

Síndrome coronario agudo:

Marcadores de lesión miocárdica

Palabras clave: Enfermedad coronaria, síndrome coronario agudo, dolor torácico, troponina, péptidos natriuréticos, mioglobina, creatincinasa.

Key words: Coronary disease, acute coronary syndrome, chest pain, troponin, natriuretic peptides, myoglobin, creatine kinase.

Recibido: 25/01/2007.
Aceptado: 22/03/2007.

José Roberto Barba Evia*

* Jefe de la División de Auxiliares de Diagnóstico de la Unidad Médica de Alta Especialidad No. 25. Mérida Yucatán. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correspondencia:
José Roberto Barba Evia.
Calle 39 por 41 Núm. 439. Ex terrenos «El Fénix».
Col. Industrial. 97150.
Mérida Yucatán, México.

116

Resumen

Hoy en día, la enfermedad cardiovascular (ECV) representa uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial, por lo tanto es necesario contar con una serie de herramientas diagnósticas que permitan reconocer oportunamente la presencia de isquemia miocárdica para establecer tratamiento oportuno y con ello evitar un daño isquémico mayor y disminuir la morbi-mortalidad, lo que se traduce en ahorro de recursos económicos. Es importante, también, que estas herramientas diagnósticas permitan reconocer a todo individuo «sano» pero con factores de riesgo para desarrollar un síndrome coronario agudo (SCA). El presente artículo consiste en una revisión de los «biomarcadores» de lesión miocárdica frecuentemente utilizados, así como su poder predictor de enfermedad coronaria.

Introducción

La ECV representa la causa principal de muerte, así como del consumo de vastos recursos económicos, no sólo en nuestro país sino a nivel mundial; por lo tanto, la prevención primaria y secundaria de ECV son prioridades de los siste-

Abstract

Nowadays cardiovascular disease (CVD) represents one of the main problems with public health on a world-wide level, because of this it is necessary to count with a series of diagnosis that allow the opportune recognition of ischemic myocardic in order to establish opportune treatment and prevent a major ischemic damage as well as diminish morbid-mortality, which translates to economic resource savings. It is also important that these diagnostic tools allow to recognize each and every it is «healthy» individual but with risk factors that would develop into an acute coronary syndrome. The present article consists in a review of the «biomarkers» of myocardic leasures frequently used as a power predictor for coronary disease.

mas públicos de salud. Para tener una idea de la gravedad de esta patología, de acuerdo a datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), anualmente fallecen 15,000,000 de personas como consecuencia de cardiopatía isquémica. El curso de ECV comienza con la evolución de factores de riesgo, por ejemplo: diabetes mellitus,

síndrome metabólico (obesidad visceral, hipertensión arterial, disminución del colesterol HDL, hipertrigliceridemia e hiperglicemia), los cuales contribuyen al desarrollo de la aterosclerosis subclínica, la cual culmina con el desarrollo de ECV¹⁻⁷. El elevado número de enfermos que acuden al servicio de urgencias por presentar dolor torácico, obliga a disponer de una serie de pruebas complementarias específicas que ayuden a seleccionar aquellos pacientes que requieren ingreso hospitalario de aquellos que no, además de que permita clasificar aquellos pacientes con riesgo de desarrollar posteriormente un SCA. Esta necesidad de identificar el riesgo temprano para establecer una estrategia de tratamiento apropiado a cada paciente es de gran importancia, tanto en términos de significancia clínica (diagnóstico oportuno, tratamiento y pronóstico), como en la reducción de costos económicos (optimizar recursos en aquellos pacientes de bajo riesgo), por lo que ya existen diversas opciones para los pacientes con SCA.⁸⁻¹⁰

Cinco etapas principales ocurren en SCA: 1) ruptura de la placa con trombosis aguda, 2) obstrucción mecánica progresiva, 3) inflamación, 4) angina inestable secundaria y 5) obstrucción dinámica (vasoconstricción coronaria).¹¹ El término SCA representa el grado severo de la enfermedad coronaria y se refiere al proceso isquémico que involucra al miocardio. Estos procesos se dividen según sus manifestaciones clínicas en aquéllos con supradesnivel del ST, que comprenden el infarto agudo del miocardio (IAM) transmural o tipo Q, y aquéllos sin supradesnivel del ST que involucran a la angina inestable y al IAM no transmural o no Q.^{12,13} Los pacientes que cursan SCA sin elevación del segmento ST constituyen población de alto riesgo con un índice de mortalidad en el primer año después del evento inicial de 7 a 8%. Este desorden es evaluado principalmente por los síntomas; de acuerdo a la OMS, los tres criterios fundamentales para el diagnóstico del IAM y que permiten valorar el estado del miocardio son:¹⁴⁻¹⁶

- a) Historia clínica.
- b) Electrocardiograma (ECG).
- c) Uso de biomarcadores séricos (determinación de enzimas séricas).

En los pacientes con cuadro clínico y trastornos electrocardiográficos característicos de IAM se debe iniciar terapia de reperfusión, aun antes de confirmar el diagnóstico mediante la determinación de biomarcadores cardiacos. Sin embargo, no todos los pacientes con dolor precordial sugestivo de IAM muestran cambios en el ECG que orienten al diagnóstico, y en ellos, la confirmación de que existe lesión y necrosis celular miocárdica depende fundamentalmente del resultado de las pruebas bioquímicas. De los 5,000,000 de pacientes con dolor torácico que se presentan cada año en los servicios de emergencias en los hospitales de los Estados Unidos, el ECG diagnostica a 5% de los pacientes con IAM, 10% de los pacientes con SCA, y aproximadamente 20 a 40% cuyo padecimiento finalmente se clasifica como IAM con base en el aumento progresivo característico de la actividad de las enzimas cardiacas en la sangre, el ECG no es útil para el diagnóstico en el momento de la admisión. El ECG arroja aproximadamente 75% de la exactitud en el diagnóstico del IAM; por lo tanto, su sensibilidad y especificidad es solamente de 70 a 80% en pequeños infartos de onda Q y onda no Q. La sensibilidad de la elevación del segmento ST para la detección de IAM es de 35 a 50%, y en alrededor de 20% de los casos el ECG es indeterminado y, por lo general, no es muy útil en la detección de microinfartos como los que se pueden manifestar en pacientes con angina de pecho inestable.¹⁷ Por lo tanto, con vistas a potenciar la eficiencia del ECG, es importante contar con herramientas diagnósticas adicionales que sean rápidas y capaces de detectar necrosis miocárdica con alta especificidad y sensibilidad durante las primeras horas de evolución del cuadro isquémico, con la finalidad de decidir oportunamente la conducta terapéuti-

ca más adecuada, así como la de estratificar el riesgo futuro en cada paciente.¹⁸⁻²¹

Sobre estos biomarcadores hablaremos en el presente artículo.

Características de un biomarcador

El término biomarcador (marcador biológico) fue definido en 1989 como «aquel parámetro biológico medible y cuantificable que sirve como índice de salud y fisiológicamente relacionado con la evaluación, riesgo y diagnóstico de enfermedad». En 2001, se estandariza la definición como «una característica que es objetivamente medible y evaluada como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patológicos, o de respuesta farmacológica a la intervención terapéutica».¹

Un biomarcador puede ser medido a partir de:

- 1) Biomuestra (como es sangre, orina o tejido).
- 2) Un registro obtenido de una persona (presión sanguínea, electrocardiograma o Holter).
- 3) Una imagen (ecocardiograma).¹

Un biomarcador puede ser útil como:

- 1) Indicador de enfermedad (marcador de riesgo o factor de riesgo).
- 2) Estadificar la enfermedad (preclínico o clínico).
- 3) Pronóstico de enfermedad (progresión).

De acuerdo a esto, los biomarcadores pueden clasificarse como:

- a) Antecedente (identificando los riesgos de desarrollo de enfermedad).
- b) Escrutinio (para enfermedad subclínica).
- c) Diagnóstico (reconociendo abiertamente la enfermedad).
- d) Etapa (categoriza la severidad de la enfermedad).
- e) Pronóstico (predice el curso futuro de la enfermedad, incluyendo recurrencia y respuesta

al tratamiento, monitorizando la eficacia terapéutica).¹

Características de un biomarcador de lesión miocárdica

Los factores de riesgo cardiovascular incluidos en el algoritmo de evaluación en la población general, incluyen: dislipidemia, tabaquismo, hipertensión y diabetes mellitus; sin embargo, éstos no explican completamente el riesgo cardiovascular. Esto es de sustancial interés para el uso de nuevos biomarcadores que realcen o se relacionen estrechamente con el grado de daño miocárdico, ya que la extensión de la necrosis miocárdica es un importante determinante de riesgo de muerte, permitiendo proporcionar tratamiento para minimizar futuras necrosis o bien que permita identificar personas que presentan riesgo para el desarrollo de ECV, así como en los ya clasificados para establecer medidas preventivas. Muchos biomarcadores individuales han sido relacionados con riesgo cardiovascular en personas ambulatorias, incluyendo niveles de proteína C reactiva, péptido natriurético tipo B, fibrinógeno, dímero D, mieloperoxidasa y homocisteína. Las mediciones simultáneas de muchos de estos biomarcadores pueden enfatizar el grado de riesgo en pacientes «aparentemente» sanos.²²⁻²⁴ Algunos biomarcadores cardiacos no requieren de muerte celular miocárdica para ser liberados y son denominados marcadores de riesgo de isquemia miocárdica. Estos incluyen biomarcadores de inflamación y activación plaquetaria como es la proteína C reactiva, la cual ha sido relacionada por mucho tiempo en el pronóstico de un selecto grupo de pacientes, pero es de poca utilidad en pacientes sintomáticos. Biomarcadores cardiacos de activación plaquetaria como la P-selectina y otras integriñas son teóricamente atractivas porque pueden

detectar activación plaquetaria previamente a la lesión miocárdica.²⁰

Un marcador ideal de lesión miocárdica debe tener las siguientes características: 1) encontrarse en altas concentraciones en el miocardio (cardioespecificidad), 2) no encontrarse en otros tejidos, 3) ser liberado rápida y completamente después de una lesión, 4) ser liberado en proporción directa a la extensión de la lesión, 5) persistir en el plasma durante varias horas (mayor de 7 días) para proporcionar un diagnóstico preciso, con un periodo de «ventana» no tan largo (de 2 a 6 horas) que permita identificar ampliamente lesión recurrente, 6) bajo costo y 7) poseer alta sensibilidad (detecta la enfermedad cuando verdaderamente está presente, es decir, identifica los verdaderos positivos), especificidad (reconocer la ausencia de la enfermedad cuando verdaderamente está ausente, es decir, identifica a los verdaderos negativos) y valor predictivo.^{1,17,25}

Los factores que determinan estas características son la sensibilidad y la especificidad para cada marcador, su tamaño, localización celular, solubilidad, radio de liberación, tiempo de presencia en plasma, especificidad miocárdica, especificidad para lesión irreversible y detectabilidad.²⁵

La liberación de proteínas miocárdicas en la isquemia y la necrosis cardiaca se produce de la siguiente manera: existe pérdida de la integridad de la membrana y las macromoléculas difunden primero hacia el intersticio y luego hacia el torrente intravascular y/o linfático. El modo y tiempo de aparición de las proteínas miocárdicas en la sangre depende de la circulación, de la localización intracelular, del peso molecular, de si está libre o en forma de complejos en el flujo local linfático o sanguíneo, y del índice de depuración en sangre.¹⁷ En la década de los 50 se reportan las primeras investigaciones sobre las proteínas relacionadas con la necrosis de los miocitos cardiacos que pueden ser detectadas en suero y ayudar en el diagnóstico de IAM.¹¹ En 1954 Karmen y

cols. reportaron incremento en la actividad de la transaminasa glutámica oxalacética (hoy denominada SGOT o AST) en el suero de pacientes con IAM. Esto marcó el inicio del desarrollo de pruebas diagnósticas. Debido a su mayor especificidad miocárdica, las mediciones de deshidrogenasa láctica (LDH) y sus isoenzimas reemplazaron la AST para la confirmación de lesión miocárdica.²⁵ Sin embargo, la rápida aparición en suero de la creatina-quinasa (CK) después de un IAM y de su fracción MB (CKMB) rápidamente estableció a ésta, como la enzima principalmente utilizada para el diagnóstico de esta enfermedad. No obstante, esta proteína pierde su valor diagnóstico debido a que puede elevarse en algunos pacientes después de trauma esquelético o que han realizado ejercicio intenso. Existen además limitaciones en cuanto al tiempo de «ventana» diagnóstica que es de 2 ó 3 días, por lo que pierde valor para el diagnóstico tardío del IAM.^{14,25}

Ante este panorama, en la actualidad se le presta atención a las proteínas estructurales y contráctiles del corazón (macromoléculas cardioespecíficas de altas concentraciones intracelulares y liberadas por el miocardio necrótico) para el diagnóstico del IAM. Las troponinas cardiacas T e I, por citar un ejemplo, son más cardioespecíficas que la CKMB, y tienen un periodo de «ventana» diagnóstico más largo (7 a 10 días). Por otra parte, estas macromoléculas permiten valorar el pronóstico en pacientes con angina inestable, monitorear el daño miocárdico (ayuda a calcular el tamaño del infarto), la presencia de isquemia miocárdica en pacientes politraumatizados y evaluar la terapia de reperfusión coronaria; esto se logra por su elevada sensibilidad y especificidad.¹⁴

Proteína C reactiva (PCR)

La mitad de los IAM ocurren en pacientes en quienes los niveles plasmáticos de lípidos son normales. En un esfuerzo por identificar mejor a aquellos pacientes con alto riesgo de ECV, muchos

120

marcadores de «riesgo» han sido propuestos para descartar dicha patología, éstos incluyen homocisteína, niveles de fibrinógeno, capacidad fibrinolítica, niveles de apolipoproteína A-I, apolipoproteína B-100 y lipoproteína. Con el reconocimiento de la aterosclerosis como un proceso inflamatorio, muchos marcadores de inflamación han sido evaluados como potenciales herramientas predictoras de riesgo de eventos coronarios. Entre los marcadores de inflamación sistémica producidos en el hígado se encuentran: PCR de alta sensibilidad, proteína A amiloide, citoquinas como la interleucina-6, y moléculas de adhesión como la intercelular soluble tipo I (sICAM-1). Sin embargo, el valor clínico y pronóstico de muchos de estos marcadores es incierto debido a su limitación por una inadecuada estandarización de las condiciones del ensayo, inconsistencia de datos prospectivos o falta de evidencia como predictores de riesgo. PCR es un marcador sensible de inflamación sistémica descubierta en 1930 y se le denominó así por la reacción que presenta con el polisacárido C pneumocócico en el plasma de pacientes durante la fase aguda de neumonía pneumocócica. Estudios prospectivos realizados en varones aparentemente sanos, particularmente con niveles de lípidos bajos y/o con factores de riesgo coronario alto o bajo, indican que los niveles elevados de PCR de alta sensibilidad proporcionan un valor pronóstico a corto y largo plazo de: presentación del primer IAM, morbi-mortalidad debido al daño de la célula miocárdica asociada a enfermedad coronaria, muerte súbita por causas cardiacas, enfermedad arterial periférica o de la activación del sistema hemostático. Sin embargo, los mecanismos precisos de asociación entre niveles de PCR y estos eventos adversos no han sido descritos completamente. Teóricamente, el descenso de los niveles de lipoproteínas aterogénicas puede reducir la inflamación sistémica, y por tanto reduce los niveles de PCR. Utilizando una serie de ensayos con alta sensibilidad, los niveles de PCR < 1, de 1 a 3, y > 3 mg/L

corresponden a grupos de riesgo bajo, moderado y alto para futuros eventos cardiovasculares. La PCR está compuesta de cinco subunidades de 23 kDa, que deriva de la pentraxina y que juega un papel importante en la respuesta inmune innata; posee una vida media plasmática larga (18-20 horas), siendo sus niveles estables por periodos largos de tiempo; no se afectan por la ingesta de alimentos ni existe diferencia si se determina en plasma fresco o plasma fresco congelado; no requiere procedimientos especiales de conservación y no presenta variaciones circadianas.²⁶⁻³⁷

Creatinfosfocinasa (CK)

Aunque no son específicos del miocardio, durante varias décadas los marcadores bioquímicos empleados para la confirmación del daño miocárdico han sido la CK y su fracción MB. Éstos, aunque son útiles, no permiten identificar adecuadamente a los pacientes con necrosis miocárdica mínima, tienen escasa especificidad en ciertos pacientes (como ejemplo, en aquéllos con daño muscular concomitante, enfermedad tiroidea y/o renal, 5% de los pacientes presentan elevación de la fracción MB como consecuencia de miopatía esquelética) y poseen un limitado poder pronóstico.^{8,38,39}

CK es una enzima que participa en la transferencia de energía de la mitocondrial al citosol. Está compuesta de tres isoenzimas diferentes de 39,000 a 42,000 Daltons, las cuales están conformadas por dos subunidades M (músculo: peso molecular 43 kD) y B (cerebro: peso molecular 44.5 kD); ambas subunidades son codificadas por genes diferentes; éstas catalizan y fosforilan de forma irreversible la creatina, esto es, la CK cataliza la transferencia del fosfato de alta energía del adenosintrifosfato (ATP) a creatina, produciendo creatina-fosfato. Las tres isoenzimas de la CK son: a) CKBB o CK-1 (CK constituida por dos subunidades B), b) CKMB o CK-2 (CK constituida por una subunidad M y una subunidad B) y c) CKMM o CK-

3 (CK constituida de dos subunidades M). CKBB se encuentra mayormente en cerebro, próstata, intestino, pulmón, vejiga urinaria, útero, placenta y tiroides. CKMM y CKMB están presentes en ambos tipos de músculo (esquelético y liso). CKMB representa de 25-46% de la actividad CK total en el miocardio y se encuentra en una pequeña proporción en el músculo esquelético.¹⁵ Después de lesión miocárdica, la concentración de CKMB miocárdica se incrementa; niveles elevados también han sido observados en humanos con hipertensión, enfermedad del músculo esquelético, insuficiencia renal crónica, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad de arteria coronaria y uso de cocaína en ausencia de IAM.^{17,20,25}

CK es inactivada por proteólisis en la linfa, no se excreta por orina y su nivel no está influenciado por cambios en los flujos sanguíneos renal o hepático. Pacientes con hipotiroidismo retardan la desaparición de la enzima en suero, mientras que la administración exógena de hormonas tiroideas la incrementan.²⁵

Algunos estudios reportan dos variantes atípicas de macromoléculas de CK (MCK) con una considerable masa molecular (> 200 kDa):¹⁵

A) MCK tipo I (MCK-I) se forma generalmente como resultado de la formación de complejos inmunes entre la isoenzima CKBB y la cadena ligera de la inmunoglobulina G monoclonal. Esta reacción está basada en una interacción antígeno-anticuerpo, y no se relaciona con anomalías de CKBB. Una interacción similar puede ocurrir entre CKMM e inmunoglobulina A. No se ha encontrado una etiología específica para la existencia de MCK-I, pero comúnmente se le ha encontrado tanto en sujetos sanos como en pacientes con enfermedad autoinmune (particularmente colitis ulcerativa), enfermedades cardiovasculares y/o gastrointestinales. MCK-I ha sido reportada con una incidencia de 0.53-0.61% en grupos seleccionados al azar, 0.23% en donadores de sangre y por arriba de 6% en pacientes hospitalizados.¹⁵

B) MCK tipo II (MCK-II) también es conocida como CK mitocondrial o CK catódica, debido a que tiene una elevada actividad energética y enzimocinética. Se ha sugerido que la MCK-II está asociada con estados terminales de enfermedades malignas y falla hepática (principalmente cirrosis). Su incidencia es de 0.5-2.6 y 0.4-1.2% en pacientes hospitalizados y población al azar respectivamente.¹⁵

Existen estudios que enfatizan la interferencia de la MCK-I con las mediciones de CKMB utilizando métodos de inmunoinhibición, estos estudios indican que MCK-I, MCK-II y CKBB son causa de falsos incrementos de CKMB y un índice relativo falso de CKMB:CK.¹⁵

Como se ha mencionado, la medición de CK-MB es la prueba que con frecuencia se utiliza para el diagnóstico de IAM. Sus niveles plasmáticos incrementan entre 6-10 horas después de establecido el infarto, proporcionando una sensibilidad cercana a 90% (en ausencia de trombólisis) y sensibilidad de 36-48% cuando se determina en un periodo de tiempo más corto, alcanzando «pico» máximo a las 12-24 h, y retornando a la normalidad entre 36-72 h. Debido a su cinética, se recomiendan las mediciones de CK-MB cada 12 horas como una práctica adecuada. Obteniendo mediciones en un lapso de tiempo más frecuente, se incrementa la sensibilidad diagnóstica de esta enzima. Los niveles pico de CK-MB desaparecen de manera más rápida que la CK total.²⁵ Para hacer diagnóstico específico se utiliza el índice que resulta de dividir la CK total/CKMB, tomando como nivel diagnóstico un valor > 3.0 veces. Sin embargo, el valor aislado de estas enzimas resulta poco útil y es práctica común realizar una curva enzimática de 24 horas a fin de corroborar el diagnóstico de IAM.^{2,20}

Deshidrogenasa láctica (DHL): Tetrámero con un peso molecular de 135,000 D aproximadamente, el cual está compuesto por las subunidades «M» (músculo, peso molecular 34,000 D) y «H» (cora-

zón, peso molecular de 34,000 D). Las dos subunidades están codificadas por diferentes genes codificando 5 distintas isoenzimas que proporcionan a la DHL un elemento tisular específico:²⁵

- a) DL-1 contiene 4 subunidades H.
- b) DL-2 con tres subunidades H y una subunidad M.
- c) DL-3 con dos subunidades H y dos M.
- d) DL-4 con una subunidad H y tres subunidades M.
- e) DL-5, con cuatro subunidades M.

DHL es responsable de la interconversión de piruvato y lactato como el paso final en la glicólisis. DL-1 es la forma predominante en el corazón pero también se encuentra en eritrocitos, cerebro, páncreas, riñón y estómago. DL-2 también es abundante en el corazón; DL-3, DL-4 y DL-5 se encuentran en pequeñas cantidades, sin embargo DL-5 es la isoenzima predominante en el músculo esquelético. La remoción de la DHL es vía sistema reticuloendotelial.²⁵

122

Troponinas cardiacas

Las troponinas son proteínas estructurales que intervienen en el acoplamiento actina-miosina del filamento fino del miocito, regulando la fuerza y la velocidad de la contracción muscular. Recientemente, estas proteínas contráctiles cardiacas han demostrado ser buenas predictoras de efectos adversos a corto y largo plazo en pacientes con SCA, en casos de IAM, angina inestable, dolor torácico agudo, miocarditis, trauma cardiaco y complicaciones cardiacas perioperatorias, así como en pacientes con enfermedad renal terminal, ya que en éstos existe una incidencia de ECV (siendo el IAM la causa de muerte en 20 a 30% de los casos). El complejo troponina lo forman tres moléculas denominadas: T, I y C, las cuales se encuentran tanto en el músculo esquelético como en el cardiaco.^{2,8,17,39-45}

La troponina T (TnT) tiene un peso molecular de 37kD y su función es fijar el complejo de tro-

ponina a la tropomiosina. Ésta se encuentra presente en dos fracciones celulares: una soluble libre en el citoplasma y otra unida al sistema fibrilar. Existen tres isoformas de TnT que difieren entre sí en 6 a 11 residuos de aminoácidos que son altamente polares.¹⁷

La troponina C (TnC) tiene un peso molecular de 17 KD y une 2 moles de calcio por cada mol de proteína. Es responsable de la regulación del proceso de activación de los filamentos delgados durante la contracción del músculo cardiaco y esquelético. Existen dos isoformas que son codificadas por genes diferentes de copia única. No es posible desarrollar un procedimiento de detección de TnC que sea cardioespecífica, debido a que hay reactividad cruzada con la TnC del músculo esquelético, motivo por el cual esta troponina no se utiliza como marcador cardiaco.^{14,17,44,45}

La troponina I (TnI) tiene un peso molecular de 24 kD y ejerce un efecto inhibitorio en la actividad ATPasa, estimulada por magnesio de la actinmiosina. No se expresa en el músculo esquelético durante el desarrollo fetal, después de trauma al músculo esquelético o durante la regeneración del músculo esquelético.²⁰ Existen tres isoformas de la troponina I específica de tejido en humanos: a) de músculo cardiaco, b) de músculo esquelético rápido y c) de músculo esquelético lento. La isoforma cardiaca contiene 32 aminoácidos adicionales en el extremo aminoterminal, los cuales le confieren especificidad cardiaca. Esta región aminoterminal contiene dos residuos de serina (Ser23 y Ser24) cuya fosforilación por la proteína-quinasa dependiente del 3'-5' AMPc forma parte del proceso de contracción muscular estimulado por agonistas β -adrenérgicos del corazón. Las troponinas cardiacas tienen una pequeña fracción disuelta en el citoplasma de los cardiomiocitos (8% de TnT en humanos).^{14,17,44-46}

La TnI y la TnC se asocian fuertemente y la fortaleza de esta interacción depende de la saturación de los sitios de unión de calcio de la TnC.

Se han identificado múltiples sitios de unión entre ambas troponinas. Supuestamente, la TnI se enrolla alrededor de la hélice central de TnC en presencia de calcio. La TnT facilita la fijación de TnC y TnI en los filamentos de actina-tropomiosina. La interacción de la TnT con la TnI no es tan fuerte como la del complejo TnI-TnC. Debido a que genes diferentes codifican las formas miocárdica y esquelética de las troponinas T e I, existen secuencias de aminoácidos propias que se fijan a anticuerpos monoclonales específicos sin presentar reactividad cruzada entre unas y otras formas. Diversos estudios en pacientes con SCA han demostrado que las TnT y TnI son buenas predictoras de acontecimientos adversos a corto y largo plazo y poseen una elevada sensibilidad y especificidad para la detección de daño miocárdico.^{45,47} Su particular liberación hace de ellas una herramienta útil para la valoración de episodios sugerentes de cardiopatía isquémica, tanto agudos como cuando ya han transcurrido varios días desde su inicio. Esto se debe a su cinética doble, con una liberación rápida (3-4 horas), con un pico máximo a las 14-18 horas y una liberación más sostenida (concentraciones elevadas hasta 5-9 días, con un máximo de 14 días). Existen trabajos que recomiendan la realización de la prueba entre 4 a 6 horas de iniciado el dolor torácico, con la finalidad de evitar los resultados falsos negativos,^{8,20} esto en base a estudios realizados sobre sensibilidad y especificidad; así a la troponina T se le ha proporcionado una sensibilidad de 100%, cuando ésta se determina entre 4-6 horas de establecido el IAM, mientras que para la troponina I se le ha conferido una sensibilidad de 100% a las 6 horas de ocurrido el IAM.⁴⁵

En 1987 Cummins y cols. desarrollaron por primera vez un radioinmunoanálisis (RIA) para la medición de TnI en suero humano, el cual requería dos días de trabajo para su realización y la concentración mínima detectable era de 10 ng/mL. Estos factores hacían poco práctico su uso. En la actualidad se encuentran disponibles

en el mercado varios análisis inmunoenzimáticos (EIA) cuantitativos en fase sólida, basados en anticuerpos dirigidos contra las subunidades T e I.^{2,17} Otras técnicas de laboratorio utilizadas para la determinación de TnI incluye: quimioluminiscencia y fluoroinmunoensayo.⁴⁸

Recientemente se encontró que los niveles de troponina T se elevan en pacientes con insuficiencia renal en estado terminal (interfiriendo con el valor pronóstico debido a la disminución en su depuración plasmática), rabdomiólisis, falla cardíaca de origen isquémico no miocárdico, así como en pacientes con sepsis y choque séptico, por lo que su especificidad disminuye con respecto a la troponina I.^{2,14,40,49} Sin embargo, el incremento de las troponinas cardíacas en este tipo de pacientes se correlaciona con incremento en el riesgo de enfermedad de arterias coronarias.⁵⁰ Cuando las troponinas son utilizadas para diagnóstico de infarto, las guías americana y europea recomiendan repetir la prueba 12 horas después de iniciados los síntomas.¹⁰ Dentro de las ventajas que ofrece la determinación de TnT se encuentra su rapidez, así como requerir una cantidad mínima de muestra (0.2 µg de troponina/cm de sangre). La prueba se basa en la utilización de anticuerpos monoclonales contra TnT humana llamados MAB1 y MAB2. El primero está conjugado con biotina, y el segundo está marcado con oro para una lectura de control visual.¹⁸ La capacidad de la TnT para identificar pacientes que realmente tienen IAM (especificidad), es significativa desde la segunda hora de iniciados los síntomas. Su capacidad para detectar la mayor parte de los IAM (sensibilidad) es confiable a partir de la sexta hora de evolución, aun en ausencia de signos clínicos y electrocardiográficos característicos del IAM, y puede descartarlo si resulta negativa a partir de la quinta hora. La TnT tiene la ventaja de poder aplicar e interpretar en forma inmediata.¹⁸

Los niveles de referencia aceptados como indicativos de IAM para la TnT es por debajo de

0.1 a 0.2 $\mu\text{g/L}$ y de 1.5 a 3.1 $\mu\text{g/L}$ para la Tnl.⁴⁵

Dentro de la utilidad clínica conferida a las Tnc se encuentran:

- A) Confirmación y exclusión de infarto: la determinación de éstas, permite discriminar el IAM del trauma muscular esquelético generalizado. Los niveles alterados de las Tnc permanecen durante una semana.¹⁷
- B) Valoración del riesgo en pacientes con angina de pecho inestable y diagnóstico de microinfartos.¹⁷
- C) Monitoreo de la evolución de la terapia trombolítica: se debe recordar que la liberación de la Tnl es bifásica. El pico temprano contiene la forma citosólica de la Tnl y es afectado por el lavado después de la reperfusión. El pico tardío contiene la forma que se encontraba unida al aparato contráctil y no es afectada por la reperfusión.¹⁷
- D) Diagnóstico del daño miocárdico perioperatorio: representa la mayor causa de morbi-mortalidad en los pacientes quirúrgicos. Está asociado con 30-50% de mortalidad en pacientes quirúrgicos que no padecen enfermedades cardíacas.¹⁷

reservorio de oxígeno en el músculo. Debido a que la mioglobina «escapa» rápidamente hacia la célula miocárdica demandante, ésta puede ser detectada 2 horas después de ocurrido el infarto, con nivel sérico «pico» entre 3 a 15 horas. Su sensibilidad al momento de la presentación del evento es de 49% y su especificidad de 91%. Sin embargo, este marcador presenta ciertas desventajas:

- a) Debido a que tanto el músculo cardíaco y esquelético contienen mioglobina, muchos factores no cardíacos, tales como: desórdenes neuromusculares o de músculo esquelético, ejercicio extremo, falla renal, inyecciones intramusculares, así como cirugía de revascularización cardíaca, pueden elevar esta proteína.^{17,20,45}
- b) Factores adicionales como son raza, sexo y edad (aumentan con la edad) también pueden afectar los niveles normales de mioglobina.
- c) Existe controversia sobre el nivel de referencia que varía de 50 a 120 $\mu\text{g/mL}$ de mioglobina como indicador de IAM.

Un estudio realizado en 309 pacientes ingresados por dolor precordial para determinar la sensibilidad de la mioglobina demostró que ésta mejora de acuerdo a las horas de evolución de iniciado el dolor torácico, 49% en el momento de la presentación del evento. A las 3 horas la sensibilidad fue de 89%, a las 4 horas de 93% y a las 5 horas llegó a 96% (tomando como valor de corte 90 $\mu\text{g/mL}$). La especificidad de la mioglobina en el diagnóstico de IAM puede incrementarse mediante el monitoreo con un marcador adicional como la anhidrasa carbónica III.^{2,20,45}

Mioglobina

La mioglobina es el primer marcador que se eleva después del daño celular miocárdico.⁴⁸ La descripción de que la mioglobina se eleva durante los episodios de cardiopatía isquémica se realizó desde la década de los 70.² Es una proteína compuesta por una cadena polipeptídica y un grupo prostético Heme presente en todas las fibras del músculo estriado, y cerca de 2% se encuentra en tejido de masa cardíaca y esquelética, pero está ausente en el músculo liso. Debido a que se trata de una molécula de poco peso molecular (17,800 D), es liberada rápidamente del tejido muscular cuando éste lo demanda.^{17,20,45} La función principal de la mioglobina es transportar oxígeno de la membrana celular a la mitocondria y tiene una función de

Péptido natriurético

Los antecedentes que conectan el descubrimiento de los péptidos natriuréticos con su papel en la clínica se remontan a mediados de la década de los 50, cuando se tuvo la certeza de que el corazón funcionaba como un órgano endocrino y se

detectaron gránulos secretorios en la aurícula de animales de experimentación mediante el examen de las mismas por microscopía electrónica. En 1981, de Bold y cols. observaron que la administración de homogenizado de aurícula a ratas provocaba un aumento del volumen urinario, natriuresis, así como disminución de la presión sanguínea.^{51,52} Este «factor natriurético atrial» fue la primera demostración de la función endocrina del corazón. Los péptidos natriuréticos juegan un papel importante en la homeostasis y enfermedad cardiovascular. La familia de los péptidos natriuréticos de los mamíferos comprende: péptido natriurético atrial (PAN), péptido natriurético cerebral (PNC), péptido natriurético tipo C (CNP), péptido natriurético dendroaspis (DNP) y urodilatina (*figura 1*).⁵²⁻⁵⁴ Pertenecen a la familia de hormonas peptídicas, dada su estructura similar (*figura 1*). Todos poseen 17 aminoácidos centrales cubiertos por uniones disulfuro entre dos residuos de cisteína. El primer péptido natriurético en ser descubierto (1984 por Kangawa y Matsuo en Japón) fue el péptido natriurético atrial

(ANP), el cual es excretado tanto por los miocitos auriculares como los ventriculares, siendo el principal sitio de producción el ventrículo izquierdo, cuya acción al igual que el BNP es la de responder a la hipovolemia y actúa en un manejo endocrino para regular la presión y homeostasis corporal de líquidos (sus principales acciones son la natriuresis, vasorrelajación, hipotensión, la inhibición del eje renina-angiotensina-aldosterona, de la secreción de endotelinas e inhibición de la actividad del nervio simpático).^{51-53,55-57}

ANP es una prohormona almacenada en la aurícula, la cual es liberada en forma activa: ANP C-terminal, y en forma inactiva: ANP N-terminal (NT-ANP), la cual es menos rápida de clarificar en la circulación y más estable que el ANP.⁵⁶

El péptido natriurético cerebral (BNP) es una neurohormona (péptido) constituido por 32 aminoácidos, el cual inicialmente se aisló en el tejido cerebral; es sintetizado especialmente en los ventrículos cardiacos y liberado por la distensión del miocito (o sea el estiramiento del músculo cardiaco como consecuencia de la sobrecarga de

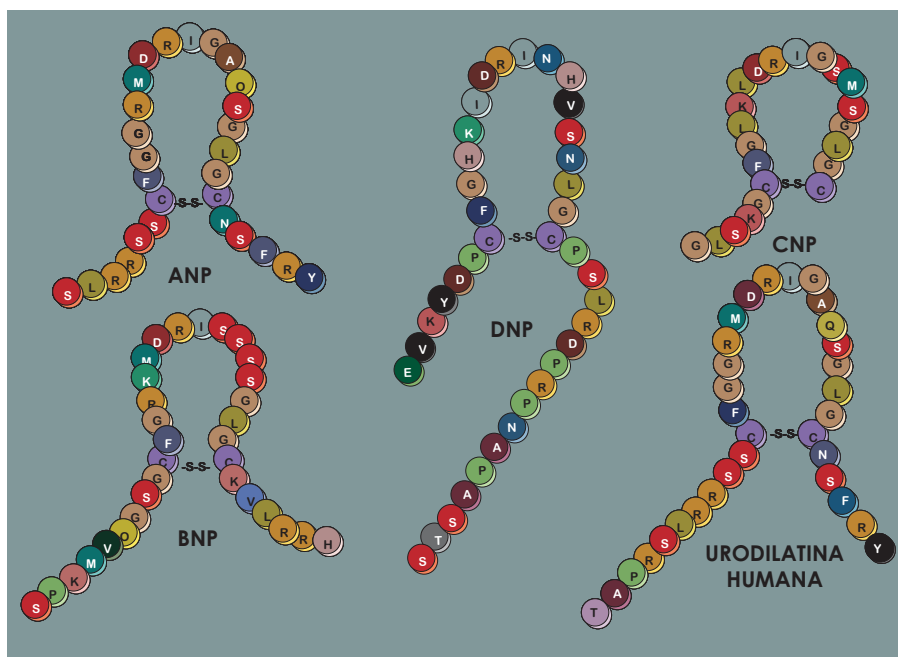


Figura 1. Estructura bioquímica de los péptidos natriuréticos. ANP, péptido natriurético auricular; BNP, péptido natriurético cerebral; CNP, péptido natriurético tipo C; DNP, péptido natriurético dendroaspis. Tomado y modificado de la referencia 64.

volumen y presión), como preproBNP (el cual coexiste con ANP) y luego es dividido enzimáticamente en N-terminal-proBNP (NT-proBNP) y BNP. Se ha descrito su utilidad en el diagnóstico diferencial de la disnea, como factor pronóstico de la insuficiencia cardíaca y en los SCA.^{55,56,58,59} De Lemos y cols. demostraron la habilidad del BNP para predecir el riesgo de mortalidad, insuficiencia cardíaca y nuevo IAM cuando se medía a los pocos días de presentarse el SCA60. El pro-BNP ha sido ampliamente estudiado como marcador no invasivo en pacientes con disfunción ventricular izquierda y sólo algunos estudios han mostrado su utilidad en pacientes con disfunción de ventrículo derecho. Otros estudios sugieren que el NTproBNP puede detectarse tempranamente, cuando el deterioro miocárdico es asintomático, con una sensibilidad mayor que el BNP.^{51,59,61-63}

El gen BNP se encuentra localizado en la parte distal del brazo corto del cromosoma 1, y guarda relación muy cercana al gen ANP. Éste consiste en 3 exones y 2 intrones.⁶⁴

En sujetos sanos, el BNP es detectado en concentraciones muy bajas en sangre venosa, con una vida media plasmática de 20 minutos. A diferencia del ANP, el BNP plasmático generalmente no se muestra rápidamente y presenta fluctuaciones en el sujeto sano. No se conocen los mecanismos que controlan la producción y secreción de BNP. Sin embargo, la estrechez y tensión de la pared, y el incremento de la carga hemodinámica son importantes en la producción, elevando el nivel de BNP en proporción al grado de disfunción y la severidad de los síntomas de dicha disfunción. Efectos similares se han observado con neurohormonas que promueven hipertrofia, como son agonistas α -adrenérgicos, endotelina o angiotensina II. La concentración plasmática de BNP muestra un rápido y marcado incremento después del nacimiento, disminuyendo el valor a niveles del adulto alrededor de los tres meses de edad. Este incremento después del nacimiento puede ser

causado por incremento de la presión y del volumen ventricular izquierdo.⁶⁴ Los factores que influyen en los niveles de BNP son el sexo, edad, función renal e índice de masa corporal.^{55,62} Después de un IAM, los niveles de BNP se elevan rápidamente dentro de las primeras 24 horas, estabilizándose posteriormente. Las mediciones de los niveles de BNP entre 1 a 4 días después del infarto transmural proveen información pronóstica, la cual es independiente de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.⁵⁵ Existen trabajos que describen incrementos importantes en los niveles de BNP en atletas sanos después de ultramaratones (100 km) así como de pequeñas alteraciones observadas en sujetos sanos después de realizar ejercicio en bicicleta, por lo que se especula que el ejercicio induce disfunción miocárdica.⁶⁵

Péptido natriurético tipo C (CNP) es secretado por tejidos periféricos, incluyendo células del endotelio vascular donde parece tener un efecto vasodilatador local. Urodilatina es producido y secretado por el riñón de los mamíferos, actuando como un regulador intrarrenal de sodio y en la homeostasis del agua en el organismo. Péptido natriurético dendroaspis (DNP) fue aislado primeramente del veneno de la víbora mamba verde, pero también ha sido encontrado en el plasma humano, en pacientes con falla cardíaca.^{53,64}

Se han identificado tres receptores específicos para los péptidos natriuréticos cardíacos: Tipo-A, Tipo-B y Tipo-C; la designación no corresponde a la afinidad relativa para ANP, BNP, y CNP. Los receptores tipo A se unen a ANP y BNP con igual afinidad. Los receptores tipo A y B se considera que median las acciones biológicas de ambas hormonas (promueven la natriuresis y diuresis, inhiben la secreción de renina y aldosterona, incrementan el flujo urinario, causan vasodilatación por relajación de la musculatura lisa vascular, mejoran la relajación diastólica, y disminuyen la fibrosis miocárdica). Dichas acciones se llevan a cabo sin cambios en la presión

sanguínea, filtración glomerular o flujo renal sanguíneo.^{52,64} El receptor tipo C presenta la misma afinidad para los tres tipos de péptidos y mayormente actúa como un receptor de clarificación y remoción de los péptidos natriuréticos de la circulación. Los tres tipos de receptores se encuentran ampliamente distribuidos en todo el cuerpo y pueden ser encontrados en riñón, corazón, endotelio vascular, músculo liso vascular y en el sistema nervioso central.⁶⁴

ANP y BNP son removidos de la circulación por dos vías: internalización y metabolismo mediado por receptores (primeramente en el riñón), y por degradación proteolítica por endopeptidasa neutral en los riñones, endotelio vascular, pulmón y corazón. BNP desaparece más lentamente de la circulación por ambas vías en comparación del ANP. Por lo tanto, la vida media en la circulación de ANP es de 3-5 minutos y para el BNP es de 23 minutos, mientras que para el fragmento terminal inactivo NT-proBNP, posee una vida media aún más larga que el BNP (60 a 120 minutos), lo cual es relevante en su valor como prueba diagnóstica, sin cambios en la presión sanguínea, filtración glomerular o flujo renal sanguíneo; también inhibe la secreción de aldosterona.⁵²

El desarrollo de un inmunoensayo simple, sensible, preciso y exacto ha sido difícil debido a las bajas concentraciones encontradas en gente sana y por la estructura, metabolismo y características fisiológicas de los péptidos. Sin embargo, las pruebas de laboratorio se encuentran disponibles desde los años 90, y fueron aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA) en noviembre del 2000 para la determinación de ANP, BNP y NT-proBNP, las cuales se basan en inmunoensayos automatizados.^{52,64} Recientemente se ha desarrollado un inmunoensayo fluorescente rápido para BNP, el cual proporciona resultados a los 15 minutos. Este método puede ser particularmente atractivo en situaciones clínicas donde el acceso al laboratorio es difícil o cuando se requiere un resultado rápido. Dos ensayos inmunoluminométricos no com-

petitivos han sido descritos para la medición de NT-proBNP, siendo altamente sensibles y específicos para la cadena peptídica intacta. A finales del 2001 se desarrolló un ensayo electroquimioluminiscente para NT-proBNP con un tiempo de proceso de sólo 18 minutos. El Colegio Americano de Patología sugiere que aproximadamente 83% de los hospitales en los Estados Unidos utilizan alguna de estas pruebas.^{64,66}

Los rangos de referencia referidos en la literatura varían dependiendo del método utilizado y la naturaleza de la población control. Los valores de referencia más comúnmente utilizados para BNP son de 100 pg/mL que corresponden a 125 pg/mL para NT-proBNP en pacientes menores de 75 años de edad y de 450 pg/mL de ambos marcadores para pacientes mayores de 75 años, sin cambios en la presión sanguínea, filtración glomerular o flujo sanguíneo renal.^{52,64} Los valores «normales» para BNP es 0.5 a 30 pg/mL (0.15 a 8.7 pmol/L) cuando se utiliza técnica de extracción por RIA e IRMA.⁶⁴ Los niveles de ambas moléculas son mayores en la mujer que en el hombre. La obesidad es otra causa posible de niveles bajos de péptidos natriuréticos, ya que se ha observado que los niveles disminuyen conforme se incrementa el índice de masa corporal. La insuficiencia renal también afecta los niveles tanto de BNP como de NT-proBNP.⁵²

BNP posee los siguientes usos clínicos:

- a) Evaluación de la disnea aguda.^{52,67}
- b) Diagnóstico de disfunción ventrículo izquierdo.⁶⁴
- c) Diagnóstico disfunción sistólica ventrículo izquierdo después de IAM.⁶⁴
- d) Diagnóstico de disfunción ventricular derecha.⁶⁴
- e) Evaluación pronóstica en situaciones no agudas: insuficiencia cardiaca, disfunción ventrículo izquierdo.^{52,55,64,66-72}
- f) Indicador pronóstico y de mortalidad, desarrollo de insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular en sujetos de bajo riesgo sin historia de insuficiencia cardiaca.^{52,55,68,73}

- g) Monitoreo de manejo terapéutico de la insuficiencia cardíaca.^{52,68}
- h) Enfermedad valvular: existen estudios que demuestran elevación de péptidos natriuréticos en enfermedad valvular como estenosis aórtica y regurgitación mitral.^{52,68}

En el *cuadro I* se enlistan otras causas que elevan los niveles de BNP.

Otros biomarcadores

Glucógeno-fosforilasa

Enzima dimérica cuya función principal es la regulación del metabolismo de los carbohidratos a través de la movilización del glucógeno. Existen tres isoenzimas diferentes en los tejidos humanos, cada una codificada por diferentes genes: LL (hígado), MM (músculo) y BB (cerebro). Estas isoenzimas recibieron su nombre por el tejido donde primero fueron encontradas y preferiblemente expresadas. La isoforma BB es la que predomina en el corazón, pero a concentraciones tisulares similares a las encontradas en el cerebro. También se han reportado concentraciones menores en leucocitos, plaquetas, bazo, riñón, vesícula, testículo, tracto digestivo y arteria aorta. Esta enzima se encuentra en el músculo esquelético fetal del humano, por lo tanto pierde su especificidad cardíaca.¹⁷

Fragmentos de miosina

Consiste en 6 proteínas: dos cadenas pesadas (peso molecular 200,000 D cada una) y dos pares de cadenas proteínicas asimilares (peso molecular de 20,000 a 26,000 D cada una) denominadas como miosina de cadenas ligeras tipo I y II (MLC-I y MLC-II). Ambos participan en la regulación de la interacción de actina y miosina, predominantemente por modulación en los cambios en los canales de calcio.²⁵

Miosina de cadenas ligeras (MLC)

Las últimas formas de las cadenas ligeras de miosina (MLC) existen en los ventrículos y aurículas, y las tres últimas formas se encuentran en el músculo esquelético. Estas formas poseen estructuras similares y la secuencia de aminoácidos de las MLC-II ventriculares y MLC-II esqueléticas lentas son idénticas. Debido a esta similitud estructural la especificidad de las MLC para lesión miocárdica es limitada. Ambos tipos de fragmentos MLC disocian del aparato contráctil después de la necrosis celular. General-

Cuadro I. Causas potenciales de elevación de los niveles de péptido natriurético tipo B*.

Cardiacas

Insuficiencia cardíaca
Disfunción diastólica
Síndrome coronario agudo
Hipertensión con hipertrofia ventricular izquierda
Cardiomiopatía hipertrófica
Enfermedad de válvula cardíaca (estenosis aórtica o mitral, regurgitación de válvula mitral)
Fibrilación auricular

No cardiacas

Tromboembolia aguda pulmonar
Enfermedad crónica pulmonar
Hipertensión sistémica
Hipertensión pulmonar (primaria o secundaria)
Sepsis (posiblemente debido a hipoxia tisular o depresión miocárdica secundaria)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica con cor pulmonale o falla respiratoria
Hipertiroidismo
Síndrome de Cushing
Aldosteronismo primario
Enfermedad de Addison
Diabetes mellitus (pacientes con microalbuminuria o disfunción autonómica)
Cirrosis hepática con ascitis
Insuficiencia renal (aguda o crónica)
Síndrome paraneoplásico
Hemorragia subaracnoidea

*Tomado de las referencias 52 y 64.

mente, los fragmentos de MLC son detectados en plasma dentro de las 6 horas de presentado el infarto. Niveles elevados están presentes por más de 7 días y es depurado de la circulación por vía renal. Fragmentos MLC es un marcador sensible de lesión miocárdica, en parte debido a su prolongada elevación que permite detección retrospectiva después de 2 semanas. Las mediciones de MLC son más sensibles para la detección de IAM, comparada con las mediciones de CK y CKMB, probablemente debido a su prolongada «ventana» diagnóstica y la mayor relación de cantidad de proteína por gramo de tejido lesionado.²⁵

Miosina de cadenas pesadas (MHC)

Fragmentos largos con un peso molecular de 200,000 D que disocian de otras proteínas estructurales. Los niveles de MHC no se encuentran presentes en plasma hasta 2 días después del evento; niveles pico ocurren 5 a 6 días. La elevación persiste después de 10 días, lo que permite la determinación prolongada de necrosis miocárdica. La existencia de múltiples variantes en aurícula, ventrículo y músculo esquelético con estructuras similares han limitado su especificidad cardiaca.²⁵

Proteínas de unión de ácidos grasos cardiacos (FABPs)

Abundantes proteínas citosólicas de bajo peso molecular 14,000 a 15,000 D cuyo papel es el transporte intracelular de ácidos grasos. Tres FABPs diferentes se encuentran en corazón, hígado e intestino; también se encuentran en otros tejidos para la utilización de los ácidos grasos como sustratos metabólicos. FABP cardiacas poseen una estructura única y son abundantes en el miocardio, pero también pueden detectarse en músculo cardiaco y riñones. Sus niveles se elevan después de lesión miocárdica en ratas, y niveles elevados en suero y orina se encuentran en humanos pos-

terior al infarto del miocardio. Las mediciones de estas proteínas pueden tener una sensibilidad comparada a la de mioglobina para la detección de reperfusión después de terapia trombolítica.²⁵

Enolasa

Es una enzima glicolítica abundante, presente en todos los tejidos. Cataliza la interconversión de 2-fosfoglicerato y fosfoenolpiruvato. La enzima escapa como una estructura dimérica compuesta de tres subunidades distintas: α , β y γ , con un peso molecular aproximado de 90,000 D, siendo la subunidad β 90% del total de la enolasa en humanos. Cada subunidad es el producto de diferentes genes. Cinco isoformas de enolasa han sido descritos ($\alpha\alpha$, $\alpha\beta$, $\beta\beta$, $\alpha\gamma$ y $\gamma\gamma$). $\alpha\beta$ -Enolasa es la forma predominante en el miocardio, $\beta\beta$ -Enolasa representa la forma predominante en músculo esquelético y las isoformas de las subunidades γ ($\alpha\gamma$ y $\gamma\gamma$) están presentes en el tejido neuronal. Las isoformas $\alpha\beta$ y $\beta\beta$ pueden ser medidas mediante anticuerpos policlonales y se elevan 12 a 48 horas después del IAM. Niveles de β -enolasa también se elevan después de cirugía de corazón abierto, sin embargo no distingue entre daño miocárdico y daño de músculo esquelético.²⁵

Comentarios finales

La pasada década ha sido testigo de los grandes avances en la prevención de la enfermedad coronaria cardiaca mediante la modificación de sus causas.⁷³ Hoy en día, existen diversas opciones terapéuticas para los pacientes con SCA. La valoración de los pacientes con dolor torácico agudo constituye un desafío. La sensibilidad del ECG es baja y, en el caso de la angina inestable, los cambios en el mismo son, a menudo, inespecíficos. Sin embargo, el ECG continúa siendo la modalidad diagnóstica más accesible e inmediata para los pacientes con dolor torácico agudo.^{8,10,75} Además, en algunos pacientes el ECG es normal, y éste sólo muestra isquemia en solamente 50%

de los pacientes con SCA. Cabe recordar que un ECG inicial normal o no específico puede asociarse con un alto riesgo de muerte.⁷⁵

La pérdida de integridad de la membrana como resultado de la necrosis celular debido a la isquemia provoca la liberación de proteínas (biomarcadores cardiacos) a la linfa y de ahí a la sangre, siendo su detección útil tanto para el diagnóstico como para el

pronóstico del daño miocárdico. Además, en caso de que la reperfusión sea eficaz tras el tratamiento trombolítico, la concentración plasmática, su ritmo de aparición y de elevación se ve aumentada. Durante varias décadas, los marcadores bioquímicos empleados para la confirmación de daño miocárdico han sido la CPK y su fracción MB. Ambas, aunque útiles, son de poca utilidad para establecer el

Cuadro II. Propiedades de los biomarcadores cardiacos para el diagnóstico de IAM***.

Marcador	No. estudios	No. sujetos	Sensibilidad	Especificidad
Al momento de la presentación				
CK	12	3,195	37 (31-44)	87 (80-91)
CK-MB	19	6,425	42 (36-48)	97 (95-98)
Mioglobina	18	4,172	49 (53-55)	91 (87-94)
Troponina I	4	1,149	39 (10-78)	93 (88-97)
Troponina T	6	1,348	39 (26-53)	93 (90-96)
CK-MB-Mioglobina	3	2,283	83 (51-96)	82 (68-90)
Marcadores seriados				
CK	2	786	69-99	68-84
CK-MB	14	11,625	79 (71-86)	96 (95-97)
Mioglobina	10	1,277	89 (80-94)	87 (80-92)
Troponina I	2	1,393	90-100	83-96
Troponina T	3	904	93 (85-97)	85 (76-91)
CK-MB-Mioglobina	2	291	100	75-91

*** Tomado y modificado de la referencia 20.

130

Cuadro III. Marcadores moleculares utilizados en el diagnóstico de IAM*.

Marcador	Peso molecular (D)	Rango de tiempo para iniciar la elevación (h)	Tiempo medio de elevación de pico	Tiempo para el retorno a rango normal	Horario más común para la determinación
Mioglobina	17,800	1 - 4	6 - 7	24 h	1-2 h después del dolor torácico
Troponina I	23,500	3 - 12	24	5 - 10 d	12 h después del dolor torácico
Troponina T	33,000	3 - 12	12 h - 12 d	5 - 14 d	12 h después del dolor torácico
CK-MB	86,000	3 - 12	24 h	48 - 72 h	Cada 12 h X3 d**
CK-MM isoforma tisular	86,000	1 - 6	12 h	38 h	60-90 min después del dolor torácico
CK-MB isoforma tisular	86,000	2 - 6	18 h	Desconocido	60-90 min después del dolor torácico
DHL	135,000	10	24 - 48 h	10 - 14 d	24 h después del dolor torácico

* Tomado y modificado de la referencia 25.** Incrementa su sensibilidad si se muestrea cada 6 u 8 h.

diagnóstico temprano que permita discriminar con prontitud a los pacientes de alto riesgo. En aquellos enfermos que presentan angina inestable o IAM sin elevación del segmento ST, los incrementos menores en los valores de CK-MB tienen un valor pronóstico limitado para identificar aquellos pacientes que experimentarán eventos cardíacos mayores (muerte o IAM no fatal). La necesidad de disponer de marcadores bioquímicos más precoces y de mayor especificidad y sensibilidad para la detección de lesiones miocárdicas reversibles ha impulsado la continua evaluación de métodos alternativos a la isoenzima MB de la CK.^{44,76,77}

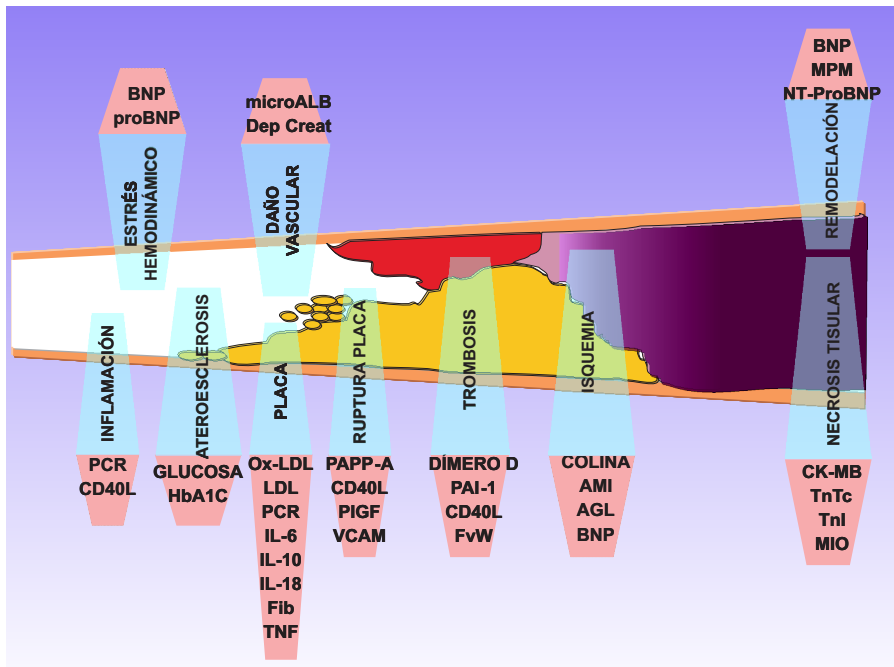
Las Guías del Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón para el Manejo del IAM sugieren las mediciones séricas de mioglobina y TnT y Tnl. La medición suplementaria de

CK-MB puede ser más útil para el diagnóstico de IAM que el estudio aislado de cada uno de ellos para efectuar una estratificación del riesgo más temprano y eficaz (*cuadro II*).⁸ En caso de no disponer con la prueba de troponina, la mejor alternativa es la CK-MB; sin embargo la medición de CK total no es recomendable para el diagnóstico de rutina de IAM debido a la amplia distribución tisular de esta enzima. Transaminasa glutámica-oxalacética (aspartato aminotransferasa), deshidrogenasa láctica y sus isoenzimas no deben ser utilizadas para diagnóstico de daño miocárdico. Algunos marcadores promisorios, como son proteína A amiloide, isoenzima fosforilada BB, y fibrina soluble, han sido postulados de tener un uso potencial en un futuro cercano en la predicción de la ruptura de la placa ateromatosa, y riesgo de trombosis, respectivamente.^{15,45,77}

Cuadro IV. Marcadores moleculares utilizados en el diagnóstico de IAM*.

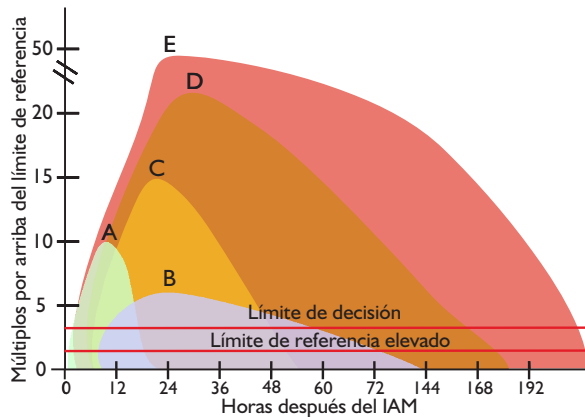
Marcador	Ventajas	Desventajas
CK-MB	Rápido, costo-eficiente, exacto, hábil para detectar reinfarto temprano (48 horas después del infarto inicial).	Pierde especificidad en desórdenes, trauma o daño musculoesquelético incluyendo cirugía. Niveles séricos elevados 6-8 horas después del evento isquémico, poca sensibilidad antes de las 6 horas del IAM y después de 36 horas de presentado el daño, así como en daños miocárdicos menores Ventana diagnóstica finaliza a las 72 horas
Mioglobina	Alta sensibilidad (elevación a las 2 horas de presentado el IAM). Útil para la detección temprana de IAM. Detección de reperfusión	Pierde especificidad como indicador de IAM debido a otros desórdenes que provocan elevación en su nivel (lesiones o enfermedades del músculo esquelético). Ventana diagnóstica finaliza a las 24 horas después del IAM. Retorna rápidamente a límites normales
Troponinas cardíacas	Indicador sensible y específico de IAM. Mayor sensibilidad y especificidad que la CK-MB. Ventana diagnóstica de 5 a 7 días. Valor pronóstico en angina inestable. Útil para la selección de terapia. Detección de reperfusión. Tnl no se afecta por cardioversión, enfermedad renal o cirugía.	Poca sensibilidad en etapas muy tempranas de IAM (< 6 horas después de iniciado). Requiere mediciones repetidas a las 8-12 horas si es negativa. Habilidad limitada para detectar reinfarto menor tardío. TnT se eleva en enfermedad renal y desórdenes que afectan su elevación.

* Tomado y modificado de las referencias 45 y 78.



Los biomarcadores que pueden estar elevados en cada fase de la enfermedad se describen. microALB= Microalbúmina; Dep Creat= Depuración de creatinina; CD40L= Ligando soluble de CD40; HbA1C= Hemoglobina glicosilada; Ox-LDL= Lipoproteína de baja densidad oxidada; IL= Interleucinas; Fib= Fibrinógeno; TNF= factor de necrosis tumoral; PAPP-A= Proteína A plasmática relacionada a embarazo; PIGF= Factor de crecimiento placentario; VCAM= Moléculas de adhesión célula vascular; PAI-1= inhibidor del activador del plasminógeno; FvW= Factor de vonWillebrand; AMI= Albúmina modificada de isquemia; AGL= Ácidos grasos libres. Imagen realizada por el autor a partir de las referencias 1 y 8.

Figura 2. Representación esquemática de las diferentes etapas de la cascada isquémica. El dibujo representa la evolución del vaso sanguíneo sano, daño vascular, formación de la placa ateromatosa, ruptura de la placa, trombosis, isquemia, necrosis tisular y finalmente la remodelación.



Pico A: Elevación temprana de mioglobina o isoformas de CK-MB después del IAM. Pico B: Deshidrogenasa láctica. Pico C: CK-MB después de IAM. Pico D: Troponina I. Pico E: Troponina T. Imagen realizada a partir de las figuras plasmadas en las referencias 45 y 77.

Figura 3. Comparación de la presentación, pico máximo y duración de elevación de biomarcadores cardíacos asociado con IAM.

En los cuadros III y IV se resumen las principales características, ventajas y desventajas de los principales marcadores utilizados para el diagnóstico de IAM.

En la actualidad existe una amplia gama de marcadores enzimáticos (figura 2) que nos ayudan a realizar el diagnóstico de un SCA en evolución. Los biomarcadores de lesión miocárdica, cuando se usan de manera individual, poseen un pobre valor predictivo negativo para ser utilizados con seguridad en las salas de emergencia. La combinación de dos o más de estos marcadores incrementan el valor predictivo temprano. Sin embargo, es importante señalar también que si no se utilizan de manera adecuada y no se les da una correcta interpretación, pueden llevarnos a sobrediagnosticar o minimizar la probabilidad de un SCA, dependiendo del caso.^{2,20} Los valores de referencia deben ser determinados por cada laboratorio usando ensa-

yos específicos con controles de calidad apropiados. Finalmente, las mediciones de creatinina, nitrógeno de urea sanguíneo (BUN) o la correlación de la depuración de creatinina han mostrado en múltiples estudios epidemiológicos y ensayos clínicos ser un predictor independiente de supervivencia en pacientes con IAM, SCA y una variedad de otros eventos cardiovasculares.^{74,76} Finalmente, en la *figura 3* se esquematiza el ciclo cronológico de los diferentes biomarcadores en caso de existir necrosis del miocito cardiaco.

Referencias

- Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease. Molecular basis and practical considerations. *Circulation* 2006; 113: 2335-2362.
- Vargas RA, González CO, Díaz VV. Dolor torácico agudo de origen cardiaco. *Médica Sur* 2002; 9 (1): 8-14.
- Wilson PWF, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005; 112: 3066-3072.
- Mogelvang R, Scharling H, Jensen JS. A simple linear model for the effect of changes in metabolic risk on coronary heart disease. *J Inter Med* 2006; 259: 561-568.
- George K, Alberti MM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome- a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366 (24): 1059-1062.
- Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-234.
- Reaven G. Insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease: the end of the beginning. *Circulation* 2005; 112: 3030-3032.
- Roldán TI, Baello MP, Sevilla TB, Sanz AS, Salim MM et al. Valor pronóstico de la troponina T en pacientes hospitalizados con angina o infarto sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56 (1): 35-42.
- Keffer HJ. Myocardial markers of injury, evolution and insights. *Am J Clin Pathol* 1996; 105: 305-320.
- Svensson L, Axelsson C, Nordalender R, Herlitz J. Elevation of biochemical markers for myocardial damage prior to hospital admission in patients with acute chest pain or other symptoms raising suspicion of acute coronary syndrome. *J Inter Med* 2003; 253: 311-319.
- Morrow DA, Braunwald E. Future of biomarkers in acute coronary syndromes. Moving toward a multimarker strategy. *Circulation* 2003; 108: 250-252.
- Villegas ED, Fariña NML, Poseer PL, Ramos MH. Utilidad pronóstica de niveles elevados de troponina T en los SCA sin elevación persistente del segmento ST. *Revista de Posgrado de la Vía Cátedra de Medicina* 2004; 137: 12-14.
- Newby LK, Christenson RH, Ohman EM, Armstrong PW, Thompson TD et al. Value of serial troponin T measures for early and late risk stratification in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 1998; 98: 1853-1859.
- Mainet D, Sánchez L, Nazábal M, Echeverría M, Sorell L. Clonación, expresión y purificación de la troponina I cardiaca humana y su fragmento aminoterminal en *Escherichia coli*. *Biotecnología Aplicada* 2000; 17: 16-22.
- Serdar MA, Tokgoz S, Metinyurt G, Tapan S, Erinet K et al. Effect of macro-creatine kinase and increased creatine kinase BB on the rapid diagnosis of patients with suspected acute myocardial infarction in the Emergency Department. *Mil Med* 2005; 170 (8): 648-652.
- James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease. A Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV Substudy. *Circulation* 2003; 108: 275-281.
- Mainet GD, Sorell GL, Torres MB. La troponina I cardiaca: marcador bioquímico de elección del daño miocárdico. *Biotecnología Aplicada* 2000; 17: 77-84.
- Ramos CMA, Sánchez BJJ, Basave RN, Rangel AA, Medécigo MJ et al. Prueba de troponina T cardiaca en el diagnóstico temprano de infarto agudo del miocardio. *Rev Mex Cardiol* 2003; 14 (3): 81-85.
- deFilippi ChR, Tocchi M, Parmar RJ, Rosanio S, Abreo G et al. Cardiac troponin T in chest pain unit patients without ischemic electrocardiographic changes: Angiographic correlates and long-term clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35 (7): 1827-1834.
- Hollander JE. The future of cardiac biomarkers. New concepts and emerging technologies for emergency physicians. *Emergency Medicine Cardiac Research Education Group* 2005; 4: 1-6.
- Newby LK, Storrow AB, Gibler B, Garvey JL, Tucker JF et al. Bedside multimarker testing for risk stratification in chest pain units. The chest pain evaluation by creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I (CHECKMATE) study. *Circulation* 2001; 103: 1832-1837.
- Wang TJ, Gona P, Larson MG, Tofler GH, Levy D et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2006; 355: 2631-2639.
- Gibler WB, Blomkalns AL. Point-of-Care testing for cardiac biomarkers in the ED: a blueprint for implementation. *Emergency Medicine Cardiac Research Education Group* 2006; 1: 1-10.
- Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH et al. Cardiac-specific troponin levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996; 335: 1342-1349.
- Adams III JE, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990s? *Circulation* 1993; 88 (2): 750-763.
- Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448-454.
- Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 2007-2011.
- Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin

- therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001; 344 (26): 1959-1965.
29. Ridker PM, Hennekens CH, Burning 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: 836-843.
 30. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Burning JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347 (20): 1557-1565.
 31. Nissen SE, Tuzcu M, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 29-38.
 32. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, Caligiuri G, Rebuzzi AG et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999; 99: 855-860.
 33. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein. Potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 103: 1813-1818.
 34. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfeld GM, Eda S, Eiriksdottir G et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1387-1397.
 35. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107: 363-369.
 36. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 365-372.
 37. Epstein FH. Atherosclerosis- an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340 (2): 115-126.
 38. Vatus HA, Remppis A, Neumann FJ, Scheffold T, Diederich KW et al. Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation* 1991; 83: 902-912.
 39. Adams III JE, Bodor GS, Dávila-Román VG, Delmez JA, Apple FS et al. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 1993; 88: 101-106.
 40. Ver Elst KM, Spapen HD, Nguyen DN, Garbar Ch, Huyghens LP, Goris FK. Cardiac troponins I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. *Clinical Chemistry* 2000; 46 (5): 650-657.
 41. Dierkes J, Domröse U, Westphal S, Ambrosch A, Bosselmann HP et al. Cardiac troponin T predicts mortality in patients with end-stage renal disease. *Circulation* 2000; 102: 1964-1969.
 42. Löwbeer C, Stenvinkel P, Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Lindholm B et al. Elevated cardiac troponin T in predialysis patients is associated with inflammation and predicts mortality. *J Intern Med* 2003; 253: 153-160.
 43. Kennon S, Price CP, Mills PG, MacCallum PK, Cooper J et al. Cumulative risk assessment in unstable angina: clinical, electrocardiographic, autonomic, and biochemical markers. *Heart* 2003; 89: 36-41.
 44. Capdevilla C, Portolés M, Hernández A, Pallarés V, Cosin J. La troponina T como posible marcador del daño miocárdico menor. Su aplicación en el miocardio aturdido y en la isquemia silente. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 580-591.
 45. Murphy MJ, Berding CB. Use of measurements of myoglobin and cardiac troponins in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Critical Care Nurse* 1999; 19 (1): 58-66.
 46. Adams JE, Sicard GA, Allen BT, Bridwell KH, Lenke LG et al. Diagnosis of perioperative myocardial infarction with measurement of cardiac troponin I. *N Engl J Med* 1994; 330: 670-674.
 47. Pruszycki P, Bochowicz A, Torbicki A, Szulc M, Kurzyńska M et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2003; 123: 1947-1952.
 48. Masson JF, Obando L, Beudoin S, Booksh K. Sensitive and real-time fiber-optic-based surface plasmon resonance sensors for myoglobin and cardiac troponin I. *Talanta* 2004; 62: 865-870.
 49. Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B, Wallentin L, Jia G et al. Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. *N Engl J Med* 2002; 346: 2047-2052.
 50. Apple FS, Murakami MAM, Pearce LA, Herzog ChA. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation* 2002; 106: 2941-2945.
 51. Pendino JC. Péptidos natriuréticos. Fisiología aplicada a la práctica clínica. *Clinica-UNR.org* 2006.
 52. Felker GM, Peterson JW, Mark DB. Natriuretic peptides in the diagnosis and management of heart failure. *CMAJ* 2006; 175 (6): 611-617.
 53. Madhani M, Scotland RS, MacAllister RJ, Hobbs AJ. Vascular natriuretic peptide receptor-linked particulate guanylate cyclases are modulated by nitric oxide-cyclic GMP signaling. *Br J Pharmacol* 2003; 139: 1289-1296.
 54. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004; 350: 655-663.
 55. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345 (14): 1014-1021.
 56. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJS, Thompson SG et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997; 350: 1347-1351.
 57. Pintor E, Fernández-Durango R, Crespo A, Pieltain R, Pedradas JM et al. Niveles endoteliales y auriculares del péptido natriurético después de la angioplastia coronaria transluminal percutánea. *Cardiovascular Risk Factors* 1999; 8 (4): 221-224.
 58. Krüger S, Graf J, Kunz D, Stickle T, Hanrath P, Janssens U. Brain natriuretic peptide levels predict functional capacity in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40 (4): 718-722.
 59. Greig D, Castro P, Ferrada M, Lim J, López C et al. Niveles de péptido natriurético cerebral y su relación con capacidad funcional y hemodinamia pulmonar en pacientes con hipertensión pulmonar primaria. *Rev Med Chile* 2006; 134: 299-304.
 60. Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, Lainchbury JG, Troughton RW et al. B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107: 2786-2792.
 61. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 102: 865-870.
 62. Richards M, Nicholls MG, Espiner EA, Lainchbury JG, Troughton RW et al. Comparison of B-type natriuretic peptides for assessment of cardiac function and prognosis in stable ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (1): 52-60.
 63. Muñoz AS. Paradoja actual de la insuficiencia cardiaca: prevalencia creciente a pesar de notables avances en el tratamiento. *Gac Med Caracas* 2002; 110 (4): 465-473.
 64. Cowie MR, Méndez GF. BNP and congestive heart failure. *Curr Probl Cardiol* 2003; 264-311.

65. König D, Schumacher YO, Lothar H, Andreas S, Aloys B, Hans-Hermann D. Myocardial stress after competitive exercise in professional road cyclists. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35 (10): 1679-1683.
66. Maisel A. The coming of age of natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (1): 61-64.
67. Maisel A. B-type natriuretic peptide levels: diagnostic and prognostic in congestive heart failure. What's next? *Circulation* 2002; 105: 2328-2331.
68. Hernández MA, Miguelañez DM, Escobar CC, Blanco TB, Marín I et al. Utilidad del péptido natriurético BNP en la evaluación de pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con sincronización cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57 (4): 299-305.
69. Troughton RW, Frampton ChM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guide by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000; 355: 1126-1130.
70. Groenning BA, Nilsson JC, Sondergaard L, Pedersen F, Trawinski J et al. Detection of left ventricular enlargement and impaired systolic function with plasma N-terminal pro brain natriuretic peptide concentrations. *Am Heart J* 2002; 143: 923-929.
71. Berger R, Huelsman M, Strecker K, Bojic A, Moser P et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002; 105: 2392-2397.
72. Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M, Vogeser M, Cremer P, von Scheidt W. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38 (7): 1934-1941.
73. Omland T, Richards AM, Wergeland R, Vik-Mo H. B-type natriuretic peptide and long-term survival in patients with stable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005; 95: 24-28.
74. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations. A statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999; 100: 1481-1492.
75. Svensson L, Axelsson C, Nordlander R, Herlitz J. Prognostic value of biochemical markers, 12-lead ECG and patient characteristics amongst patients calling for an ambulance due to a suspected acute coronary syndrome. *J Inter Med* 2004; 255: 469-477.
76. Ulecia MMA, Selles GF, Cantero HJ, Torres RJM, Cano PD. Troponina I y creatinina-MB como evaluación de perfusión eficaz tras fibrinólisis en el infarto agudo del miocardio. *Rev Fed Arg Cardiol* 2002; 31: 413-420.
77. The Joint European Society of Cardiology/ American College of Cardiology Committee. Myocardial Infarction Redefined-A Consensus Document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36 (3): 959-969.
78. Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS et al. Guidelines for unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36 (3): 970-1062.
79. McCullough PA, Soman SS, Shah SS, Smith ST, Marks KR et al. Risks associated with renal dysfunction in patients in the coronary care unit. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 679-684.
80. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the center for disease control and prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.