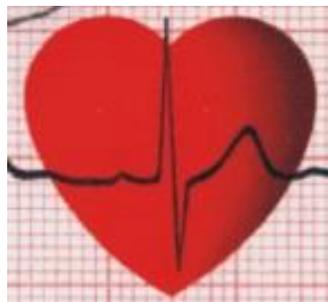


PAPEL DE LOS BIOMARCADORES EN EL
SÍNDROME CORONARIO AGUDO SIN
ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST



Carmen M^a Puche Morenilla

Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular B e Inmunología

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

Alumno	Carmen María Puche Morenilla
Titulación	Lcdo. Farmacia. Universidad de Elche.
Profesión	Residente 3 ^{er} Año. Servicio Análisis Clínicos. H.U.V. Arrixaca.

Área	Ciencias de la Salud
Programa	Tecnología e Investigación en Ciencias Biomédicas.
Departamentos	Bioquímica y Biología Molecular B e Inmunología.
Coordinador	José Ángel Martínez Menárguez
Tutor	Dr. Pedro Martínez Hernández

Título del Proyecto	PAPEL DE LOS BIOMARCADORES EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST.
Director del Proyecto	Dr. Francisco Marin Ortuño. Dra. Isabel Tovar Zapata Dra. Teresa Casas Pina

INDICE

1. SUMMARY

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Concepto

2.2. Epidemiología y pronóstico

2.3. Fisiopatología

2.4. Diagnóstico

2.5. Marcadores bioquímicos

2.6. Tratamiento

3. OBJETIVOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS: (*diseño del estudio, sujetos de estudio, variables, recogida y análisis de datos.*)

5. RESULTADOS

6. DISCUSIÓN

7. CONCLUSIÓN

8. BIBLIOGRAFÍA

1. SUMMARY

(Objectives and methodology):

Acute coronary syndromes are a group of clinical entities with a common denominator: the partial or total obstruction of a coronary artery by a thrombosis caused by rupture or erosion of a vulnerable plaque.

The relative value of classic markers, myocardial damage variables, and levels of acute-phase reactants in establishing the pre-discharge prognosis of acute coronary syndrome without ST-segment elevation was analyzed.

We propose to evaluate these markers in serum of patients admitted from our chest pain unit with diagnosis of acute coronary syndrome without ST-segment elevation and a group control.

PCR-hs concentrations were determined using an immunoturbidimetry technique, NT pro-BNP and TnT-hs were determined using electrochemiluminescence techniques.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 Concepto.

El síndrome coronario agudo (SCA), es un conjunto de manifestaciones de la cardiopatía isquémica, con empeoramiento clínico del paciente en horas o días.

Constituye un conjunto de entidades clínicas con un común denominador, la obstrucción parcial o total de una arteria por un trombo provocado por la rotura o erosión de una placa vulnerable, que se traduce en complicaciones clínicas secundarias a isquemia o necrosis miocárdica.

Los pacientes con SCA se subdividen en 2 categorías principales basadas en el electrocardiograma (**Fig.1**):

- Síndrome coronario agudo con elevación persistente del segmento ST (SCAEST) (previamente denominado infarto transmural o infarto con onda Q).
- Síndrome coronario agudo sin elevación persistente del segmento ST (SCASEST), que engloba los pacientes con angina inestable e infarto sin onda-Q.

Se considera que la angina inestable y el IAM son afecciones íntimamente relacionadas que comparten una patogenia y una presentación clínica común, pero que se diferencian en la severidad (1). De manera específica, al IAM se diferencia de la angina inestable por una isquemia que es lo suficientemente severa en intensidad y duración como para ocasionar daños de miocardio irreversibles (necrosis del miocito), que se reconoce clínicamente por la detección de biomarcadores de daño del miocardio. Los datos que podemos obtener de la historia clínica, la exploración física y el electrocardiograma, con frecuencia no permiten diferenciar entre angina inestable e infarto agudo de miocardio. La elevación de marcadores de daño miocárdico como la creatinfosfoquinasa o la troponina T o I, identifican una necrosis miocárdica, y por lo tanto un IAM. Es por este motivo que actualmente tanto la angina inestable como el IAM se agrupan bajo el término de síndrome coronario agudo.

Una pequeña proporción de casos sin supradesnivel del ST pueden evolucionar hacia un infarto Q. Por otro lado una terapia de reperfusión muy precoz puede hacer que un sujeto con supradesnivel del ST evolucione hacia un Infarto no Q. Así las cosas debiéramos considerar a los SCA como un espectro continuo de enfermedades causantes de isquemia aguda del miocardio.

Este cambio de definición no obedece a cuestiones puramente semánticas, sino que resulta muy útil desde un punto de vista práctico ya que ambos grupos tienen enfoques terapéuticos claramente distintos.

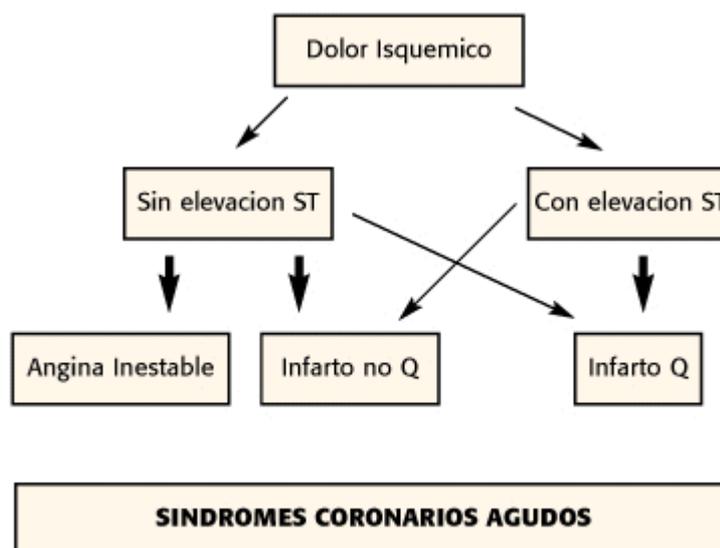


Fig. 1 Clasificación del SCA

La angina es el síntoma más característico de la cardiopatía isquémica, siendo definida por la Sociedad Española de Cardiología como: “dolor, opresión o malestar, generalmente torácico, atribuible a isquemia miocárdica transitoria”. La localización más típica es la retroesternal (puede percibirse en cualquier zona situada entre epigastrio y mandíbulas, incluidos los brazos), siendo frecuente la irradiación desde su localización inicial a otras zonas. La isquemia miocárdica se presenta en ocasiones con síntomas distintos de la angina como disnea, debilidad, fatiga o eructos. Estos síntomas son equivalentes anginosos y suelen ser más frecuentes en personas ancianas. Cabe recordar, sin embargo, que una proporción no baja ($\pm 25\%$) pueden cursar sin el dolor característico.

Generalmente el factor desencadenante es el esfuerzo físico (podemos encontrar otros como frío o estrés) y el umbral anginoso, en la mayoría de los casos, es fijo. Los episodios típicos de angina suelen durar unos minutos (raramente mas de veinte o menos de uno), desapareciendo con el reposo o tras empleo de nitroglicerina sublingual.

Es importante tener en cuenta que el dolor torácico es un signo muy inespecífico, puesto que aparece en otros síndromes coronarios agudos que no son IAM y en enfermedades no cardíacas. La **tabla I** muestra las causas finales de dolor torácico de una serie de 1000 pacientes consecutivos atendidos en una unidad de dolor torácico de un servicio de urgencias (Bragulat E., López B., Gómez-Angelats E., Miró O. Abordaje inicial al paciente con dolor torácico. Jano 2008).

Tabla I: Principales diagnósticos en 1000 pacientes consecutivos que consultaron en urgencias por dolor torácico no traumático	
DIAGNÓSTICO	NÚMERO (%)
Ansiedad	233(23,3)
Síndrome coronario agudo	259(25,9)
Infarto agudo de miocardio	99 (9,9)
Angina de pecho	160(16,0)
Dolor osteomuscular	221(22,1)
Dolor pleuropulmonar	107(10,7)
Derrame pleural	50 (5,0)
Neumonía	11 (1,1)
Radiografía normal	46 (4,6)
Patología péptica	41 (4,1)
Pericarditis	18 (1,8)
Dolor biliar	8 (1,2)
Dolor neurítico (herpes zóster)	5 (0,5)
Embolia pulmonar	4 (0,4)
Diseccción de aorta	3 (0,3)

LA ANGINA INESTABLE E INFARTO NO Q

Ambas entidades se caracterizan por un desbalance entre aporte y consumo de oxígeno por parte del miocardio. Esto puede ser causado por un aumento en la demanda de O₂ en presencia de una lesión crítica fija o por caída en el aporte de O₂ por un trombo intracoronario no oclusivo secundario a una ruptura de una placa aterosclerótica. A estos elementos se pueden superponer espasmos coronarios que acentúan la caída en el aporte de dicho elemento (2).

Desde hace varios años se utiliza un score conocido como “TIMI RISK SCORE” que toma en consideración variables simples derivadas de la historia y presentación clínica y que se ha mostrado muy útil para estratificar riesgo.

EL INFARTO DEL MIOCARDIO CON SUPRADESNIVEL DEL SEGMENTO ST

El mecanismo involucrado en esta patología, consiste en la obstrucción de una arteria epicárdica coronaria secundaria a una ruptura de una placa aterosclerótica con trombosis in situ. La necrosis miocárdica se inicia en el subendocardio a partir de los primeros minutos de la obstrucción y se va extendiendo progresivamente en las horas siguientes al epicardio. En ausencia de circulación colateral entre las primeras 6-12 horas todo el área perfundida por el vaso comprometido termina por necrosarse (infarto transmural completado). De ahí la urgencia de desobstruir lo antes posible la arteria culpable con el objeto de “salvar miocardio” y mejorar la supervivencia. Al igual que en los casos de SCA sin supradesnivel del ST se ha diseñado un score de riesgo en base a datos de la historia, examen físico y forma de presentación.

2.2 Epidemiología y pronóstico.

En Estados Unidos el dolor torácico produce 5,2 millones de consultas al año, de las cuales 1,43 millones (27%) corresponden a angina Inestable e infarto miocárdico sin elevación del segmento ST (SCA). El 60% de los pacientes, son mayores de 65 años y el 46% corresponden al sexo femenino (1).

Así entendido, cabe considerarlo como un motivo de consulta frecuente en la población, por lo que resulta imprescindible una correcta orientación diagnóstica. Gran parte de la importancia que tiene esta correcta valoración en el ejercicio profesional de la medicina es que tras él puede esconderse desde una enfermedad banal, que a lo sumo no precise más que un tratamiento sintomático, hasta un proceso con una amenaza vital inmediata sino se inicia un tratamiento específico o la aproximación diagnóstica no resulta adecuada. Debe tenerse en cuenta que un porcentaje no despreciable de las denuncias a profesionales médicos son ocasionadas por enfermedades en las que el dolor torácico es el síntoma cardinal y así, en EE.UU., el 20% de las indemnizaciones por negligencia médica está asociado al diagnóstico erróneo del infarto agudo de miocardio.

Aquellos pacientes que se presentan con síntomas sugerentes de un SCA deben ser evaluados inmediatamente en un Servicio de Urgencia y aquellos que tienen elevación del segmento ST recibir lo antes posible una terapia de reperfusión. Aquellos enfermos que no tienen supradesnivel del ST deben, idealmente, ser admitidos en una Unidad de Dolor Torácico en donde se podrá enviar a domicilio a aquellos con bajo riesgo, mantener en observación a aquellos de riesgo intermedio y hospitalizar en Unidad Coronaria a aquellos de riesgo alto.

Las unidades de dolor torácico fueron introducidas hace 2 décadas en los servicios de urgencias para mejorar la calidad de la atención médica, reducir el número de altas hospitalarias inapropiadas, reducir el número de ingresos innecesarios y reducir los costes médicos, es decir, para conseguir una mejor relación coste-efectividad. Este objetivo se alcanza, principalmente, con la utilización de protocolos diagnósticos sistematizados, realizados por personal cualificado y formado en los servicios de urgencias, y no en la unidad de cuidados coronarios.

A pesar de considerables avances en la terapia, el SCA está asociado con alta mortalidad y morbilidad (3). El ensayo PURSUIT, llevado a cabo en aproximadamente 30.000 pacientes, seguidos durante seis meses, demostró que el 15% fallecieron o presentaron infarto a los 30 días, mientras que tales eventos se redujeron al nivel de la angina estable, entre los 30 y 45 días (4). Queda clara entonces la necesidad de actuar lo más temprana y acertadamente posible, cuando se esté frente a un paciente con SCA, especialmente si éste, se clasifica como de alto riesgo. Se debe entonces, estratificar el riesgo, definir el pronóstico y con base en ellos, adoptar el manejo más conveniente.

2.3. Fisiopatología.

El SCA se caracteriza por un desbalance entre la oferta y la demanda de oxígeno en el miocardio, cuya causa más importante y frecuente, es una obstrucción trombótica que compromete el flujo sanguíneo y por ende, la oferta de oxígeno.

Desde la iniciación de la placa ateromatosa en la primera infancia o en la vida prenatal, su desarrollo hasta la edad adulta y su posible complicación provocada por rotura o erosión de la capa fibrosa, todos los mecanismos fisiopatológicos están basados en la interacción, retroalimentación y potenciación del eje inflamación-trombosis.

La disfunción endotelial es un fenómeno sistémico, reversible, que se puede considerar como el síntoma patológico inicial del proceso aterosclerótico (5,6). El endotelio, cuando funciona normalmente, es un órgano de un trillón de células que producen más de 60 moléculas, las cuales contribuyen a la homeostasis y la hemostasis vascular mediante la regulación de la vasodilatación arterial, la inflamación y proliferación celular, y la modulación de la trombosis-fibrinólisis (**figura 2**). En estado disfuncionante se caracteriza por la disminución de la biodisponibilidad de vasodilatadores antiaterogénicos, representada por su molécula principal, el óxido nítrico (NO), que permite la alteración del equilibrio homeostático a favor de los vasoconstrictores proaterogénicos y protrombóticos, como la angiotensina II (A-II). Este desequilibrio conduce a una reducción de la capacidad del endotelio de mantener la homeostasis del medio que se denomina disfunción endotelial. Esta situación facilita la permeabilidad endotelial para el paso de lípidos, favorece la oxidación de las lipoproteínas, la inflamación, la proliferación de células musculares lisas, la deposición o lisis de la matriz extracelular, la activación plaquetaria y la trombogénesis (7).

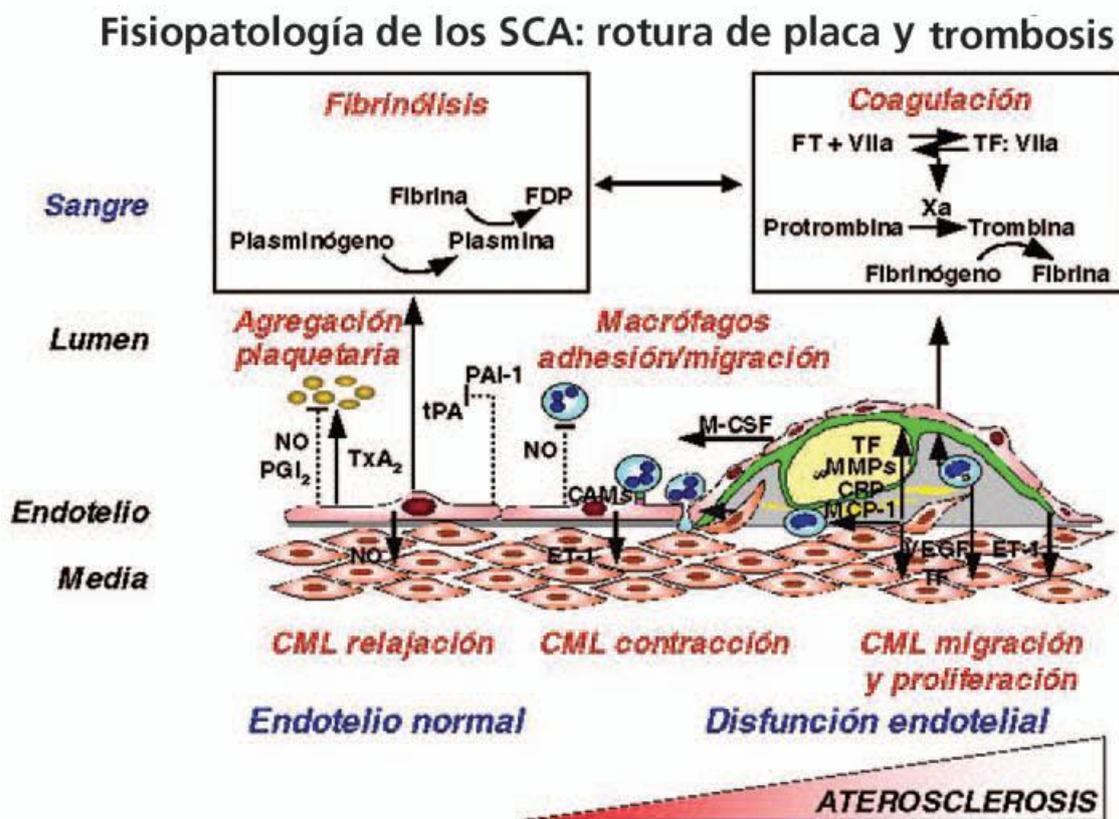


Fig.2: Mecanismos de homeostasis presentes en el endotelio normal y su alteración en la disfunción endotelial.

El fenómeno principal lo constituye la placa y su ruptura, seguida por la adhesión y agregación plaquetaria como hecho agravante y crítico. Se produce además, microembolización de estos trombos plaquetarios que explican el daño miocárdico mínimo y son, por tanto, los responsables de la elevación de los marcadores bioquímicos, como las troponinas. Se entiende así, porque el marcador bioquímico positivo y su nivel, guarda una relación directa con el grado de inestabilidad de la placa y con el pronóstico del SCA (8). En general, aunque no siempre, los trombos oclusivos suelen corresponder a un infarto con elevación del ST, mientras que los trombos sub-occlusivos o con oclusión transitoria, corresponden a angina inestable o infarto sin elevación del ST. La vasoconstricción puede ser secundaria al trombo plaquetario, el cual libera sustancias vasoactivas como el tromboxano A₂, que agravan la obstrucción (obstrucción dinámica) y produce mayor agregabilidad de las plaquetas.

La ruptura de la placa es un fenómeno complejo, no muy bien comprendido aún. Las placas más propensas a la ruptura o placas vulnerables generalmente son excéntricas y producen una estenosis < 50%, tienen un gran contenido lipídico extracelular separado del lumen arterial por una cápsula delgada, y con abundante infiltración de monocitos/macrófagos y linfocitos T que expresan una actividad inflamatoria intensa, especialmente en su hombro. Por el contrario, las placas fibrosas o «estables» son más concéntricas, con núcleos lipídicos intracelulares, sin signos de actividad inflamatoria y cubiertas por gruesas capas de colágeno.

Altman y Scazzioti han revisado recientemente el papel de la inflamación en la progresión de la enfermedad coronaria (9). Está suficientemente documentada la presencia de células inflamatorias en la placa de ateroma. Su papel se relacionaba más con la progresión de la placa no complicada que con los síndromes agudos y, en cualquier caso, entendiéndolo su misión como consecuencia de un proceso agudo y no como desencadenante del mismo. Algunas observaciones cuestionan esta teoría: Las células inflamatorias (entre ellas los macrófagos), presentes en la pared vascular inflamada como consecuencia de la presencia de una placa en desarrollo con una excesiva acumulación de lípidos, segregan enzimas proteolíticas (entre ellas metaloproteinasas) que degradan la placa fibrosa haciendo más frágil la placa y pueden sufrir un proceso de apoptosis que provoca la liberación de Factor Tisular (TF) que estimula la trombosis.

Según este concepto, el proceso inflamatorio está en el inicio de la secuencia que culmina en la oclusión vascular. La inflamación seguida de la rotura de la placa es la que desencadena posteriormente la formación del trombo. Las consecuencias terapéuticas de esta hipótesis están aún por determinar aunque implicarían actuar en el proceso en una fase más precoz y, probablemente, su papel debe contemplarse más en el tratamiento preventivo que en los SCA.

Una vez fisurada y rota la placa, quedan expuestos al torrente circulatorio, el contenido lipídico, células musculares lisas, colágeno y factor tisular. Al entrar en contacto el factor tisular con el factor VIII, se desencadenan una serie de reacciones enzimáticas que terminan en la formación de trombina y depósito de fibrina. Como respuesta a la disfunción endotelial, ocurre adhesión y agregación plaquetaria con la subsiguiente liberación de mediadores de la inflamación que a su vez, estimulan más agregación plaquetaria, vasoconstricción y formación de trombo. Se activa consecuentemente el sistema fibrinolítico, produciéndose un delicado equilibrio entre trombogénesis y trombolisis endógena, que es responsable de que algunas lesiones vasculares se resuelvan y recanalicen cuando la fisura es reparada y que otras, por el contrario, originen un trombo oclusivo (IAM con elevación del ST) o suboclusivo (angina inestable o IAM no Q).

Por último, el SCA puede ser precipitado por condiciones externas al corazón en pacientes con lesiones coronarias estables. Estas condiciones precipitantes pueden aumentar el consumo de oxígeno (como la fiebre, la taquicardia y la tirotoxicosis); reducir el flujo coronario causando hipoperfusión (como la hipotensión arterial) y disminuir el aporte de oxígeno al miocardio (como la anemia y la hipoxemia).

Se sabe por otro lado, que el ejercicio físico intenso, el tabaquismo y el estrés emocional, entre otros, pueden a su vez, precipitar la ruptura de la placa.

Los SCA son la última etapa de un conjunto de múltiples factores que llevan a su complicación final: la rotura de una placa vulnerable o la erosión con la trombosis subsecuente.

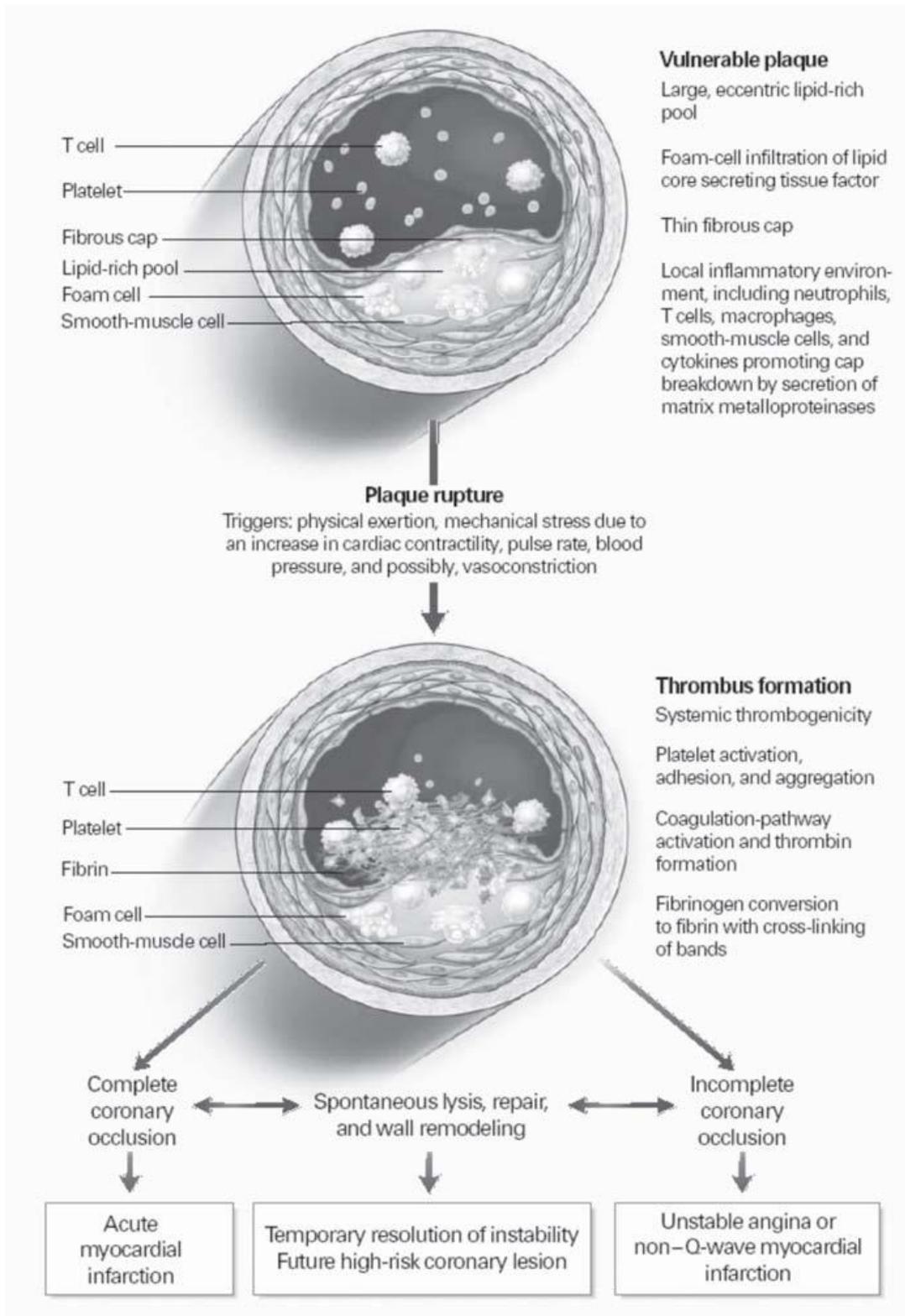


Fig. 3: Fisiopatología del síndrome coronario agudo (Tomado y modificado de Yeghiazarians Y, Braunstein J. *Unstable angina pectoris. N Engl J Med* 2000; 342 (2): 101-11).

2.4. Diagnóstico

Cuando se está frente a un paciente con sospecha de SCA se debe contar con cuatro herramientas de diagnóstico, que al mismo tiempo, permiten estimar el riesgo de muerte y de eventos isquémicos no fatales: la historia clínica, el examen físico, el electrocardiograma y los marcadores bioquímicos.

Lo ideal es que el paciente pueda ser ubicado en un sitio donde se cuente con monitoreo electrocardiográfico (ECG) continuo y desfibrilador, y que se pueda tomar e interpretar de manera certera, en un tiempo aproximado de 10 minutos, un electrocardiograma de 12 derivaciones.

Se podrá entonces clasificar al paciente dentro de cuatro posibles diagnósticos:

➤ **SCA**

- a. IAM con elevación del ST, el cual debe ser derivado de manera inmediata para terapia de reperfusión: trombólisis o angioplastia primaria;
- b. IAM sin elevación del ST y
- c. Angina Inestable.

➤ **Condición cardiovascular no coronaria**

Pericarditis, tromboembolismo pulmonar o disección de aorta.

➤ **Condición extracardíaca identificada**

Costocondritis, espasmo esofágico, etc.

➤ **Condición extracardíaca no identificada**

No se debe olvidar, que en un momento dado, el identificar una condición no cardíaca de dolor torácico, no excluye al paciente de padecer también un SCA u otra patología.

HISTORIA CLINICA

Los factores de la historia clínica que más se relacionan con la probabilidad de isquemia miocárdica por enfermedad coronaria son:

1. Síntomas de angina: consisten en un malestar torácico o en el brazo izquierdo, profundo, difícil de localizar, asociado al ejercicio o al estrés emocional y que cede antes de 5 minutos con el reposo y/o con nitratos sublinguales, cuando se trata de la angina estable, crónica o de esfuerzo. El dolor de la angina inestable tiene estas características, pero los episodios son más severos y prolongados o pueden ser precipitados por menos ejercicio que el evento previo. El malestar puede localizarse en mandíbula, cuello, oreja, brazo o epigastrio. Aunque la disnea es la forma más común de equivalente anginoso, especialmente en pacientes ancianos y mujeres, otros equivalentes incluyen náuseas, vómito, diaforesis y fatiga no explicada. La presencia de más de dos eventos anginosos durante las últimas 24 horas, se considera un indicador de alto riesgo (1). No se consideran de origen isquémico miocárdico: el dolor pleurítico, abdominal medio o bajo, irradiado a los medios inferiores, localizable con la punta del dedo y el que dura varias horas o pocos segundos. No se debe olvidar que la identificación de un dolor no cardíaco o un dolor atípico, no descarta que el paciente pueda padecer también un SCA.

2. Enfermedad coronaria previa: la mayoría de los estudios de SCA, demuestran que la historia de IAM, está asociada no sólo con alto riesgo, sino también con enfermedad multivaso. Igualmente, la ingestión de ácido acetil salicílico durante los últimos siete días o más, pues presupone resistencia al mismo (1).

3. Edad y otros factores de riesgo: igualmente se consideran de alto riesgo, los pacientes ancianos (mayores de 65 años), lo cual se explica por extensión de la enfermedad, disfunción ventricular izquierda y otras comorbilidades. También, la presencia de tres o más factores de riesgo tradicionales: hipercolesterolemia, historia familiar, hipertensión arterial, diabetes Mellitus, enfermedad vascular periférica o carotídea y tabaquismo.

EXAMEN FISICO

Se deben identificar factores precipitantes de isquemia, tales como hipertensión arterial, taqui-arritmias, tirotoxicosis, enfermedad pulmonar, anemia, fiebre etc. Los pacientes con disfunción del VI, o insuficiencia mitral, tienen mayor probabilidad de enfermedad coronaria severa al igual que pobre pronóstico; igualmente, los déficit de pulso o soplos en carótida, aorta o periféricos. Podrán también encontrarse signos de otras alternativas diagnósticas como la disección de aorta (dolor en la espalda, pulsos desiguales y soplo de regurgitación aórtica), pericarditis aguda (frote pericárdico, pulso paradójico con taponamiento), neumotórax (disnea aguda, dolor pleurítico e hipoventilación)(1).

La hipotensión y la hipoperfusión tisular, pueden indicar *shock* cardiogénico, que constituye una emergencia médica en SCA y que se encuentra en el 5% de los pacientes según los estudios GUSTO II y PURSUIT (4).

ELECTROCARDIOGRAMA

Es una herramienta de gran valor diagnóstico y pronóstico. Es de gran utilidad obtener un trazado durante los síntomas; los cambios transitorios del ST (mayor o igual a 0.05 mV) durante un episodio de dolor, sugieren fuertemente isquemia aguda y muy alta probabilidad de enfermedad coronaria severa, especialmente si se compara con un ECG previo. La elevación del ST mayor o igual a 0.1 mV en más de dos derivaciones contiguas, obliga a considerar terapia de reperfusión aguda.

El electrocardiograma de la angina inestable y el IAM no Q puede ser normal, con cambios de la onda T o con infradesnivel del segmento ST.

Si el infradesnivel del ST es transitorio, es más probable que corresponda a angina inestable, pero si es persistente, corresponderá a IAM no Q; aunque serán los marcadores bioquímicos de necrosis los que en últimas, hagan la diferencia. El 25% de los pacientes con IAM sin elevación del ST y CK-MB elevada, desarrollarán onda Q, mientras que el 75% restante no.

Las ondas T invertidas pueden también indicar isquemia o IAM sin elevación del ST, especialmente si son simétricas y profundas (mayor o igual a 0.2 mV). Los cambios no específicos del ST y de la onda T (desviaciones menores de 0.05 y ondas T menores de 0.2 mV), son de menor utilidad diagnóstica. Igual sucede con la onda Q necrótica (mayor o igual a 0.04 seg), aunque es diagnóstica de infarto previo y define al paciente como enfermo coronario, no necesariamente implica que exista isquemia aguda, aunque aumenta la probabilidad de la misma.

Un ECG normal en un paciente con dolor torácico, no excluye SCA, pues se sabe que 1% a 6%, tienen IAM (IAM sin elevación del ST por definición).

Otras causas de elevación del ST, diferentes al IAM, son: aneurisma VI, pericarditis, angina de Prinzmetal, repolarización temprana y síndrome de Wolff-Parkinson-White. Otras causas de infradesnivel del ST son: impregnación digitalica y sobrecarga sistólica. Los accidentes cerebrovasculares y la terapia con fenotiazinas y antidepressivos tricíclicos, pueden causar inversión de la onda T.

El registro TIMI III mostró que la incidencia de muerte o re-IAM en pacientes con desviación del ST mayor de 0.05 mV, fue 16.3% comparado con 6.8% en pacientes con cambios de la onda T y 8.2% para pacientes sin cambios en el ECG.

2.5. Marcadores bioquímicos.

Los marcadores bioquímicos cardíacos también son útiles para el diagnóstico de necrosis y para estimar el pronóstico. Idealmente, un marcador bioquímico debe estar presente en altas concentraciones en el miocardio y ausente en el tejido no miocárdico, debe ser liberado rápidamente a la sangre después de la injuria miocárdica y guardar una relación directa con la magnitud de la misma. También debe persistir en la sangre una ventana de tiempo suficiente, para una fácil, económica y rápida determinación. Aunque ningún marcador disponible reúne todas estas cualidades, las troponinas son las de elección en la evaluación del paciente con SCA, siendo especialmente útiles en el paciente sin elevación del ST, en quien el diagnóstico no es claro.

2.5.1. Marcadores bioquímicos de necrosis de miocardio

Cuando los miocitos se necrosan o sufren daño celular importante, pierden la integridad de la membrana y permiten el paso de macromoléculas al tejido intersticial, desde donde son absorbidas por los capilares y el sistema linfático, alcanzando finalmente la circulación sistémica. Estas macromoléculas liberadas de los miocitos

reciben el nombre de marcadores biológicos de daño miocárdico y, no sin polémica, han adquirido gran relevancia en la práctica clínica, especialmente desde que se dispone de técnicas para identificar y cuantificar proteínas que son específicas del miocardio.

En los años sesenta fue posible determinar las concentraciones plasmáticas de CK, GOT, LDH y, aunque no son específicas del tejido cardíaco, cambiaron los criterios empleados para diagnosticar el infarto agudo de miocardio, criterios que progresivamente se fueron adaptando, según la mejor opinión de diversos grupos de investigadores. De manera más reciente se demostró que algunas proteínas cardíacas, especialmente la troponina I, troponina T y en menor grado isoformas de CK-MB presentan una secuencia de aminoácidos exclusiva de los miocitos y pueden identificarse mediante técnicas de anticuerpos monoclonales; por tanto, son muy específicas de daño miocárdico y, además, muy sensibles, lo que provocó de nuevo un cambio en la definición de infarto agudo de miocardio y una nueva polémica.

Un diagnóstico de IAM, en evolución o reciente, requiere, si no hay ninguna confirmación patológica, hallazgos de un aumento o disminución típicos de un biomarcador de necrosis, juntamente con alguna evidencia clínica (síntomas o ECG) de que la causa de la lesión del miocardio es una isquemia. Debido a que el reconocimiento de un IM agudo es importante para el pronóstico y la terapia, se indica la medición de los biomarcadores de necrosis en todos los pacientes con sospecha de SCA.

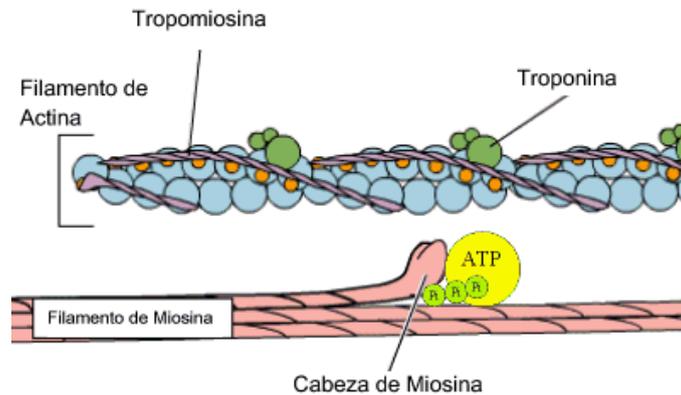
Creatin-Kinasa (CK).

La CK total es un marcador sensible de daño al miocardio pero tiene poca especificidad debido a su alta concentración en músculo esquelético.

A pesar de que tienen relevancia histórica, ya no deberían usarse ni la CK total ni la lactato deshidrogenasa o la aspartato aminotransferasa para el diagnóstico de IAM, por su baja especificidad para el daño cardíaco y a que se puede acceder a biomarcadores de necrosis más específicos.

Troponinas.

La Troponina (cTn) es una proteína que tiene como función posibilitar el acoplamiento entre la actina y la miosina en la contracción-relajación de la célula muscular. Es muy específica del músculo cardíaco y no se detecta en sangre de personas sanas.



Las isoformas cardíacas de troponina I (TnI) y T (TnT) tienen unas secuencias aminoterminales específicas que las diferencian de las isoformas del músculo esquelético. Este hecho permite detectar específicamente mínimas concentraciones de Tn, aumentando la sensibilidad diagnóstica y reduciendo el tiempo transcurrido hasta el diagnóstico. Actualmente, las determinaciones de la Tn desempeñan un papel clave en el diagnóstico, la estratificación del riesgo, el pronóstico y la guía del tratamiento en los pacientes con SCA (10). Los 2 subtipos proporcionan una información clínica similar, excepto en los pacientes con insuficiencia renal, en los cuales la cTnT suele estar más elevada y puede dificultar la interpretación de los resultados. Independientemente que éstas sean las cTnT o las cTnI, su detección en plasma por encima de los valores de referencia del laboratorio (cTnI < 0,05 mg/l y cTnT < 0,01 mg/l) indican que ha existido lesión miocárdica. La elevación de las troponinas en plasma comienza a partir de las 2-4 h del inicio de los síntomas. A las 4 h están elevadas en el 80% de los infartos de miocardio, y a las 8 h en el 100%, por lo que su normalidad pasado este intervalo de tiempo excluye el infarto (que no la angina). La elevación persiste durante días (cTnI 5-10 días; cTnT 8-14 días). Las reelevaciones y los patrones de aumento son la mejor manera de determinar si un episodio determinado es agudo o si la elevación es

secundaria a un episodio previo o es crónica. Si la sospecha es de síndrome coronario agudo, la elevación de troponinas confirma el diagnóstico.

Troponina ultrasensible.

Un aspecto interesante que ofrecen estas nuevas troponinas ultrasensibles es la posibilidad de detectar más precozmente la necrosis miocárdica, anticipando por tanto el diagnóstico de infarto así como su pronóstico y probablemente acortando en algunos casos el periodo de observación en Urgencias. Además, el hecho de poder detectar mínimos valores de troponina no detectable por anteriores métodos analíticos, ofrece la posibilidad de incrementar el valor predictivo de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica (población de ensayo clínico Val-HeFT) (11), o de mortalidad cardiovascular o insuficiencia cardiaca en pacientes con cardiopatía isquémica crónica estable (población de ensayo clínico PEACE) (12).

A modo de ejemplo, un método con sensibilidad analítica mejorada permitió detectar valores anormales de Tn en un 50-75% de las muestras iniciales de pacientes con IAM, cuando sólo se había detectado un 15-35% con una versión menos sensible del mismo método (13).

CK-MB

Cuando no se encuentra disponible la troponina cardíaca, la mejor alternativa que le sigue es la determinación de CK-MB (medida por ensayo de masa). Gracias a su mayor concentración en los miocitos cardíacos que en los esqueléticos, la isoenzima MB de CK mejora la sensibilidad y especificidad si se la compara con la CK total. Sin embargo, la CK-MB constituye el 1%–3% de la CK en el músculo esquelético y se encuentra presente en menores cantidades en el intestino, diafragma, útero y próstata. Por lo tanto, la especificidad de CK-MB puede verse perjudicada cuando existe una lesión mayor en estos órganos, especialmente del músculo esquelético.

No se detectan niveles elevados antes de las 4 horas de inicio de los síntomas, y se normaliza a las 48 horas por lo que no permite el diagnóstico cuando el paciente consulta tardíamente.

Mioglobina

Es una proteína hemo de bajo peso molecular que se encuentra tanto en el músculo cardíaco como en el esquelético, por lo cual no es cardíaca específica; es liberada del miocardio infartado más rápidamente que la CK-MB o las troponinas, pudiendo detectarse desde dos horas después de iniciados los síntomas; su valor diagnóstico para IAM está limitado por la breve duración de su elevación (menos de 24 horas) y su falta de especificidad cardíaca. Sin embargo, su alta sensibilidad permite descartar IAM cuando es negativa dentro de las primeras 4 a 8 horas de iniciados los síntomas.

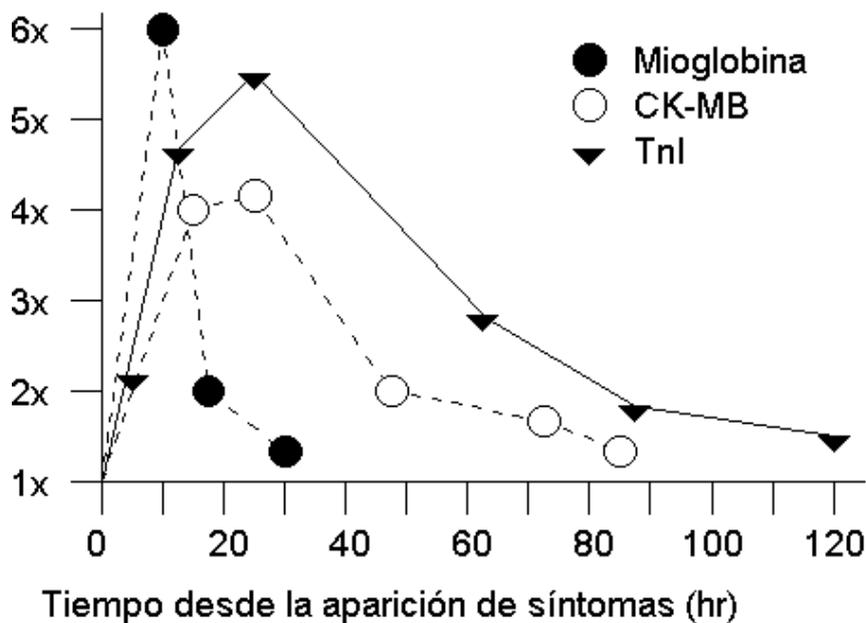
Pro-BNP.

Uno de los marcadores que más se recoge en la bibliografía internacional es el péptido natriurético auricular de tipo B (BNP), pro-BNP y NT-proBNP. El BNP (32 aminoácidos) es un péptido que se produce, junto con el fragmento residual NTproBNP (76 aminoácidos), como resultado de la degradación de la prohormona (pro-BNP, 108 aminoácidos). El BNP se sintetiza y se libera predominantemente en el miocardio ventricular como respuesta a una dilatación ventricular y a una sobrecarga de presión. Produce vasodilatación, natriuresis e inhibe el sistema simpático y el eje renina-angiotensina-aldosterona. Inicialmente, el BNP se utilizó como marcador pronóstico en la insuficiencia cardíaca, ya que parece ser un potente indicador pronóstico en todos los estadios de ésta, incluso mejor que indicadores pronósticos clásicos, como la clase NYHA, la creatinina sérica y, posiblemente, la fracción de eyección. Con posterioridad se ha utilizado también en el ámbito del infarto agudo de miocardio como marcador funcional de la afección miocárdica secundaria a la necrosis, ya que el BNP aumenta proporcionalmente con el grado de disfunción ventricular izquierda y la importancia de los síntomas de insuficiencia cardíaca.

Momento óptimo de obtención de la muestra:

El momento óptimo para la obtención de la muestra para medir los biomarcadores que diagnostican IAM depende tanto de las propiedades de los biomarcadores disponibles como de factores relacionados con el paciente (frecuencia de los síntomas y su duración en relación con la aparición y probabilidad general de SCA).

La **CK-MB** comienza a elevarse dentro de las 3-4 h posteriores al comienzo del daño al miocardio y disminuye a los rangos normales a las 48-72 horas (**Fig.3**). La **troponina** cardíaca se eleva en el curso de un plazo similar al de CK-MB, pero puede mantenerse elevada hasta 5-10 días para cTnI, y 8-14 días para cTnT. Este perfil cinético extendido se debe a la eliminación inicial de troponina cardíaca presente en el citosol celular (3%-8%), que es seguida por una dispersión más lenta de troponina proveniente de microfilamentos cardíacos en degradación. Contrariamente, la concentración de **mioglobina** comienza a elevarse a partir de 1 hora después del comienzo del daño al miocito, y vuelve a su normalidad dentro de las 12-24 horas.



2.5.2. Marcadores bioquímicos de inflamación.

Los marcadores serológicos de inflamación, como la PCR (14,15), la IL-6, la sustancia amiloide sérica A, la ICAM-1 soluble, y el CD40L, acompañan con frecuencia a las diversas manifestaciones de enfermedad coronaria. En múltiples investigaciones multicéntricas, el incremento de sus concentraciones séricas se correlacionó con un pronóstico adverso, que refleja la contribución de la inflamación como instigadora de la inestabilidad de la placa aterosclerótica.

La PCR, lo mismo que el fibrinógeno y la sustancia amiloide A, son reactantes de fase aguda y marcadores sensibles de inflamación.

Proteína C reactiva (PCR).

La PCR es sintetizada por el hígado tras estímulos como lesión tisular, inflamación y/o infección. Su producción ocurre en las lesiones ateroscleróticas, causadas por células musculares lisas y macrófagos, y también por los riñones, las neuronas, los alvéolos pulmonares y el tejido adiposo.

Es otro de los marcadores sobre el que se han escrito innumerables artículos. Actualmente se sabe que la PCR desempeña un papel en la fisiopatología de la aterosclerosis, al activar la cascada inflamatoria y disminuir la síntesis de moléculas antiinflamatorias.

Como los métodos tradicionalmente utilizados para su dosificación no tienen suficiente sensibilidad, se recomienda determinar la PCR ultrasensible (PCR-hs) para evaluación de la enfermedad aterotrombótica, que tiene niveles de PCR, en general, más bajos que otros procesos inflamatorios (16,17,18).

Fibrinógeno

El fibrinógeno es un componente de la coagulación y también un determinante de la viscosidad sanguínea. Niveles elevados de fibrinógeno aumentan también la reactividad plaquetaria. Durante la fase aguda de inflamación, sus niveles pueden aumentar del 100% al 200%. Existe una fuerte interacción entre el sistema inflamatorio y el hemostático (19,20).

2.6. Tratamiento.

Tratamiento hospitalario:

Una vez que el paciente llega al hospital se iniciarán o continuarán las medidas de vigilancia y monitorización ya comentadas, el paciente debe estar en reposo al menos durante 12-24 horas. La actividad física no debe ser restringida salvo para controlar los síntomas, si hay una buena respuesta al tratamiento el paciente puede levantarse a un sillón o caminar por la habitación. La oxigenoterapia se mantendrá durante las crisis de angina, congestión pulmonar o saturación de O₂ inferior al 90 por ciento. Se aconseja la utilización de ansiolíticos y laxantes para disminuir el trabajo cardiaco. Los pacientes de alto riesgo ingresarán en la Unidad de Cuidados Coronarios, mientras que los de riesgo intermedio pueden ser ingresados en esa Unidad o en una planta de hospitalización normal y los de bajo riesgo en una planta de hospitalización normal.

El tratamiento de los pacientes con síndrome coronario agudo se basa en la utilización de terapia farmacológica y la posibilidad de revascularización coronaria. La toma de decisiones sobre el tratamiento de los pacientes con SCA abarca tanto a los fármacos a utilizar como la necesidad de revascularización coronaria y cuando realizarla.

La recomendación actual de la Sociedad Española de Cardiología es la de realizar coronariografía precozmente (24-48horas) en los pacientes de alto riesgo, sobre todo aquellos con cambios ECG o elevación de marcadores de daño miocárdico. En los pacientes con varios criterios de riesgo intermedio, la coronariografía puede demorarse hasta 4 días. En el resto de pacientes se recomienda realizarla si se obtienen datos de isquemia o de mal pronóstico en las pruebas no invasivas (ergometría, ecocardiografía...)

Tratamiento de los factores de riesgo:

En cualquier paciente con enfermedad coronaria es fundamental el tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular. A modo de resumen los objetivos serían los siguientes:

- HTA: El objetivo es alcanzar una presión arterial menor de 140/90 en los pacientes sin diabetes y menor de 130/80 en los diabéticos. La elección de los fármacos a utilizar se realiza en función de las características del paciente.

- **Hiperlipidemia:** El objetivo es conseguir un nivel de colesterol-LDL sérico menor de 100mg/dl. En pacientes con niveles mayores de 130 mg/dl se considera necesario iniciar tratamiento farmacológico asociado a la dieta. En los pacientes con niveles entre 100 y 300 mg/dl puede ser suficiente una dieta baja en grasas saturadas. Los fármacos de elección son las estatinas y puede asociarse Ezetimibe si la respuesta no es adecuada. Si el problema es un colesterol-HDL (<35mg/dl) e hipertrigliceridemia (>200 mg/dl), el tratamiento puede realizarse con Gemfibrozil o Niacina. La combinación de Estatinas y Fibratos debe evitarse.

- **Diabetes:** Se recomienda extremar la actuación sobre otros factores de riesgo y un estrecho control sobre la glucemia (HbA1c < 7%).

- **Tabaco:** Recomendación de abstinencia absoluta de fumar. Debe reforzarse este consejo en cada visita y ayudar a los pacientes con parches de nicotina cuando lo necesiten.

3. OBJETIVOS

Los pacientes que acuden a urgencias con dolor torácico compatible con isquemia miocárdica, y troponina convencional normal constituyen un problema diagnóstico y no están exentos de riesgo de eventos cardíacos a corto o medio plazo.

El objetivo general de nuestro trabajo es evaluar si la medida de los marcadores PCR-hs, TnT-hs y pro-BNP en dichos pacientes, mejoran el diagnóstico temprano y la exactitud diagnóstica del síndrome coronario agudo.

Por ello, los objetivos de la evaluación inicial de estos pacientes con dolor torácico no-traumático son:

- evaluar la probabilidad de que los síntomas del paciente estén relacionados con isquemia coronaria aguda.

- analizar el papel de los marcadores clásicos de daño miocárdico y estado inflamatorio en el pronóstico prealta del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

- conocer la potencial utilidad clínica mediante el cálculo de sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y área bajo la curva de nuevos biomarcadores (trop-hs, NT pro-BNP y PCR-hs) de estratificación de riesgo en pacientes con SCA.

4. MATERIAL Y MÉTODOS:

5.1. Diseño del estudio:

Se trata de un estudio transversal caso-control de individuos sanos frente a pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST y troponina convencional negativa para valorar el papel de los marcadores clásicos de necrosis miocárdica y de reactantes de fase aguda como marcadores de utilidad en el SCA.

5.2. Establecimiento de los grupos de estudio:

Se establecieron dos grupos de pacientes:

- Grupo control integrado por 40 individuos sanos, en el que se determinaron las concentraciones séricas de troponina ultrasensible (TNT-hs), NT pro-BNP y PCR ultrasensible (PCR-hs), leucocitos, neutrófilos, hemoglobina, plaquetas, creatinina, colesterol total, LDH, HDL y triglicéridos.

Sujetos control, sin antecedentes de enfermedad cardiovascular. Se reclutaron desde la consulta de estudio preoperatorio de cirugía menores (hernias, cataratas,..).

Los criterios de exclusión para los del grupo control: sufrir alguna cardiopatía (fibrilación auricular, paroxística,..); presentar alguna enfermedad inflamatoria, neoplásica..; sufrir insuficiencia renal o hepática; haber tenido alguna enfermedad intercurrente (infección, cirugía,..) en los últimos tres meses.

Se facilitó información referente al estudio a los pacientes o familiares, quiénes aceptaron las condiciones y firmaron el consentimiento informado diseñado para tal fin, obteniendo el informe favorable del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario “Virgen de la Arrixaca” para la obtención y utilización de muestras biológicas para investigación biomédica.

- Grupo de estudio constituido por 60 pacientes atendidos en la puerta de urgencias por dolor torácico compatible con isquemia miocárdica, y troponina convencional normal. En dichos pacientes se les determinó las concentraciones séricas de troponina ultrasensible, NT pro-BNP y PCR ultrasensible, leucocitos, neutrófilos, hemoglobina, plaquetas, creatinina, colesterol total, LDH, HDL y triglicéridos.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Dolor torácico de posible origen coronario a criterio del cardiólogo de guardia.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Troponina estándar elevada (muestra a la llegada y otra a las 8-12 horas del comienzo del dolor).
2. Antecedentes documentados de estenosis coronaria mediante coronariografía.
3. Antecedentes documentados de infarto de miocardio.
4. Imposibilidad de test de esfuerzo (incapacidad física o alteraciones sin el ECG basal).
5. Otras cardiopatías (valvulopatía, miocardiopatía), arritmias (taquiarritmias o bradiarritmias) o sintomatología (insuficiencia cardíaca, síncope) asociadas.

5.3. Variables consideradas y recogida de muestras biológicas:

Todos los pacientes fueron sometidos a ECG y se les realizó una historia clínica y exploración física detallada.

La recogida de sangre de los pacientes fue realizada por personal de enfermería especializado obteniéndose en tubos de heparina de litio y de EDTA.

Una vez extraída, se envía al laboratorio de Urgencias, donde se centrifuga a 2500 r.p.m. durante 10 minutos obteniendo el plasma para su posterior análisis.

Sobre las muestras se realizaron un hemograma (detectar leucocitosis y desviación a la izquierda), glucemia, colesterol, HDL-colesterol, triglicéridos y creatinina. Aunque estos últimos de forma específica no permiten ningún diagnóstico concreto, ayudan a valorar la repercusión sistémica de una eventual enfermedad grave.

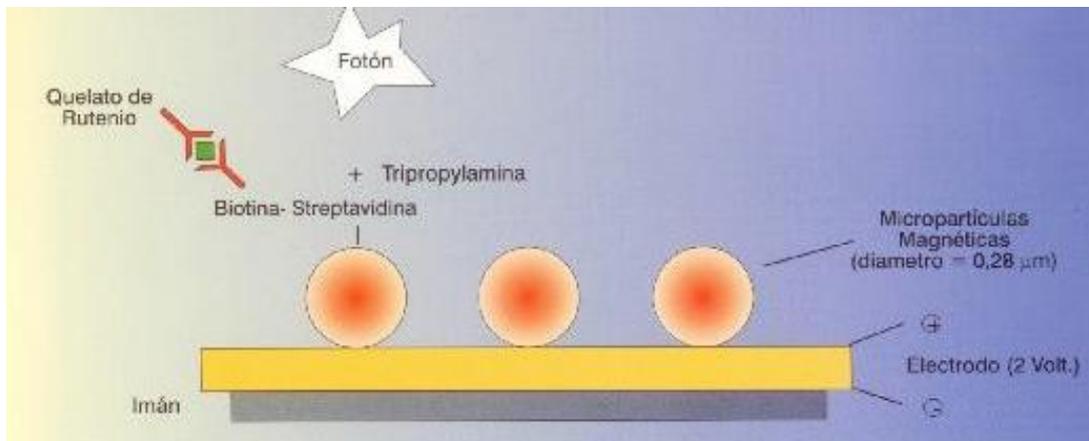
Respecto a los marcadores de daño miocárdico, se determinaron los valores de pro-BNP y troponina al acudir el paciente a urgencias.

Como marcadores de inflamación se determinaron los valores de proteína C reactiva ultrasensible como reactantes de fase aguda.

5.4. Métodos utilizados en las determinaciones:

- **Electroquimioluminiscencia (ECLIA)** en autoanalizadores Hitachi/Cobas Roche Diagnostics® para la determinación de ***NT-pro-BNP*** y ***TnT hs***.

ECLIA combina la reacción convencional Ag-Ac en la superficie de una micropartícula magnética con la reacción electroquímica sobre la superficie de un electrodo para generar luminiscencia. Es un método basado en la interacción entre un quelato de rutenio y tripropilamina (TPA) sobre la superficie de un electrodo de platino.



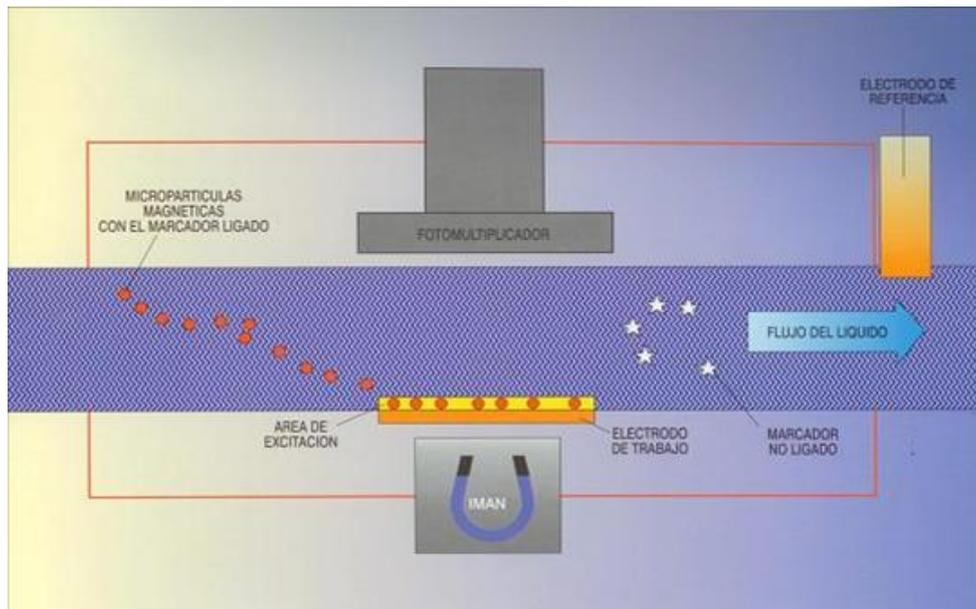
El quelato de rutenio produce sales altamente estables que pueden acoplarse fácilmente a muchas especies biológicas. Para desencadenar la reacción ECLIA sólo se requiere una simple excitación eléctrica. Las reacciones quimioluminiscentes que llevan a la emisión de luz a partir del marcador de rutenio son activadas eléctricamente, por aplicación de un voltaje a la mezcla de reacción. El producto final de la reacción se forma en la misma fase de medida. La emisión de luz se mide con un fotomultiplicador situado por encima de la célula de excitación.

- ***NT-pro-BNP***: test inmunológico in vitro para la determinación cuantitativa de NT-pro-BNP en suero y plasma humanos. Es un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA) tipo sándwich, para su uso en los analizadores automáticos Cobas/Hitachi de Roche Diagnostics®.

- 1ª incubación: El antígeno de 20 µL de muestra, un anticuerpo biotinilado policlonal específico anti-NT-proBNP y un anticuerpo policlonal específico anti-NT-proBNP marcado con quelato de rutenio forman un complejo sándwich.
- 2ª incubación: Después de incorporar las micropartículas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina.
- La mezcla de reacción es trasladada a la célula de lectura donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan temporalmente a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con la solución de lavado. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide directamente con un fotomultiplicador.

-Troponina T ultrasensible (TnT hs): test inmunológico in vitro para la determinación cuantitativa de TnT hs en suero y plasma humanos. Es un inmunoensayo altamente sensible de electroquimioluminiscencia (ECLIA) tipo sándwich, para su uso en los analizadores automáticos Cobas 6000 de Roche Diagnostics®.

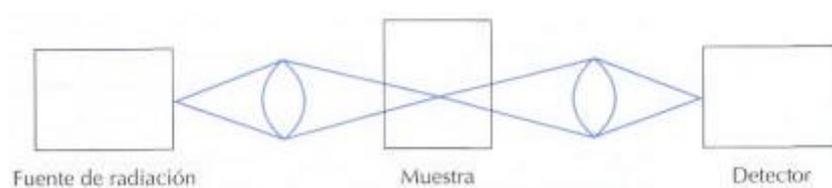
- 1ª incubación: 15 µl de muestra, un anticuerpo biotinilado monoclonal específico anti-troponina T y un anticuerpo específico monoclonal anti-troponina T marcado con quelato de rutenio a forman un complejo sándwich.
- 2ª incubación: Después de incorporar las micropartículas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina.
- La mezcla de reacción es trasladada a la célula de lectura donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan temporalmente a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con la solución de lavado. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide directamente con un fotomultiplicador.



- **Inmunoturbidimetría** en autoanalizadores Hitachi/Cobas Roche Diagnostics® para la determinación de **PCR hs.**

La PCR humana se aglutina con las partículas de látex recubiertas con anticuerpos monoclonales anti-PCR. El precipitado se determina por turbidimetría.

La turbidimetría mide la disminución de la luz transmitida a través de una suspensión de partículas utilizando para ello un espectrofotómetro.



5.5. Análisis estadístico:

Para conocer si nuestras variables se distribuyen o no de un modo normal utilizamos el test de Kolmogorov-Smirnov. Como en cualquier test de hipótesis, la hipótesis nula (la variable a examen y la variable normal no difieren en su distribución) se rechaza si en la significación asintótica (bilateral) obtenemos $p > 0.05$.

Las variables cuantitativas que se ajustaban a la normalidad se expresaron como media \pm desviación estándar (DE) y se compararon mediante el test de la t de Student no apareada, mientras que las que no se ajustaban a la normalidad se expresaron como

mediana (percentil 25-percentil 75) y se compararon mediante el test de la U de Mann-Whitney. Las variables cualitativas se expresaron como porcentajes.

En todos los casos se consideró significativa una $p < 0.05$. Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico SPSS 16.0.

Además, se establecieron curvas ROC, que muestran la capacidad de una variable X para discriminar entre los individuos sanos de los enfermos; previa estimación de sensibilidad y especificidad.

5. RESULTADOS

Grupo control

La media de edad fue 66 ± 8 años. El 45% de los casos correspondía a hombres; el 23% diabéticos; el 10% obesos; el 55% hipertensos; el 25% dislipémicos; el 3% tenían EPOC y el 18% eran fumadores.

Grupo de estudio

La media de edad fue 62 ± 13 años. El 65% de los casos correspondía a hombres; el 22% diabéticos; el 11% obesos; el 76% hipertensos; el 46% dislipémicos; el 2% tenían EPOC y el 41% eran fumadores.

Tabla 1. Valores medios de los resultados del hemograma.

	<i>Controles</i> n=40	<i>Pacientes</i> n=60	<i>Valor de p</i>
Leucocitos* /ml (4000-11000)	6484 \pm 1685	7488,34 \pm 2048	<u>0.013</u>
Neutrófilos* /ml (1800-7500)	3851 \pm 1322	4520,67 \pm 1472	<u>0.021</u>
Hemoglobina* g/dl (12-18)	14,2 \pm 1,41	14,3 \pm 1,59	0.862
Plaquetas* /ml (125000-400000)	214425 \pm 55990	212129 \pm 47799	0.831

Tabla 2. Valores medios de parámetros bioquímicos.

	<i>Controles</i> n=40	<i>Pacientes</i> n=60	<i>Valor de p</i>
Creatinina* mg/dl (0.7-1.2)	0,798 ± 0,1	0,897 ± 0,2	<u>0.022</u>
Colesterol total* mg/dl (50-230)	221,7 ± 31	193,9 ± 41	<u>0.001</u>
LDL* mg/dl (50-200)	133,4 ± 31	116,1 ± 39	<u>0.030</u>
HDL* mg/dl (40-60)	61,1 ± 15,4	43,5 ± 13,9	<u>0.000</u>
Triglicéridos mg/dl (50-200)	117 (76-180)	150 (107-193)	<u>0.044</u>

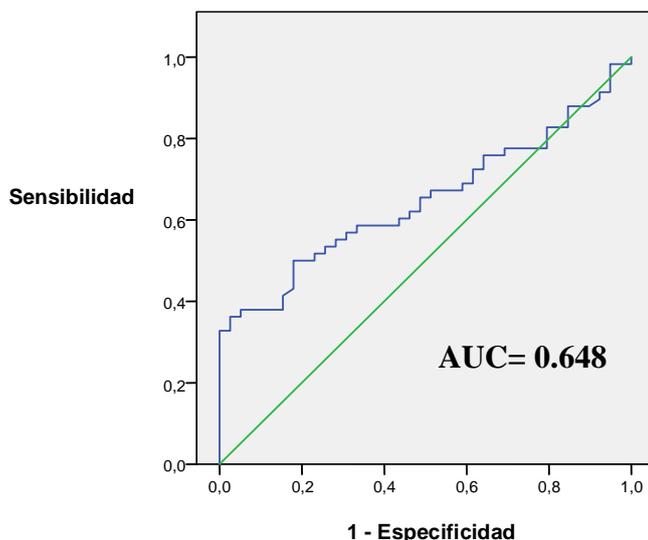
Tabla 3. Valores medios de los marcadores de daño miocárdico y de inflamación.

	<i>Controles</i> n=40	<i>Pacientes</i> n=60	<i>Valor de p</i>
Troponina T ultrasensible (ng/ml) (0-0.01)	0.004(0.003-0.007)	0.0075(0.004-0.013)	<u>0.001</u>
NT-pro BNP (pg/ml) (5-100)	67(39-108)	116,60(48,07-290,85)	<u>0.014</u>
PCR ultrasensible (mg/dl) (0-0.5)	0.23(0.11-0.47)	0.25(0.11-0.52)	0.681

*Los que siguen una distribución normal se expresan como media ± desviación estándar. Y los que no siguen una distribución normal se expresan como mediana y entre paréntesis los percentiles 25 y 75.

Puesto que se encontraron diferencias significativas en las concentraciones de NT pro-BNP y troponinas ultrasensibles entre individuos sanos y pacientes, se les realizó la curva ROC que dio un área bajo la curva de 0.648 y 0.697 al mismo tiempo que se calculó su sensibilidad y especificidad con un intervalo de confianza del 95%.

Gráfica 1: Curva ROC de NT pro-BNP



Área	Error ttp.(a)	Sig. asintótica(b)	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite superior	Límite inferior
,648	,055	,014	,540	,755

De las curvas ROC seleccionamos un punto de corte que tuviera máxima sensibilidad y mínimos falsos positivos, este valor fue de 100 pg/ml para la NT pro-BNP.

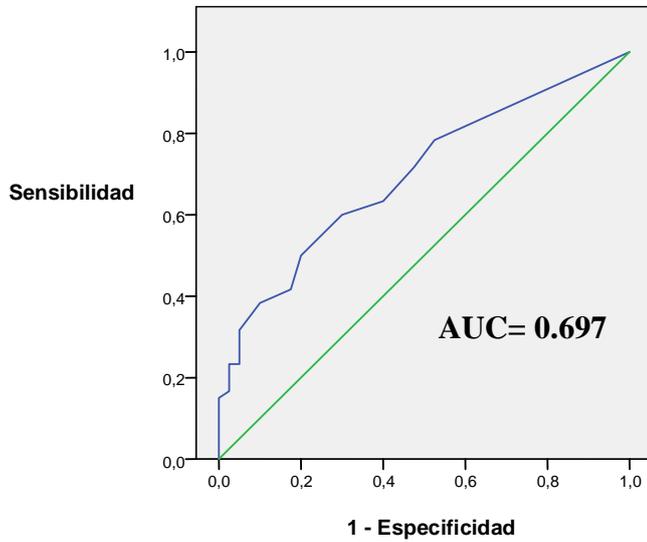
Tabla de contingencia

Concentración NT pro-BNP	Resultado del electrocardiograma		
	Enfermos	Sanos	Total
>100pg/ml	32 <u>55.2%</u>	10 25.6%	42
< 100pg/ml	26 44.8%	29 <u>74.4%</u>	55
Total	60	40	100

Sensibilidad	55.2%
Especificidad	74.4%

VPP	76,1%
VPN	52,7%

Gráfica 2: Curva ROC de Trop-hs



Área	Error típ.(a)	Sig. asintótica(b)	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite superior	Límite inferior
,697	,052	,001	,595	,799

Se realizaron curvas ROC para determinar el punto discriminativo de máxima sensibilidad y especificidad para la variable, este valor fue de 0.004 ng/ml para la Troponina-hs.

Tabla de contingencia

Concentración trop-hs	Resultado del electrocardiograma		
	Enfermos	Sanos	Total
>0.004ng/ml	47 <u>78.3%</u>	21 52.5%	68
<0.004ng/ml	13 21.7%	19 <u>47.5%</u>	32
Total	60	40	100

Sensibilidad	78.3%
Especificidad	47.5%

VPP	69%
VPN	59,3%

6. DISCUSION

Para las guías de SCA, el subconjunto de pacientes que no tienen elevación del segmento ST en los electrocardiogramas constituye el foco de atención más importante debido a que los biomarcadores cardíacos tienen un impacto fundamental en sus diagnósticos y atención.

En el presente trabajo se estudió el valor predictivo a corto plazo de los nuevos marcadores de daño miocárdico y los reactantes de fase aguda sobre los pacientes que ingresan por sospecha de síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

Entre los nuevos biomarcadores, destaca la troponina ultrasensible, que podría elevarse en pacientes con episodios de isquemia y troponina convencional negativa. Así, en el estudio TIMI 35, en pacientes con troponina convencional negativa sometidos a una prueba de esfuerzo nuclear, se detectaron pequeñas elevaciones de troponina que se correlacionaron con la presencia de isquemia inducida (21).

Los estudios de las TnT-hs en la evaluación de los SCA están aportando resultados prometedores, sobre todo cuando se evalúan las muestras obtenidas en el momento del ingreso de los pacientes. Tanto la TnT-hs como la TnI-hs muestran una sensibilidad diagnóstica para la detección del IAM que es superior (61-72%) a la observada con los métodos actuales (0-8%) en las muestras iniciales de los pacientes, incluso en aquellas obtenidas 3-4 h después del inicio de los síntomas (22-23). Por consiguiente, el tiempo transcurrido hasta el diagnóstico se reduce drásticamente; en un estudio disminuyó de 247 a 71.5 min (22).

En nuestro estudio, el aumento de los niveles de TnT-hs encontrados en pacientes con SCASEST fue estadísticamente significativo en comparación con los controles sanos, lo que avala la utilidad de la troponina como marcadores de dicho SCA.

La curva ROC correspondientes a los valores de troponina ultrasensible en individuos sanos y pacientes muestra un área bajo la curva de 0.697, este valor es significativamente mayor que lo mínimo exigible 0,5.

A pesar de las diferencias significativas observadas en las medias de los valores de trop-hs para sanos y enfermos, nuestro valor medio obtenido en los pacientes se encuentra dentro del intervalo de referencia fijado por la literatura, por lo que debemos buscar un punto de corte que permita separar al grupo de sujetos con y sin la enfermedad, valor discriminante con el que obtengamos la máxima sensibilidad y especificidad. Este valor es de 0.004 ng/ml, con el que obtenemos una sensibilidad de 78.3%, que es la capacidad del test para detectar la enfermedad; y una especificidad de 47.5%, que es la capacidad de detectar a los individuos sanos.

El empleo de nuevos métodos de TnT-hs obligará a prestar más atención a las cuestiones preanalíticas y analíticas, puesto que los cambios menores en estos aspectos podrían influir sobre los valores de TnT-hs y causar resultados falsamente positivos o negativos, con la consiguiente repercusión diagnóstica (24).

Datos concluyentes que surgen de estudios múltiples indican que las mayores concentraciones de BNP o NT-proBNP al momento de la consulta identifican a los pacientes que se encuentran con un mayor riesgo de mortalidad, independientemente de si existe o no una elevación detectable de troponina. Por eso, la aplicación de cualquiera de estos marcadores junto con uno de necrosis (troponina cardíaca) mejora la evaluación del riesgo. Asimismo, en un estudio (con validación interna de dos estudios clínicos separados), un enfoque simple de marcadores múltiples que combina cada uno de estos marcadores (BNP, PCR, cTnI) identificó un gradiente de riesgo de mortalidad de 6 a 13 veces, entre aquellos individuos sin elevación de ningún marcador y aquellos individuos en los cuales los 3 marcadores se encontraban elevados (25).

Los estudios que evalúan la significancia pronóstica del péptido B se limitan a IAM con ST elevado y hay pocos datos disponibles de pacientes con evento coronario agudo sin elevación ST. De Lemos y colaboradores demostraron que los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST también cursan con niveles elevados de péptido natriurético tipo B; esto sugiere que la activación del sistema neurohormonal cardíaco puede ser una característica común de los pacientes con alto riesgo de muerte después de un evento coronario agudo (26).

En nuestro estudio, se observa un aumento de los niveles de NT-proBNP en pacientes con SCASEST en comparación con la población sana.

De las curvas ROC obtuvimos un área bajo la curva de 0.648 para este parámetro.

La validez de la prueba diagnóstica usando como punto de corte 100 pg/ml la obtenemos calculando los valores de sensibilidad y especificidad, siendo de 55.2% y 74.4% respectivamente.

Resulta obvio que lo ideal sería trabajar con pruebas diagnósticas de alta sensibilidad y especificidad, pero esto no siempre es posible. En general, las pruebas de screening deben ser de alta sensibilidad para poder captar a todos los enfermos. Una prueba muy sensible será especialmente adecuada en aquellos casos en los que el no diagnosticar la enfermedad puede resultar fatal para los enfermos, como ocurre con enfermedades peligrosas pero tratables, como en el SCASEST.

La combinación de troponina y NT pro-BNP aumenta la sensibilidad en un 86%, la elevada sensibilidad de la medición conjunta de troponina y NT-proBNP como marcadores de SCA, constituye una posible evidencia científica suficiente para recomendar la medición de ambos como instrumento adecuado para la detección de pacientes con SCA.

Asimismo, durante los últimos años, la inflamación se ha identificado como un elemento primordial en el proceso de la arteriosclerosis; esto ha llevado a los cardiólogos a identificar los marcadores de inflamación como predictores de episodios en individuos sin antecedentes y de complicaciones tras un síndrome coronario agudo.

En resumen, a partir de un foco inflamatorio (placa inestable, lesión miocárdica, tejido adiposo) se liberan citocinas (Interleuquinas (IL 1 y 6) o factor de necrosis tumoral alfa [TNF- α] entre otros) que estimulan al hígado para producir reactantes de fase aguda (PCR, fibrinógeno, sustancia amiloide); una mayor inflamación provocará una mayor liberación de reactantes, lo que supuestamente será indicador de mayor riesgo. Por otra parte, estos reactantes se han relacionado con funciones específicas como favorecer la coagulación y la agregación por el fibrinógeno¹ o intensificar y ampliar la respuesta inflamatoria por la PCR.

A pesar de que la PCR-hs como marcador general de inflamación juega un papel fundamental, en nuestro estudio no hay diferencias significativas entre los pacientes con SCASEST y el grupo de pacientes sanos.

Actualmente, los avances en la comprensión de la fisiopatología y las consecuencias de los SCA generan la necesidad del empleo de una estrategia de

multibiomarcadores (27): La valoración conjunta de troponina, que indica el estado de necrosis, y BNP o NTproBNP, que orientan sobre la activación neurohumoral, todos ellos llevan información de los procesos en juego predominantes en la fisiopatología de este mapa en el espectro de los SCA y permitirían orientar el tratamiento hacia el eje de mayor preponderancia determinante en cada caso. Su asociación daría una información más completa respecto del riesgo isquémico y los eventos coronarios mayores. Un ejemplo de ello es el subestudio GUSTO-IV, donde el BNP o su precursor NT-proBNP asociado a marcadores de daño vascular (aclaramiento de creatinina), de necrosis miocárdica (troponina T o I) o de inflamación (PCR, CD-40L) incrementan el riesgo de mortalidad hasta 25 veces.

7. CONCLUSIONES

1. **PCR ultrasensible** como marcador de estado inflamatorio, no es de aplicación diagnóstica en el grupo de estudio.
2. **TnT hs** es un marcador útil de necrosis cardíaca en el grupo de pacientes de nuestro estudio.
3. **NT-proBNP** es un marcador que se postula como marcador funcional de la afección miocárdica secundaria a la necrosis de la necrosis, pudiendo ser útil también para evaluar el riesgo en dichos pacientes.
4. La conjunción de la NT pro-BNP y troponina ultrasensible mejorar la sensibilidad diagnóstica.

8 .BIBLIOGRAFIA

1. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, *et al.* ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1366–74.
2. Lefebvre CW, Hoekstra J. Approach to non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in the emergency department: risk stratification and treatment strategies. *Hosp Pract (Minneap.)* 2010 Apr; 38(2): 40-9.
3. Fox KAA, Cokkinos DV, Deckers J, *et al.* The ENACT study: a pan-European survey of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2000; 21: 1440-1449.
4. Decalf V, Sabbah L, Lafont A, Danchin N, Durand E. Gp IIb/IIIa receptor antagonists in acute coronary syndromes with no ST elevation. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2007; 100(12): 1006-12.
5. Sitia S, Tomasoni L, Atzeni F, Ambrosio G, Cordiano C, Catapano A, Tramontana S, Perticone F, Naccarato P, Camici P, Picano E. From endothelial dysfunction to atherosclerosis. *Autoimmun Rev.* 2010 Jul 30.
6. Behrendt D, Ganz P. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol.* 2002; 90:L40-8.
7. Weiss N, Keller C, Hoffmann U, Loscalzo J. Endothelial dysfunction and atherothrombosis in mild hyperhomocysteinemia. *Vasc Med.* 2002;7 :227-39.
8. Braunwald E. Unstable angina: an etiologic approach to management. *Circulation* 1998; 98: 2219-22.
9. Altman R, Scazzioia A. Papel de los antiinflamatorios en el tratamiento de los síndromes coronarios agudos. De la ateroinflamación a la aterotrombosis. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:9-15.
10. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease. The present and the future. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1-11.
11. Latini R, Masson S, Anand IS, Missov E, Carlson M, Vago T, Angelici L, Barlera S, Parrinello G, Maggioni AP, Tognoni G, Cohn JN, MD; for the Val-HeFT Investigators. Prognostic Value of Very Low Plasma Concentrations of Troponin T in Patients With Stable Chronic Heart Failure. *Circulation* 116: 1242-1249, 2007.
12. Omland J.A. Delemos, C. Christophi, M.M. Rice, K.A. Jablonski, M.S. Sabatine, B.J. Gersh, J.L. Rouleau, M.A. Pfeffer, E. Braunwald,. Very low cardiac troponin T concentrations and cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease: The PEACE trial T. *European Heart Journal* (2008)29 (Abstract Supplement), 202. ESC- Munich August 30th-Sep 4th Abstract 1644.
13. Melanson SEF, Morrow DA, Jarolim P. Earlier detection fo myocardial injury in a preliminary evaluation using a new troponin I assay with improved sensitivity. *Am J Clin Pathol.* 2007; 128:282-6.

14. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA*. 2001; 285: 2481-5.
15. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000; 342 :836-43.
16. Libby P, Ridker P, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002; 105: 1135-43.
17. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002; 420 (6917): 868-74.
18. Roberts WL, Moulton L, Law TC, Farrow G, Cooper-Anderson M, Savory J, et al. Evaluation of nine automated high sensitivity C-reactive protein methods: implication for clinical and epidemiological applications. *Clin Chem*. 2001; 47 (3): 418-25.
19. Levi M, van der Pollt, Buller HR. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation*. 2004; 109 (22): 2698-704.
20. Luc G, Bard JM, Juhan-Vague I, Ferrieres J, Evans A, Amouyel P, et al. C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen as predictors of coronary heart disease: the PRIME Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23 (7): 1255-61.
21. Sabatine MS, Morrow DA, De Lemos JA, Jarolim P, Braunwald E. Detection of acute changes in circulating troponin in the setting of transient stress test-induced myocardial ischaemia using an ultrasensitive assay: results from TIMI 35. *Eur Heart J*. 2009;30:162-9.
22. Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer k, Jarausch J, Jaffe AS, Katus AH. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem*. 2010;56:254-61.
23. Wilson SR, Sabatine MS, Braunwald E, Sloan S, Murphy SA, Morrow D. Detection of myocardial injury in patients with unstable angina using a novel nanoparticle cardiac troponin I assay: Observations from the PROTECT-TIMI 30 Trial. *Am Heart J*. 2009;158:386-91.
24. Jaffe AS, Ordonez-Llanos J. Troponinas ultrasensibles en el dolor torácico y los síndromes coronarios agudos. ¿Un paso hacia delante?. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(7):763-9.
25. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Gibson CM, Murphy SA, Rifai N, et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation* 2002; 105: 1760-3.
26. De Lemos J, Morrow D, Bentley JH, Omland T, et al. The prognostic value of B-type Natriuretic Peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 2001; 345: 1014-21.
27. Morrow D, Braunwald E. Future of biomarkers in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003; 108:250-2.