

# Determinación cualitativa de marcadores de necrosis miocárdica desde la fase prehospitalaria del síndrome coronario agudo

Gabriela Borrayo-Sánchez, \* Fernando Sosa-Jarero, \*\* Bulmaro Borja-Terán, \*\*\*  
Irma Isordia-Salas, & Rubén Argüero-Sánchez<sup>§</sup>

## Resumen

**Objetivo:** medir el valor diagnóstico que tienen la troponina I, mioglobina y creatinfosfocinasa MB (CPK-MB) desde la fase de atención prehospitalaria, en pacientes con dolor torácico.

**Material y métodos:** pacientes consecutivos que solicitaron atención prehospitalaria con ambulancia de terapia intensiva o que se encontraban en las primeras horas de hospitalización por dolor torácico. A todos se les realizó electrocardiograma de 12 derivaciones en la ambulancia o en el servicio de urgencias, y se les determinó nivel de creatinfosfocinasa sérica total (como patrón de referencia). Fueron distribuidos en cinco grupos: grupo I, 13 pacientes con infarto agudo del miocardio sin elevación del segmento ST; grupo II, 11 pacientes con angina inestable; grupo III, 14 pacientes con dolor torácico atípico para angina; grupo IV, cinco sujetos sanos; grupo V, cinco pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST. Se hizo una evaluación cualitativa con un dispositivo automático de interpretación rápida para troponina I, mioglobina y CPK-MB.

**Resultados:** 48 pacientes con edad promedio de  $55 \pm 18$  años: 25 hombres (52 %) y 23 mujeres (48 %). La mediana del tiempo de evolución de iniciados los síntomas fue de 3.5 horas (cuartiles 25, 75: 2 a 6). Para la troponina I, mioglobina y CPK-MB, la especificidad fue de 94, 91 y 94 %; la sensibilidad fue de 100 % para los tres marcadores, al igual que el valor predictivo negativo; el valor predictivo positivo fue de 89, 84 y 89 %, y el cociente de probabilidad de 8.7, 5.5 y 8.7, respectivamente.

**Conclusiones:** desde la fase prehospitalaria, la troponina I, mioglobina y CPK-MB tienen alto valor diagnóstico en el síndrome coronario agudo. Su determinación es recomendable como parte del protocolo de diagnóstico y de gran ayuda para decidir la hospitalización y el tratamiento.

**Palabras clave:** síndrome coronario agudo, marcadores de necrosis miocárdica.

## Summary

**Objective:** We measured the diagnostic value of troponin I (TnI), mioglobin (Miog) and creatine kinase MB (CPK-MB) in patients with thoracic pain during the period of preadmission to the hospital.

**Methods:** We included patients who requested prehospital attention with intensive therapy ambulance or who were in the first hours of hospitalization for thoracic pain. A 12-lead electrocardiogram was carried out in the ambulance or in the emergency room. The levels of total creatine phosphokinase were determined (as reference pattern). Five study groups were included: group I, 13 patients with acute myocardial infarction without elevation of the ST segment; group II, 11 patients with unstable angina; group III, 14 patients with atypical thoracic pain for angina; group IV, five healthy patients; and group V, five patients with acute myocardial infarction with elevation of the ST segment. A qualitative evaluation was made with an automatic device for quick interpretation of TnI, Miog and CPK-MB.

**Results:** Forty eight patients were studied with an average age of  $55 \pm 18$  years, 25 men (52%) and 23 women (48%), average time of symptom evolution was 3.5 h (quartiles 2 and 6 h). Total level of CPK was taken as a reference pattern. Sensitivity of TnI, Miog, and CPK-MB was 100%, specificity was 94, 91 and 94%, respectively. Positive predictive value was 89, 84 and 89%, respectively. Negative predictive value was 100%. Likelihood of probability was 8.7, 5.5 and 8.7, respectively.

**Conclusions:** TnI, Miog and CPK-MB have high diagnostic value in acute coronary syndrome (ACS) from the time of prehospital admission. Determination is advisable as part of the diagnostic protocol, which is of great importance in order to plan the hospitalization and treatment in this group of patients.

**Key words:** acute coronary syndrome, myocardium necrosis markers.

\* Maestra en Ciencias, cardióloga adscrita a la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares, Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

\*\* Cardiólogo adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares, Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Jefe operativo de Médica Móvil.

\*\*\* Pediatra, subdirector médico de Médica Móvil.

& Maestra en Ciencias, patóloga clínica adscrita al Hospital General Regional 1 "Gabriel Mancera", IMSS.

§ Cirujano cardiotorácico, director general del Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Miembro de la Academia Mexicana de Cirugía.

### Solicitud de sobretiros:

Gabriela Borrayo-Sánchez, Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares, Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, 06725 México, D. F. Tel.: 5627 6900, extensiones 22101 y 22103. E-mail: gborrayos@yahoo.com.mx

Recibido para publicación: 30-09-2005

Aceptado para publicación: 31-01-2006

## Introducción

La cardiopatía isquémica en su manifestación aguda se conoce como “síndrome coronario agudo” y es la primera causa de mortalidad en el mundo; en el año 2002, el INEGI la colocó en primer lugar en México, la mayoría de la veces se trató de infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST (79.9 %), el cual anualmente representa 35,453 muertes.<sup>1</sup> Para el año 2001, en Estados Unidos se estimaron 1'680,000 casos de síndrome coronario agudo.<sup>2</sup> De 60 a 70 % de los pacientes con insuficiencia cardiaca tiene cardiopatía isquémica.<sup>3</sup> Los datos clínicos poseen una sensibilidad diagnóstica de 80 % pero especificidad de 49 %;<sup>4</sup> los cambios en el segmento ST del electrocardiograma son elementos complementarios disponibles durante la presentación de los síntomas, aunque menos sensibles.<sup>5</sup> Por ello, actualmente la determinación de los marcadores de necrosis miocárdica es indispensable en todo paciente con dolor torácico, ya que puede identificarse hasta 37 % de casos adicionales con necrosis miocárdica catalogados inicialmente con angina inestable.<sup>6</sup> Por esta razón, la Sociedad Europea de Cardiología,<sup>7</sup> la Asociación Americana de Cardiología y el Colegio Americano de Cardiología,<sup>8</sup> consideran que el nivel de troponinas es un elemento diagnóstico de elección en todo síndrome coronario agudo. También se han utilizado los niveles de troponinas como marcadores de alto riesgo en la angina inestable;<sup>8</sup> en el infarto agudo con elevación del segmento ST, niveles de troponina T superiores a 0.1 ng/L son directamente proporcionales a nuevos episodios de muerte o infarto.<sup>9</sup>

Se ha considerado que la troponina I y la troponina T tienen alta sensibilidad (94 y 79 %, respectivamente)<sup>10</sup> y especificidad (93 y 98 %),<sup>11</sup> aunque la cuantificación conjunta de troponina T y creatinfosfocinasa MB (CPK-MB) tiene mayor sensibilidad (98 %) y especificidad similar (93 %).<sup>12</sup> El tiempo transcurrido desde el inicio de la liberación de estos marcadores es fundamental en el nivel de sensibilidad y especificidad. La liberación de troponina I comienza desde las tres a cuatro horas de evolución de los síntomas y persiste durante siete a 10 días, por lo que su determinación durante las primeras horas es de gran ayuda para hacer el diagnóstico. Por otra parte, la mioglobina inicia su liberación desde la primera hora y sólo permanece 12 horas en suero, por lo que en la fase temprana también es de utilidad para el diagnóstico de reinfarto después de las primeras 12 horas. Durante mucho tiempo se ha utilizado la determinación de CPK-MB en todo síndrome coronario agudo, pero su especificidad es baja y su utilidad se atribuye a una adecuada sensibilidad en las primeras 12 horas.

En la literatura no existen investigaciones con estos marcadores miocárdicos desde la fase prehospitalaria, por lo que el propósito del siguiente estudio fue determinar la utilidad diagnóstica de un dispositivo cualitativo automático con un



**Figura 1.** Dispositivo cualitativo para interpretación rápida de troponina I, CPK-MB y mioglobina. En la ventana de la izquierda, cuatro líneas rojas indican positividad con el control (lo cual garantiza al reactivo), así como positividad para dichos marcadores. En la ventana de la derecha se colocan 0.2 ml de sangre.

método de inmunoensayo fluorimétrico en una membrana filtrante para troponina I (0.03 µg/l), CPK-MB (0.04 µg/l) y mioglobina (1-900 µg/l), desde la atención prehospitalaria o durante las primeras horas de hospitalización de pacientes con síndrome coronario agudo.

## Material y métodos

Se incluyeron pacientes consecutivos que solicitaron atención prehospitalaria con ambulancia de terapia intensiva o que se encontraban en las primeras horas de hospitalización por dolor torácico. Se les tomó electrocardiograma de 12 derivaciones y muestra sanguínea para la determinación de enzimas cardíacas (creatinfosfocinasa total, fracción MB). Se distribuyeron en cinco grupos de estudio:

- **Grupo I:** 13 pacientes con infarto agudo del miocardio sin elevación del segmento ST, considerando la presencia de dolor precordial opresivo de más de 30 minutos de duración, o desnivel negativo del segmento ST en por lo menos dos derivaciones contiguas; además de elevación de la creatinfosfocinasa por lo menos el doble del valor normal.
- **Grupo II:** 11 pacientes con angina inestable, definida como dolor precordial opresivo de menos de 20 minutos de duración, con o sin cambios electrocardiográficos.
- **Grupo III:** 14 pacientes con dolor torácico atípico para angina, considerando cualquier molestia torácica no opresiva.
- **Grupo IV:** cinco estudiantes de medicina aparentemente sanos.

**Cuadro I.** Datos generales de los pacientes con dolor torácico a quienes se les realizó determinación cualitativa de troponina I, CPK-MB y mioglobina

Variable	Número (%)
Edad (años)	55 ±18
Sexo masculino	25/48 (52 %)
Tiempo de evolución (horas)	3.5 (cuartiles 25, 75: de 2 a 6)
Factores de riesgo	
Diabetes mellitus	13/48 (27.1 %)
Hipertensión arterial sistémica	25/48 (52.1 %)
Tabaquismo	30/48 (62.5 %)
Dislipidemia	21/48 (43.8 %)
Infarto previo	3/48 (6.3 %)
Angina previa	12/48 (25 %)
Angioplastia previa	1/48 (2.1 %)
Cuadro clínico típico	29/48 (60.4 %)
Diagnóstico	
Dolor atípico	14/48 (22.9 %)
Angina inestable	11/48 (22.9 %)
Infarto sin elevación del segmento ST	13/48 (27.1 %)
Infarto con elevación del segmento del ST	5/48 (10.4 %)
Control (sanos)	5/48 (10.4 %)

- *Grupo V:* cinco pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST, definido como la presencia de dolor precordial opresivo de más de 30 minutos de duración o elevación de creatinfosfocinasa al doble del valor normal, además de elevación del segmento ST > 1 mm en por lo menos dos derivaciones contiguas.

Los individuos firmaron la hoja de consentimiento informado. Se excluyeron aquellos en quienes fuera difícil la interpretación del dispositivo para troponina I, mioglobina y CPK-MB, o que el control saliera negativo (lo cual indica defecto del dispositivo). A todos se les tomó una muestra de 0.2 ml de sangre para ser colocada en la ventana del dispositivo automático (Spectral's Cardiac Status, Corne S. A. de C. V.), y después de 15 minutos se realizó la interpretación en forma ciega e independiente, considerando como resultado positivo la tinción roja oscura en los reactivos correspondientes, o negativo si no había tinción (figura 1). Se valoró en forma ciega e independiente la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, así como el cociente de probabilidad para troponina I (punto de corte 0.03 µg/L), CPK-MB (punto de corte 0.04 µg/L) y mioglobina (punto de corte 1 a 900 µg/L), considerando como patrón de referencia la elevación de creatinfosfocinasa sérica por lo menos al doble del valor normal, la cual se realizó con menos de dos horas de diferencia.

## Análisis estadístico

Los datos se presentan en mediana y cuartiles o desviación estándar de acuerdo con la normalidad de los datos; las características basales se expresan en proporciones. Se calculó sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos, así como cociente de probabilidad para troponina I, CPK-MB y mioglobina, tomando como valor de referencia la creatinfosfocinasa total. La evaluación de concordancia se hizo con índice de Kappa.

## Resultados

Estudiamos 48 pacientes con edad promedio de 55 + 18 años, 25 hombres (52 %) y 23 mujeres (48 %); la mediana de tiempo del inicio de los síntomas fue de 3.5 horas (cuartiles 25, 75: 2 a 6 horas, rango de 0 a 36 horas). Entre los factores de riesgo se encontró tabaquismo en 62.5 %, hipertensión arterial sistémica en 52.1 %, dislipidemia en 43.8 % y diabetes mellitus en 27.1 %. Dentro de la historia cardiovascular, 6.3 % de los pacientes tenía infarto previo y 25 %, angina previa (cuadro I). La mediana de los niveles de creatinfosfocinasa total fue de 81 U (cuartiles 25, 75: 42 a 382 U, rango de 18 a 979 U), debido a que se incluyeron pacientes sanos. La variabilidad intraob-

**Cuadro II.** Valoración diagnóstica de la determinación cualitativa de troponina I, CPK-MB y mioglobina en pacientes con dolor torácico, respecto a la determinación de creatinfosfocinasa sérica total

Valor diagnóstico	Creatinfosfocinasa sérica total (2 veces lo normal)		
	CPK-MB	Mioglobina	Troponina I
Sensibilidad (%)	100	100	100
Especificidad (%)	94	91	94
VPP (%)	89	84	89
VPN (%)	100	100	100
CP	8.7	5.5	8.7

VPP = valor predictivo positivo, VPN = valor predictivo negativo, CP = cociente de probabilidad

servador e interobservador para los parámetros cualitativos con el índice de Kappa fue de 0.8 y 0.87 respectivamente para troponina I.

Tomando como patrón de referencia la elevación de la creatinfosfocinasa al doble del valor normal, para la troponina I, mioglobina y CPK-MB, la especificidad fue de 94, 91 y 94 % respectivamente; la sensibilidad fue de 100 % para las tres al igual que el valor predictivo negativo; el valor predictivo positivo fue de 89, 84 y 89; el cociente de probabilidad de 8.7, 5.5 y 8.7 (cuadro II).

## Discusión

Cuando los miocitos se necrosan existe liberación de marcadores bioquímicos que indican daño y la extensión de éste. Sin embargo, el marcador ideal para orientar el diagnóstico debe tener alta sensibilidad y especificidad, elevación rápida (para diagnóstico oportuno) y vida media prolongada (para diagnóstico tardío), influencia en el tratamiento de los pacientes, así como validez clínica, bajo costo, precisión y exactitud.<sup>13</sup> Las troponinas han sido consideradas marcadores de elección en la evaluación de un síndrome coronario agudo, ya que se acercan a las características ideales,<sup>6</sup> por lo que su determinación desde las primeras horas de los síntomas es indispensable en todo síndrome coronario agudo, aunque existen algunos estudios que han mostrado ausencia de isquemia aguda hasta en 75 % de los pacientes con síntomas sugestivos de ella,<sup>14</sup> si bien en un estudio con 205 pacientes a quienes se les determinó cuantitativamente CPK-MB, troponina I y mioglobina, la troponina I mostró alta exactitud diagnóstica (sensibilidad y especificidad de 100 %) respecto al diagnóstico final, al igual que nuestros hallazgos.<sup>15</sup>

La valoración de los marcadores de necrosis miocárdica desde la fase prehospitalaria en pacientes con síndrome

coronario agudo no ha merecido grandes estudios, probablemente debido al tiempo necesario para su liberación: la primera hora para la mioglobina y entre las tres y cuatro horas para la troponina I y CPK-MB. En una urbe como la Ciudad de México, considerada entre las más grandes del mundo, con todas las complicaciones para llegar a un sitio, son pocos los casos que ingresan a un servicio de urgencias antes de las primeras cuatro horas de evolución de los síntomas. De tal forma, ya que dichos marcadores inician su liberación precisamente en la fase prehospitalaria, su medición en este periodo puede ayudar al diagnóstico, estratificación y estrategia de tratamiento de los pacientes con síndrome coronario agudo. En nuestro estudio, la mediana de tiempo del inicio de los síntomas y la solicitud de atención prehospitalaria o atención en un servicio de urgencias fue de 3.5 horas.

Nuestros resultados en un espectro amplio de individuos —sujetos sanos y pacientes con síndrome coronario agudo en sus diferentes manifestaciones clínicas (angina inestable, infarto sin elevación del segmento ST e infarto con elevación del ST)—, mostraron que los marcadores de necrosis miocárdica tuvieron altos niveles de sensibilidad, especificidad, de valores predictivos positivo y negativo y cociente de probabilidad en los síndromes coronarios agudos, cuando la valoración se llevó a cabo desde la fase prehospitalaria. Además de ser accesible, fácil de realizar en la ambulancia, aun por el equipo paramédico, la determinación de dichos marcadores es de gran ayuda para descartar o corroborar la presencia de un síndrome coronario agudo, lo cual se traduce en menor tiempo en el inicio del tratamiento oportuno de estos pacientes, sobre todo cuando se trata de infarto agudo del miocardio, puesto que da la pauta para iniciar trombólisis (cuando no se tenga acceso a una sala de hemodinámica) y la administración de fibrinolíticos, cuyos beneficios se han demostrado en más de 29,000 pacientes por reducción significativa de la mortalidad.<sup>16</sup>

## Referencias

1. Dirección General de Estadística e Informática. Estadísticas vitales, daños a la salud y mortalidad. México: Secretaría de Salud; 2002.
2. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics-2004 Update, Dallas, TX: American Heart Association;2003.
3. Fox KF, Cowie MR, Word RA, et al. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. Eur Heart J 2001;22:228-286.
4. Edmondstone WM. Cardiac chest pain: does body language help the diagnosis? BMJ 1995;311:1660-1661.
5. Brady WJ, Syrverud SA, Beagle C, et al. Electrocardiographic ST-segment elevation. Acad Emerg Med 2001;8:961-967.
6. 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. JACC 2000;36:959-969.

7. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, et al. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Recommendation of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2002;23:1809-1840.
8. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 Guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee on the management of patients with unstable angina). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1366-1374.
9. Norgaard BL, Andersen K, Thygesen K, et al. Long-term risk stratification of patients with acute coronary syndromes: characteristics of troponin T testing and continuous ST segment monitoring. *Heart* 2004;90:739-744.
10. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, et al. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 1997;337:1648-1653.
11. Green GB, Beaudreau RW, Chan DW, et al. Use of troponin T and creatine kinase-MB subunit levels for risk stratification of emergency department patients with possible myocardial ischemia. *Am Emerg Med* 1998;31:19-29.
12. Jernberg T, Lindahl B, James S, et al. Comparison between strategies using creatine kinase-MB (mass), myoglobin and troponin T in the early detection or exclusion of acute myocardial infarction in patients with chest pain and a nondiagnostic electrocardiogram. *Am J Cardiol* 2000;86:1367-1371.
13. Kemp M, Donovan J, Hooper J. Biochemical markers of myocardial injury. *Br J Anaesth* 2004;93:63-73.
14. Selker HP, Beshansky JR, Griffith JL, et al. Use of the acute cardiac ischemia time-insensitive predictive instrument (ACI-TIPI) to assist with triage of patients with chest pain or other symptoms suggestive of acute ischemia: a multicenter, controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1998;129:845-855.
15. Caragher TE, Fernandez BB, Jacobs FL, et al. Evaluation of quantitative cardiac biomarker point-of-care testing in the emergency department. *J Emerg Med* 2002;22:1-7.
16. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *The Lancet* 1994;343:311-322.

