



MARCADORES CARDIACOS EN PROCESOS ISQUÉMICOS.

Enrique Rodríguez García.

Hospital Regional Universitario de Málaga.

María Monsalud Arrebola Ramírez.

Hospital Regional Universitario de Málaga.

1. Introducción

Las enfermedades vasculares contribuyen con una importante tasa de mortalidad tanto en nuestro país como en el resto de los países desarrollados. Dicha patología se divide en enfermedades cerebrovasculares y cardiopatía isquémica, siendo ésta última objeto de estudio en este tema. A su vez dentro de la misma se establecen distintas formas de presentación clínica, como la isquemia silente, la angina de pecho estable, la angina de pecho inestable, la muerte súbita, la insuficiencia cardiaca y el infarto de miocardio. Todas estas formas van a terminar desembocando si no se pone remedio para ello en muertes que van a venir producidas por una descompensación de la enfermedad aterosclerótica coronaria previamente establecida a lo largo del tiempo conociéndose comúnmente con el término de Síndrome Coronario Agudo (SCA).

Los métodos actuales de detección de dicha patología han evolucionado mucho en los últimos años tanto en el ámbito de diagnóstico por imagen como en el de marcadores biológicos. Debido al desarrollo de ensayos de alta sensibilidad en marcadores cardiacos se puede detectar en menor tiempo la presencia de necrosis o lesión miocárdica beneficiándose en gran medida al paciente por poder actuar terapéuticamente con más premura. A pesar de los avances de dichos marcadores, nos seguimos encontrando ante una serie de limitaciones en su diagnóstico, necesitando además un tiempo de evolución mínimo para poder detectar un resultado patológico.

2. Epidemiología

Se establece que durante el año 2012 en España la tasa de mortalidad por infarto agudo de miocardio varió desde 4 569 defunciones por cada 100 000 habitantes en el periodo de edad comprendido entre los 40 a 44 años y fue en aumento progresivo a medida que avanza la edad de la población, alcanzando los 38 878 defunciones por cada 100 000 habitantes entre los 60 a 64 años en ambos sexos.

Estos datos proporcionan información sobre la gran cantidad de muertes que se producen al año en nuestro país producidas por el SCA.

3. Etiología

La isquemia miocárdica se debe a una descompensación entre el flujo de sangre que recorre el árbol coronario y la demanda de oxígeno del músculo cardíaco. Inicialmente se produce una arteriosclerosis que irá evolucionando a lo largo de los años hasta que se produce una descompensación de la arteria coronaria epicárdica en un 90 % de los casos, originando un SCA y pudiendo llegar en última instancia a un infarto agudo de miocardio (IAM). La isquemia de dicha placa aterosclerótica provoca una disminución del calibre vascular y como consecuencia de ello disminuye el flujo sanguíneo reduciéndose así el aporte de oxígeno y aumentando la demanda de éste por el músculo cardíaco. Además hay que tener en cuenta la propia capacidad trombogénica de la placa de ateroma.

4. Clínica

La detección de la isquemia miocárdica puede identificarse generalmente a partir del historial del paciente y el electrocardiograma (ECG).

Es frecuente encontrar en este tipo de pacientes molestias torácicas, de las extremidades superiores, mandibulares, epigástricas, disnea o fatiga. Hay que señalar que a menudo este tipo de molestias son difusas, no localizadas ni posicionales, pudiéndose acompañar de náuseas, diaforesis o síncope. Las molestias asociadas al IAM duran más de 20 minutos y pueden ocurrir produciéndose síntomas atípicos como palpitaciones o una parada cardíaca o incluso sin ningún tipo de síntomas en algunos grupos de población (mujeres, ancianos, diabéticos, postoperatorios, pacientes críticos).

El otro punto clave es el ECG, pudiéndose dividir en dos grandes grupos a los pacientes con SCA, dependiendo de si se produce una elevación del espacio ST en cuyo caso se dirá que es un SCA con elevación del espacio ST (SCACEST) o si por el contrario no se produce dicha elevación en el ECG dando origen a un SCA sin elevación del espacio ST (SCASEST).

- a) SCACEST. Se produce por una oclusión coronaria aguda total y hay que instaurar un tratamiento fibrinolítico o una angioplastia primaria. La gran mayoría de estos pacientes sufrirán en última instancia un infarto agudo de miocardio con elevación del espacio ST. (IAMCEST)
- b) SCASEST. Se observará en el ECG:
 - Depresión persistente o transitoria del segmento ST o inversión ondas T
 - Ondas T planas
 - Ausencia de cambios en el ECG

En el momento de la aparición de los síntomas, el diagnóstico del SCA sin elevación del ST (SCASEST) se concretará según el resultado obtenido a partir de la determinación de marcadores cardiacos en IAM sin elevación del segmento ST (IAMSEST) o angina inestable (concentración de marcadores cardiacos por debajo del percentil 99 de la población de referencia- p99).

Es por este motivo por el cual los biomarcadores cardiacos son relevantes para poder diferenciar un SCASET de la angina inestable. En algunos pacientes será necesario excluir una cardiopatía isquémica como causa de los síntomas.

5. Evolución de los marcadores Cardiacos

Hasta hace poco más de una década, la medida de los marcadores de necrosis miocárdica se limitaba a la valoración de la actividad catalítica de la creatinquinasa total (CK) o la de su isoenzima más cardioespecífica, la creatinquinasa MB (CK-MB). Sin embargo, ninguno de estos dos marcadores clásicos satisface de manera adecuada la especificidad diagnóstica que las nuevas necesidades clínicas han ido requiriendo con el tiempo.

Desde principios de los años noventa, el panel de marcadores biológicos de necrosis miocárdica ha variado notablemente. En esas fechas se desarrollaron inmunoanálisis que permitían medir de forma rápida la concentración de CK-MB o mioglobina y, por tanto, eran aplicables al diagnóstico inmediato del SCA. En estas mismas fechas, también se evaluó la medida de las isoformas de las isoenzimas CK para el diagnóstico de la necrosis miocárdica (especialmente las de CK-MB), cuya aportación en términos de precocidad diagnóstica fue muy importante, aunque no así en cuanto a especificidad diagnóstica. De forma simultánea se empezaban a conocer los primeros métodos que permitían medir las isoformas cardíacas de las troponinas T e I. Actualmente se puede afirmar que la medida de las troponinas cardíacas constituye el pilar sobre el que se apoya el diagnóstico, la estratificación del riesgo y el tratamiento del SCA junto con otros marcadores.

Tan notable ha sido el papel de las troponinas cardíacas en la evaluación del SCA que en el año 2000, y de forma conjunta, la *European Society of Cardiology* (ESC) y la *American College of Cardiology Foundation* (ACCF), basándose en las guías que en 1999 había desarrollado la *National Academy of Clinical Biochemistry* norteamericana (NACB), redefinieron el infarto de miocardio, aprobándose en el 2007 la "Definición Universal de Infarto de Miocardio" por la ESC, el ACCF, la *American Heart Association* (AHA) y la *World Heart Federation* (WHF). Esta definición ha tenido buena acogida en la comunidad médica y ha sido adoptada por la OMS. No obstante, el desarrollo de troponinas aún más sensibles ha dado lugar a que el Tercer Grupo de Trabajo Global sobre infarto de miocardio (IM) revisara esta definición (2013), especialmente cuando la necrosis se da en pacientes clínicamente enfermos tras someterse a intervención coronaria percutánea (ICP) o cirugía cardíaca, es decir, infarto de miocardio asociado a procedimientos de revascularización. La definición universal de IM se recoge en la Tabla 1 donde puede observarse el importante papel que juegan las troponinas cardíacas.

Criterios que cumplen con el diagnóstico de IM:	
> p99	<p>Detección de un aumento o descenso de los valores de biomarcadores cardíacos (preferiblemente cTn) con al menos un valor por encima del p99 del LRS y con al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síntomas de isquemia • Nuevos o supuestamente nuevos cambios significativos del segmento ST-T o nuevo BRIHH • Aparición de ondas Q patológicas en el ECG • Pruebas por imagen de nueva pérdida de miocardio viable o nuevas anomalías regionales en el movimiento de la pared • Identificación de un trombo intracoronario en la angiografía o la autopsia
	<p>Muerte cardíaca con síntomas de isquemia miocárdica y supuestas nuevas alteraciones isquémicas en el ECG o nuevo BRIHH, pero que se produjo antes de determinar biomarcadores cardíacos o antes de que aumentasen los valores de éstos</p>
> 5 x p99 (basal N) ó Δ20 % cTn (basal elevada o descendiendo)	<p>Se define arbitrariamente el IM relacionado con ICP por la elevación de cTn (> 5 x p99 del LRS) en pacientes con valores basales normales (≤ p99 del LRS) o un aumento de los valores de cTn > 20 % si los valores basales son elevados y estables o descienden. Además se necesita:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síntomas de isquemia miocárdica • Nuevos cambios isquémicos del ECG • Hallazgos angiográficos coherentes con complicación del procedimiento • Demostración por imagen de nueva pérdida de miocardio viable o nuevas anomalías regionales en el movimiento de la pared
> p99	<p>La trombosis del stent asociada a IM si se detecta en la angiografía coronaria o la autopsia en el contexto de isquemia miocárdica y con un aumento o descenso de los títulos de biomarcadores cardíacos con al menos 1 valor > p99 del LRS</p>
> 10 x p99 (basal N)	<p>El IM relacionado con la CABG se define arbitrariamente por la elevación de títulos de biomarcadores cardíacos (> 10 x p99 del LRS) en pacientes con valores basales de cTn normales (≤ p99 del LRS). Además, se debe considerar diagnóstico de IM:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nuevas ondas Q patológicas o nuevo BRIHH • Nuevo injerto documentado angiográficamente o nueva oclusión de la arteria coronaria nativa • Pruebas por imagen de nueva pérdida de miocardio viable o nuevas anomalías regionales en el movimiento de la pared
	<p>Criterios de IM previo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ondas Q patológicas con o sin síntomas en ausencia de causas no isquémicas • Prueba por imagen de una región con pérdida de miocardio viable adelgazada e incapaz de contraerse, en ausencia de una causa no isquémica • Hallazgos patológicos de IM previo

Tabla 1 Tercera Definición Universal del Infarto de Miocardio

BRIHH: bloqueo de rama izquierda del haz de His; CABG: cirugía de revascularización aortocoronaria; cTn: troponinas cardíacas; IAM: infarto agudo de miocardio; ICP: intervención coronaria percutánea; IM: infarto de miocardio; LRS: límite superior de referencia; p99: percentil 99.

Modificado de Thygesen K. y cols. *Rev Esp Cardiol* 2013;66(2):132.e1-e15.

6. Marcadores Bioquímicos del SCA

Troponinas: Son unas proteínas globulares que se encuentran situadas en los filamentos de tropomiosina de las células contráctiles, distinguiéndose tres tipos fundamentales. La troponina T(TnT) se une a los filamentos de tropomiosina, la troponina C(TnC) que se une al calcio y la troponina I o inhibitoria (TnI) que previene la contracción muscular en ausencia de calcio; pero tan sólo la TnT y la TnI son cardioespecíficas y por tanto útiles como marcadores cardiacos de alta sensibilidad.

- Troponina T: Nos encontramos con 3 isoformas que son codificadas por genes distintos, existiendo una cardiaca, otra músculo-esquelética de contracción rápida y otra músculo-esquelética de contracción lenta. Hay un 60 % de homología entre los aminoácidos de la troponina T cardiaca(cTn-T) y la Tn-T musculo-esquelética. Este hecho hace que se busquen anticuerpos frente a la región específica de la cTn-T. Actualmente están disponibles ensayos de alta sensibilidad en los cuales se usan dos fragmentos antigénicos de anticuerpos de ratón dirigidos contra los epítomos de la región central de cTnT humana.
- Troponina I: Existen 3 isoformas una de las cuales es cardiaca (cTn-I) y las otras dos son músculo-esqueléticas. Por otra parte, la cTn-I posee dos residuos de serina que pueden fosforilarse, desfosforilarse y degradarse proteolíticamente con lo cual puede cambiar la configuración de su molécula y en última instancia su interacción con los anticuerpos. También hay que destacar que el 95 % forma un complejo binario con la TnC, con lo cual los anticuerpos utilizados deben reconocer este complejo binario en el cual influyen factores tales como la degradación proteolítica del complejo en sus partes terminales, liberación de troponina-I libre, etc., y lo ideal es que reconozcan además la pequeña porción de troponina-I cardiaca libre que puede ser oxidada y reducida. Esta multiplicidad de formas circulantes en el plasma contribuyen a incrementar la diferencia entre los valores de cTn-I obtenidos por diferentes métodos y dificulta a su vez la estandarización de estos inmunoensayos. Actualmente destacan los ensayos de alta sensibilidad de cTn-I que utilizan anticuerpos específicos frente a epítomos centrales de la molécula.

- **CK-MB masa**

Es el marcador de elección recomendado en el caso de que no se disponga de cTn. Tiene una cinética que hace su utilidad clínica sirva además para detectar el reinfarto ulterior ya que se eleva a las 4-6 horas del comienzo de los síntomas y desciende a las 24-36 horas. Es por este motivo por el que si se vuelve a reinfartar sufrirá de nuevo un aumento transcurrido dicho tiempo.

- **Mioglobina**

Es un marcador poco cardiosselectivo con lo cual es necesario usarlo junto con otros biomarcadores, aunque por la cinética que presenta se eleva muy pronto, a las 2-3 horas desde la aparición de los síntomas.

7. Aspectos Metrológicos sobre cTnT y cTnl: Ensayos de Alta sensibilidad (hs-cTn)

Los ensayos de alta sensibilidad tienen que cumplir dos requisitos fundamentales. El primero es que el Coeficiente de Variación (CV) el cual nos informa sobre la imprecisión de un método, a nivel del percentil 99 (p99) sea inferior al 10 %. La otra premisa es que al menos el 50 % de las muestras con valor de troponina inferior al p99 posean un valor por encima del límite de detección del ensayo (LoD).

En un ensayo de alta sensibilidad se consigue una imprecisión a nivel del p99 menor que a nivel del límite de cuantificación (LoQ) y por tanto el $CV_T < 10\%$. Por el contrario en la mayoría de los ensayos convencionales, nos encontramos que la imprecisión a nivel del p99 es mayor que a nivel del LoQ; no cumpliendo por tanto uno de los objetivos para ser considerado de alta sensibilidad.

Las últimas recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y de la Sociedad Española de Cardiología (SEC) sobre el diagnóstico inicial del SCASEST en el año 2011, son de usar la hs-cTn con un nivel de evidencia Clase I y nivel B, ya que va a disminuir el umbral del LoD y por tanto va a hacer que se pueda identificar la necrosis de manera mucho más precoz. También se recoge en dicha guía la recomendación de hacer una segunda medición de troponina cardiaca a las 3 horas de la llegada del paciente al servicio de Urgencias frente a las 6-12 horas que estaba establecido con los ensayos convencionales, siempre y cuando hayan pasado menos de 6 horas desde el inicio del dolor.

En los ensayos de alta sensibilidad, al aumentar la sensibilidad inevitablemente se produce una disminución de la especificidad, Como consecuencia es necesario discriminar en mayor medida entre una posible elevación crónica de una aguda para poder mantener la especificidad del IAM (Tabla 2). No obstante hay que tener en cuenta que un resultado negativo no descarta una Angina Inestable.

Hoy en día cada vez gana más importancia el valor de referencia del cambio entorno a la concentración basal, pero siguen existiendo discrepancias entre los diferentes autores sobre qué debe de considerarse un cambio relevante respecto a la concentración basal, sobre todo en aquellos valores cercanos al p99. Cuando nos encontremos ante tales situaciones, el valor del cambio debe de exceder la variación biológica natural y debe de definirse para cada test y para cada casa comercial (Tabla 3)

Los ensayos de alta sensibilidad, han dejado claro que si la sintomatología clínica tiene al menos 6 horas de evolución, el ECG es normal y los valores de troponina cardiaca son inferiores al LoD vamos a encontrarnos con un alto valor predictivo negativo (VPN: 92 %), y por ello no va a ser necesario repetir dicha determinación. También está bastante claro que valores altos de troponina ($\geq 3 \times p99$) van a tener un alto valor predictivo positivo (VPP: 75 %). No obstante se recomienda volver a hacer una segunda determinación pasadas 3 horas, y que se produz-

Disfunción renal crónica o aguda
Insuficiencia cardiaca congestiva grave, aguda y crónica
Crisis hipertensiva
Taquiarritmias o bradiarritmias
Embolia pulmonar , hipertensión pulmonar grave
Enfermedades inflamatorias, como miocarditis
Enfermedad neurológica aguda, incluidos accidentes cerebrovasculares, o hemorragia subaracnoidea
Dissección aórtica, valvulopatía aórtica o miocardiopatía hipertrófica
Contusión cardiaca, ablación, marcapasos, cardioversión o biopsia endomiocárdica
Hipotiroidismo
Síndrome de balonización apical (miocardiopatía de tako-tsubo)
Enfermedades infiltrativas como amiloidosis, hemocromatosis, sarcoidosis, esclerodermia
Toxicidad farmacológica, como por adriamicina, 5-fluorouracilo, herceptina, veneno de serpiente
Quemaduras, cuando afectan a más del 30 % de la superficie corporal
Rabdomiolisis
Pacientes críticos, especialmente con insuficiencia respiratoria o sepsis

Tabla 2 Posibles causas no agudas de síndrome coronario que pueden producir elevación de troponinas (Negrita: diagnóstico diferencial importante)

Tomado del Grupo de Trabajo para SCASEST de la ESC, Rev Esp Cardiol 2012; 65(2):173.e1-e55.

Compañía/Analizador	LoD ^a , ng/L	p99, ng/L (CV) ^b	Concentración con un 10 % CV, ng/L
hs-cTnI			
Abbott ARCHITECT ^c	1,2	16 (5,6 %)	3,0
Abbott ARCHITECT ^c	2-3	8,6 (10 %)	8,6
Nanosphere MTP ^c	0,2	2,8 (9,5 %)	0,5
Singulex Erenna ^c	0,09	10,1 (9,0 %)	0,88
Siemens Vista ^c	0,5	9 (5,0 %)	3
hs-cTnT			
Roche Elecsys ^d	5,0	14 (8 %)	13

Tabla 3 Características metroológicas de los principales ensayos de troponina cardiaca de alta sensibilidad.

^a LoD= límite de detección

^b Coeficiente de variación a nivel de la concentración correspondiente al p99

^c Bajo desarrollo, aún no disponible para uso comercial

^d Disponible para su uso, no aprobado por su uso en EEUU por la FDA

Modificado de Apple FS y col. Clin Chem 2012; 58(1):54-61

ca un cambio significativo en la concentración de troponina. Basándonos en la publicación de Keller T (2011) este cambio debe ser de al menos un 82 %. Sin embargo el problema se plantea ante las situaciones ante las que nos encontramos a un paciente con sintomatología clínica compatible con SCA, sin cambios en el ECG, y valores de hs-cTn cercanos al p99. En estos casos está recomendado una segunda determinación al cabo de 3 horas, y valorar si se ha producido un cambio significativo o no; debiéndose sobrepasar el cambio debido a la variabilidad biológica y además la imprecisión total del ensayo que recordemos que era del 10 %. Llegados a este punto algunos autores consideran que para que se produzca un cambio significativo en la situación del paciente y se consiga elevar el VPP entorno al 83-95% debe de producirse un incremento de al menos un 250 %.

8. Recomendaciones de las Guías Clínicas.

Las actuales guías clínicas recomiendan establecer en cada laboratorio clínico el punto de corte para la población de referencia (p99) tanto para la cTnT como para la cTnI así como para la CK-MB para los ensayos de alta sensibilidad en los cuales sí se va a cumplir que el CVT<10 %, o establecer el punto de corte a nivel del LoQ en el cual se cumpla que el CVT<10 % en el caso de que utilicemos un ensayo convencional. Se establece que las cTnT e cTnI son los biomarcadores de elección en el SCA debido a su alta sensibilidad y especificidad y que valores de cTn altos suponen valores por encima del p99. La alternativa de elección a las troponinas es la CK-MB masa. La mioglobina es poco cardiosselectiva con lo cual hay que usarla junto con otro biomarcador. (Figura 1)



Figura 1 Diferencias entre ensayos convencionales y de alta sensibilidad

9. Nuevos Biomarcadores

Se ha estudiado un gran número de nuevos biomarcadores para mejorar la evaluación del riesgo y también para la detección precoz del SCA. Hay que destacar que existen marcadores de inflamación como son las interleucinas (ILs), el factor de necrosis tumoral (TNFs), isoprostanos, etc. También existen marcadores de isquemia y de necrosis entre los que se encuentran la proteína de unión a ácidos grasos (hFABP), albúmina modificada por isquemia (IMA) y la copeptina como marcador de estrés isquémico. No obstante aún no se puede establecer ninguna recomendación al respecto. Por último dentro de los marcadores de remodelado encontramos al BNP/NT-proBNP y la adinopectina.

10. Conclusiones

La cTn es el marcador de elección para el diagnóstico del SCA. Los ensayos de alta sensibilidad han mejorado muchísimo el VPN de la prueba ahorrando tiempo al clínico a la hora de tomar una decisión, descartando si fuera necesario una segunda determinación en casos concretos. En los resultados de cTn cercanos al p99 habrá que valorar si hay cambios significativos en el diagnóstico del SCASEST para aumentar el VPP del mismo. Cada laboratorio debe indicar cuál es el p99 con el que trabaja para los ensayos de alta sensibilidad, o bien establecer el límite de cuantificación en el cual el CV<10 %. Valores superiores a estos puntos de corte nos indicará que existe necrosis miocárdica, pero no necesariamente debido a un proceso isquémico. Hay que tener muy en cuenta las elevaciones de cTn cardiaca en situaciones crónicas debidas a causas no isquémicas.

BIBLIOGRAFÍA

Aldous SJ. Cardiac biomarkers in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2013;164:282-284.

Apple FS, Collinson PO, IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Biomarkers. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem* 2012;58:54-61.

Apple FS, Jesse RL, Newby LK, y cols. National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for standardization of markers of cardiac damage laboratory medicine practice guidelines: Analytical Issues for biochemical markers of acute coronary syndromes. *Circulation* 2007;115:352-355.

Gassenmaier T, Buchner S, Birner Ch, y cols. High-sensitive troponin I in acute cardiac conditions: Implications of baseline and sequential measurements for diagnosis of myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2012;222:116-122.

Hamm CW, Bassand JP, Agewall S y cols (grupo de trabajo para el manejo del SCA en pacientes sin elevación persistente del segmento ST de la ESC). Guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del síndrome coronario agudo en pacientes sin elevación persistente del segmento ST. *Rev Esp Cardiol* 2012;65:173e1-e55.

Keller T, Zeller T, Ojeda F, y cols. Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction. *JAMA* 2011;306:2684-2693.

Santaló M, Guindo J, Ordoñez J. Marcadores biológicos de necrosis miocárdica. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:703-720.

Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, y cols (grupo de redactores en nombre del Grupo de Trabajo Conjunto de la ESC/ACCF/AHA/WHF para la Definición Universal del Infarto de Miocardio). *Rev Esp Cardiol* 2013;66:132e1-e15.

EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO COMITÉ DE EDUCACIÓN

M. Rodríguez (*presidente*), D. Balsells, R. Deulofeu, M. Gassó, J.A. Lillo, A. Merino, A. Moreno, MC. Villà

ISSN 1887-6463 – Diciembre 2014 (recibido para publicación Marzo 2014).