenosis. Se comparó la eficacia de la endoprótesis con y sin fármaco (usándose sirolimus), disminuyendo hasta cifras cercanas a 0 % la probabilidad de reintervención por reestenosis (26). Actualmente, los stents bioactivos recubiertos de titanio-óxido nítrico (STINO), han mostrado una mejor eficacia en comparación con los stents metálicos desnudos y los stents liberadores de fármacos de primera generación (27).

Algunos de los inconvenientes del ICP son los que impiden su amplio uso en países en vías de desarrollo, puesto que se necesita un área de intervencionismo y de cuidados coronarios, así como personal capacitado para realizar la técnica las 24 horas del día, y la elevación de los costos.

La terapia fibrinolítica "facilitada", que combina el manejo farmacológico trombolítico con la angioplastia primaria (utilizando primero el trombolítico), actualmente no es recomendada.

Una de las mayores interrogantes es: ¿cuánto tiempo puede retrasarse la angioplastia y qué pacientes son candidatos? Salvo estados de deterioro hemodinámico, en prácticamente todos los pacientes con un IAM en evolución debe optarse por la destrucción del trombo. Se afirma que "cada minuto de retraso en la angioplastia primaria en el IAMCEST afecta un año de mortalidad" (28), siendo así literalmente la expresión: "cada minuto cuenta!". Las guías actuales introducen el con-

cepto “puerta-balón”, que se refiere al tiempo que toma el paciente desde que ingresa al hospital hasta que está en la sala de hemodinamia ya reperfundido. El tiempo puerta-balón ideal debe ser menor a 90 minutos (10). Se afirma que el diagnóstico prehospital (utilizando medición electrocardiográfica durante el traslado en la ambulancia) permite disminuir el tiempo puerta-balón en un gran número de pacientes, con la consiguiente disminución en la mortalidad (29).

Cabe mencionar, para concluir el apartado, que las complicaciones más comunes (fibrilación auricular, taquicardia ventricular paroxística, reinfarto, sangrado de tubo digestivo y choque cardiogénico) deben tratarse con celeridad con su terapia específica puesto que tienden a llevar al paciente a descompensación hemodinámica agravada por un miocardio ya aturdido.

CONCLUSIÓN

El infarto agudo de miocardio es una enfermedad de gran importancia ya que es una causa frecuente de emergencia médica que implica hospitalización, terapia de alto costo y de por vida y deterioro en la calidad de vida. Es definido en patología como muerte de las células miocárdicas secundaria a una isquemia prolongada y el término de infarto agudo de miocardio debe usarse cuando existe evidencia de necrosis miocárdica en un contexto clínico consistente con la isquemia miocárdica aguda. Existen múltiples factores de riesgo, en su mayoría modificables, que incluyen la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, el tabaquismo y la dislipidemia, y se ha comprobado que un estilo de vida saludable disminuye significativamente la incidencia de dicha enfermedad. En su fisiopatología intervienen múltiples mecanismos endoteliales, donde se pierde el equilibrio entre el sistema vasodilatador y vasoconstrictor. Es aquí cuando ocurre la disfunción endotelial promoviendo una cascada de mecanismos proinflamatorios, protrombóticos y procoagulantes. Esto trae como consecuencia la formación de una placa aterosclerosa y la ruptura de esta culmina en el bloqueo parcial o total de la irrigación cardiaca resultando en el infarto del miocardio. El diagnóstico es multidisciplinario y consta de un cuadro clínico y exploración física compatible con isquemia cardiaca, hallazgos electrocardiográficos característicos, elevación de marcadores de necrosis miocárdica y pruebas de imagen. Se han propuesto nuevas técnicas diagnósticas como las troponinas de alta sensibilidad, ya que estas ayudan a la detección temprana de esta enfermedad. El avance en las técnicas de tratamiento, como el uso de stents liberadores de fármacos, ha permitido una mejor expectativa de vida y una menor recurrencia de infarto y de complicaciones de esta.

REFERENCIAS

1. Anderson JL, Morrow DA. Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2017 May 25;376(21):2053-2064. doi: 10.1056/NEJMr1606915. PMID: 28538121.
2. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, *et al*. Heart Disease and Stroke Statistics-2017. Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):646-646.
3. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White H, *et al*. *Eur Heart J*. 2012 Oct;33(20):2551-67. doi: 10.1093/eurheartj/ehs184. Epub 2012 Aug 24. PMID: 22922414.
4. World Health Organization. Enfermedades cardiovasculares. [Internet]. 2015. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/> Fecha de consulta: 28 de agosto de 2017.
5. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016 Nov 7;37(42):3232-3245. doi: 10.1093/eurheartj/ehw334.
6. Yusuf S, Rangarajan S, Teo K, *et al*. Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries. *N Engl J Med*. 2014 Aug 28;371(9):818-27. doi: 10.1056/NEJMoa1311890. PMID: 25162888.
7. Johansson S, Rosengren A, Young K, Jennings E. Mortality and morbidity trends after the first year in survivors of acute myocardial infarction: a systematic review. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017 Feb 7;17(1):53. doi: 10.1186/s12872-017-0482-9. PMID: 28173750; PMCID: PMC5297173.
8. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thureson M, Janzon M. (2015). Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real-world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J*. 2015 May 14;36(19):1163-70. doi: 10.1093/eurheartj/ehu505. Epub 2015 Jan 13. PMID: 25586123.
9. Rapsomaniki E, Thureson M, Yang E, Blin P, Hunt P, *et al*. Using big data from health records from four countries to evaluate chronic disease outcomes: a study in 114 364 survivors of myocardial infarction. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2016 Jul 1;2(3):172-183. doi: 10.1093/ehjqcc/qcw004. PMID: 29474617; PMCID: PMC5815620.
10. Guadalajara A J. *Cardiología*. 7th ed. México: Méndez; 2012.
11. Braunwald E, Mann D, Zipes D, Libby P, Bonow R. *Braunwald's Heart disease*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015.
12. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. *Harrison, principios de Medicina Interna*. 18th ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2012: 1983-2041.
13. Marín F, Prada M. Relación del tabaquismo como factor de riesgo para el tipo de evento coronario agudo (IAM vs. angina inestable) en 1592 pacientes. *Rev Colomb Cardiol*. 2003;10(7):391-399.
14. Amsterdam E, Wenger N, Brindis R, Casey D, Ganiats T, Holmes D, Jaffe A, *et al*. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Dec 23;64(24):e139-e228. doi: 10.1016/j.jacc.2014.09.017.
15. O'Gara P, Kushner F, Ascheim D, Casey D, Chung M, de-Lemos, JA, *et al*. ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013 Jan 29;127(4):e362-425. doi: 10.1161/CIR.

0b013e3182742cf6.

16. Ting H, Krumholz M, Bradley H, Cone D, Curtis J, Drew B, *et al*. Implementation and integration of prehospital ECGs into systems of care for acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research, Emergency Cardiovascular Care Committee, Council on Cardiovascular Nursing, and Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 2008 Sep 2;118(10):1066-79. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.190402.

17. Bagai A, Jollis JG, Dauerman HL, Peng SA, Rokos IC, Bates ER. Emergency department bypass for ST-segment-elevation myocardial infarction patients identified with a prehospital electrocardiogram: a report from the American Heart Association Mission: Lifeline program. *Circulation*. 2013 Jul 23;128(4):352-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002339.

18. Papadakis M, McPhee S, and Rabow, M. Diagnóstico clínico y tratamiento. 56th ed. Distrito Federal: McGraw-Hill Interamericana; 2017.

19. Volz KA, McGillicuddy DC, Horowitz GL, Sanchez LD. Creatine kinase-MB does not add additional benefit to a negative troponin in the evaluation of chest pain. *Am J Emerg Med*. 2012 Jan;30(1):188-90. doi: 10.1016/j.ajem.2010.10.016. Epub 2010 Dec 3. PMID: 21129891.

20. Fernández A, Angiolillo D. Antiagregación oral e intervencionismo coronario percutáneo. *Rev Esp Cardiol*. 2006;6(8):49-56.

21. Ruiz M, Romero F, Expósito M, Zamora F, Martínez M, Castillo A, Ramos J, Ramírez M, Vázquez R. Tratamiento precoz con estatinas en el infarto agudo de miocardio. *Med Intensiva*. 2014;38(1):11-20.

22. Raposeiras S, Abu E, Redondo A, González R, López A, Bouzas N. ¿En la era actual existe beneficio pronóstico del tratamiento con bloqueadores beta tras un síndrome coronario agudo con función sistólica conservada? *Rev Esp Cardiol*. 2015;68(7): 585-591.

23. González PH. Heparina no fraccionada vs heparina de bajo peso molecular en síndromes coronarios agudos. *Arch Cardiol Mex*. 2001;71(Suppl: 1):63-68.

24. Szummer K, Lindhagen L, Carrero JJ, Evans M, Spaak J, *et al*. Comparison of enoxaparin versus fondaparinux in non-ST-elevation myocardial infarction: a real-world analysis of 44,813 patients in the SWEDEHEART registry. *European Heart Journal*. 2014;35:696.

25. Verdoia M, Schaffera A, Barbieria L, Suryapranatab H, De Luca G. Bivalirudina frente a heparina no fraccionada en síndromes coronarios agudos: un metanálisis actualizado de ensayos aleatorizados. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(8):732-745.

26. Ban E. Stents liberadores de fármacos. *Arch Cardiol México*. 2003;73(S1):17-20.

27. Salinas A, Palacios J, García J, Becerra C, García Bonilla J, Núñez D, López H. Resultados clínicos del stent bioactivo (Titan 2) y stent medicado liberador de zotarolimus (Endeavor) para revascularización coronaria en pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2: análisis comparativo. *Rev Mex Cardiol*. 2016;27(S1):25-34.

28. Giuseppe L, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman E. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004;109(10):1223-1225.

29. Swaminathan R, Wang T, Kaltenbach L, Kim L, Minutello R, Bergman G, Wong S, Feldman D. Nonsystem reasons for delay in door-to-balloon time and associated in-hospital mortality: a report from the National Cardiovascular Data Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Apr 23;61(16):1688-95. doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.073.