

Biomarcadores de daño miocárdico

Dr. Suilbert Rodríguez Blanco^a✉, Dr. Cs. Javier Almeida Gómez^b y Dr. Jeddú Cruz Hernández^c

^a Policlínico "Nguyen Van Troi". Centro Habana. La Habana, Cuba.

^b Hospital "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

^c Instituto de Endocrinología. La Habana, Cuba.

Full English text of this article is also available

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 21 de octubre de 2013

Modificado: 18 de febrero de 2014

Aceptado: 20 de marzo de 2014

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses

Abreviaturas

BNP: péptido natriurético cerebral

ECG: electrocardiograma

ICP: intervencionismo coronario percutáneo

IM: infarto de miocardio

miRNA: microRNA

NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido cerebral

PN: Péptidos natriuréticos

SCA: síndrome coronario agudo

TnC: troponinas cardíacas

US: ultrasensibles

VPN: valor predictivo negativo

Versión On-Line:

Español - Inglés

✉ S Rodríguez Blanco

Calle 17 N° 1470 e/ 28 y 30

Vedado, CP 10400. La Habana, Cuba.

Correo electrónico:

suilbert@infomed.sld.cu

RESUMEN

El dolor torácico agudo es un síntoma frecuente en los servicios de urgencia. Las determinaciones seriadas de biomarcadores cardíacos en su valoración, ayuda al diagnóstico, a estratificar el riesgo, y tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas. Se propone una revisión sobre los biomarcadores de daño miocárdico: troponinas cardíacas, creatinquinasa fracción MB, péptidos natriuréticos y otros nuevos biomarcadores cardíacos; así como su comportamiento en el síndrome coronario agudo y otras cardiopatías. Son una herramienta esencial para la valoración de pacientes con dolor torácico, como complemento de la clínica, fundamentalmente las troponinas cardíacas, por su alta sensibilidad y el valor predictivo negativo.

Palabras clave: Dolor torácico, Biomarcadores cardíacos, Diagnóstico, Síndrome coronario agudo

Biomarkers of myocardial injury

ABSTRACT

Acute chest pain is a frequent symptom in emergency services. The serial measurements of cardiac biomarkers, in their assessment, aid diagnosis, risk stratification, and have prognostic and therapeutic implications. A review of biomarkers of myocardial injury is proposed: cardiac troponins, creatine kinase MB fraction, natriuretic peptides and other novel cardiac biomarkers; as well as their behavior in acute coronary syndrome and other heart diseases. They are an essential tool for the evaluation of patients with chest pain, in addition to the clinical method, mainly cardiac troponins because of its high sensitivity and negative predictive value.

Key words: Chest pain, Cardiac biomarkers, Diagnosis, Acute coronary syndrome

INTRODUCCIÓN

El dolor torácico agudo es uno de los síntomas más frecuentes encontrados en los servicios de urgencia, la valoración precoz facilita la implementación inmediata de algoritmos diagnósticos y terapéuticos, decisivos para un pronóstico favorable; por el contrario una valoración prolongada en el tiempo,

del dolor torácico en urgencias, no solo empeora el pronóstico, sino que aumenta el trabajo y el costo económico. De esta manera, a los pacientes con dolor torácico, sospechoso de isquemia miocárdica, se les deben realizar (además de la valoración clínica y electrocardiográfica) determinaciones seriadas de biomarcadores cardíacos que ayudan a estratificar el riesgo y definir su diagnóstico¹.

Estos biomarcadores son proteínas, componentes estructurales de las células que se liberan a la circulación cuando ocurre una lesión miocárdica². Son parámetros biológicos que al cuantificarlos indican un proceso normal, patológico, o aportan una idea de la posible respuesta terapéutica del paciente. Por lo tanto, desempeñan un papel fundamental en el diagnóstico, la estratificación de riesgo y en el tratamiento de los pacientes con dolor torácico y sospecha de síndrome coronario agudo (SCA), y cuadros de exacerbación de insuficiencia cardíaca (IC)².

Estos biomarcadores constituyen el centro en la nueva definición de infarto de miocardio (IM), formulada por el Colegio Americano de Cardiología (ACC) y la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). La lesión miocárdica se detecta mediante biomarcadores sensibles y específicos, cuando estos aumentan sus concentraciones³. La evidencia histológica de la lesión miocárdica con necrosis también puede detectarse en condiciones clínicas asociadas a lesión miocárdica no isquémica, como ocurre en la IC, la insuficiencia renal, la miocarditis, las arritmias, la embolia pulmonar o los procedimientos quirúrgicos coronarios o percutáneos sin incidentes. No se debe calificar estos casos como IM o una complicación de los procedimientos, sino como una lesión miocárdica³.

Las investigaciones en este ámbito han aportado una larga lista de nuevos pacientes posiblemente necesitados de la determinación de marcadores de daño miocárdico, pero no todos cumplen los criterios de tiempo y aplicación a la clínica. El acercamiento y dominio en el avance de estas nuevas pruebas incruentas, es necesario para obtener mejores resultados en la atención a pacientes con enfermedades cardiovasculares⁴.

Troponinas cardíacas (TnC)

Troponinas cardíacas convencionales

Las TnC I y T son componentes del aparato contráctil de las células miocárdicas que se encuentran casi exclusivamente en el corazón. Aunque las elevaciones

de estos biomarcadores en la sangre reflejan una lesión que resulta en necrosis de las células miocárdicas, no indican el mecanismo subyacente⁵. Se han propuesto varias posibilidades para liberar las proteínas estructurales del miocardio, incluida la recuperación normal de las células miocárdicas, apoptosis, liberación celular de productos de degradación de la troponina, aumento de la permeabilidad de la pared celular, formación y liberación de ampollas membranosas y necrosis miocítica^{4,6}.

Durante las últimas 2 décadas, las TnC han surgido como el biomarcador preferido para la determinación incruenta de lesión miocárdica⁷. La definición actual de IM agudo en un contexto clínico, que indique o sea compatible con isquemia miocárdica, requiere el hallazgo de un patrón de ascenso o descenso en los valores de algún biomarcador de daño o necrosis miocárdica, preferiblemente, por sus altas sensibilidad y especificidad, la troponina; al menos uno de los valores de troponina debe estar situado por encima del percentil 99 del límite superior de referencia (LSR), según el método utilizado en cada laboratorio. Se deben extraer muestras de sangre en la primera evaluación para medir la TnC y repetirlas a las 3-6 horas. Se necesitan muestras posteriores si ocurren más episodios isquémicos o cuando el tiempo de inicio de los síntomas no sea preciso.

Sin embargo, numerosas situaciones agudas y crónicas, distintas del SCA, producen elevaciones pequeñas de los niveles de TnC, como ocurre en la miopericarditis, las lesiones tóxicas, la sobrecarga cardíaca excesiva, entre otras⁸⁻¹⁰. Dentro de las crónicas se pueden señalar a la enfermedad renal crónica y la IC, con elevaciones marcadas de las TnC, pero sin cambios agudos en sus valores^{3,11-14}.

Es importante señalar, que en pacientes con altas probabilidades de infarto agudo de miocardio (IAM), que acuden mucho tiempo después del inicio de los síntomas, no es necesario un patrón de ascenso o descenso en los niveles de TnC para el diagnóstico, ya que se pueden encontrar cerca del umbral de la curva tiempo-concentración de TnC o de declive lento de dicha curva¹¹.

En un estudio observacional de pacientes, con clínica de dolor torácico compatible con SCA, a los que se les realizó un protocolo de diagnóstico rápido para identificar grupos de bajo riesgo, se demostró su utilidad al combinar los hallazgos en el electrocardiograma (ECG), con determinaciones de TnC-T al ingreso y a las

2 horas, y el cálculo del índice TIMI¹⁵. Se definió bajo riesgo cuando el ECG y la TnC-T fueron negativas, y el índice TIMI fue 0. Este protocolo posee alta sensibilidad y un elevado poder predictivo negativo.

En relación con el intervencionismo coronario percutáneo (ICP), el marcador más sensible en la detección de daño miocardio es el incremento de TnC I ó T¹⁶. El IM relacionado con la ICP se define por la elevación de los títulos de TnC $> 5 \times$ percentil 99 del LSR en pacientes con valores basales normales (≤ 99 percentil del LSR), o un aumento de TnC $> 20 \%$ si los valores basales eran elevados y estables, o descienden³.

La implicación pronóstica de una elevación de TnC después de un ICP no está totalmente clara. Los estudios realizados por Gómez-Hospital, *et al.*¹⁶, Fuchs *et al.*¹⁷ y Cavallini *et al.*¹⁸, mostraron que cualquier incremento de TnC detectados después de ICP no tienen implicaciones pronósticas en el seguimiento a medio o largo plazo, pues se relacionan con un daño miocárdico mínimo. Por su parte, Fuchs *et al.*¹⁷ y Nallamothu *et al.*¹⁹, concluyen que un aumento de estos biomarcadores, después de ICP, incrementa el riesgo de complicaciones a corto plazo (intra-hospitalarias); aunque Nallamothu *et al.*¹⁹ lo considera cuando el valor de TnC es de más de 8 veces su punto de corte.

La diferencia del estudio publicado por Gómez-Hospital *et al.*¹⁶ es que añade el valor de la CK-MB, lo que permite diferenciar el daño miocárdico mínimo (sin alteración del pronóstico) de la mionecrosis (daño miocárdico mayor). Este estudio concluye que en pacientes con enfermedad coronaria estable o inestable con marcadores de daño miocárdico negativos antes del procedimiento, un incremento del valor de troponina sin un incremento de CK-MB durante el ICP no está relacionado con episodios cardíacos adversos durante el seguimiento a largo plazo. Por el contrario, el incremento concomitante del valor de troponina I y de CK-MB se asocia a un aumento de la mortalidad durante el seguimiento. Este hecho indicaría la necesidad de determinar la CK-MB tras todo ICP para poder valorar la influencia en el pronóstico del daño miocárdico producido por este procedimiento.

Por otra parte, Prasad *et al.*²⁰ demostraron la menor sensibilidad de la TnC-I para la detección de daño miocárdico tras ICP, lo que significa que la TnC-T detecta mayor grado de daño.

El consolidado papel de las TnC en el diagnóstico del IAM queda eclipsado en el espectro de la IC por su elevación persistente en esta enfermedad. Ante un au-

mento brusco de TnC durante un episodio de IC aguda, se debe descartar un IAM tipo 1 (rotura-ulceración de la placa), aunque ha sido descrita la frecuente presencia de concentraciones elevadas de TnC en la IC aguda y crónica sin relación con este tipo de IAM²¹.

La liberación de troponinas al torrente circulatorio es común en pacientes diabéticos o con aterosclerosis extensa por: disfunción endotelial, isquemia subendocárdica (agravada por anemia o hipotensión), presiones de llenado ventricular elevadas y rigidez del miocardio. Dado que la clínica típica sugestiva de isquemia no siempre está presente, será adecuado realizar mediciones seriadas para situar los valores en el contexto de su elevación²¹.

Shave *et al.*²², en una revisión sobre la elevación de TnC en el ejercicio físico, concluyen que es probablemente debida a un fenómeno benigno relacionado con el goteo de TnC por la membrana del miocito en lugar de su necrosis. Esta conclusión debe ser analizada con cautela, dada la falta de seguimiento adecuado a largo plazo en los atletas de alto rendimiento²³. Existe evidencia creciente que en algunos de estos, después de varios años de práctica, pueden aparecer anomalías en el ventrículo derecho, agrandamiento, disfunción y potenciación de arritmias letales^{23,24}. Estos deportistas son clínica y genéticamente distintos a los pacientes con displasia arritmogénica del ventrículo derecho y cardiomiopatías familiares; una hipótesis planteada es la tensión que se crea en dicho ventrículo, lo que en ocasiones lleva a necrosis miocárdicas que, aunque son pequeñas, justifican la elevación de TnC después del ejercicio²⁵; el efecto acumulativo de estos episodios de necrosis, forman una fibrosis que resulta en disfunción del ventrículo derecho y potencian arritmias letales^{23,25}.

Las causas extracardíacas de liberación de TnC al torrente sanguíneo son, entre otras: distrofias musculares, procesos inflamatorios sistémicos o autoinmunes, y la insuficiencia renal; la relación existente entre esta última con la elevación de estos marcadores y el daño del miocardio es producido por la propia afectación de la enfermedad a nivel sistémico, y no por la disminución del filtrado glomerular²¹.

Troponinas cardíacas ultrasensibles

La industria ha ido mejorando la capacidad de detectar mínimas cantidades de TnC. Hoy se dispone de una generación de métodos de medición de TnC de alta sensibilidad o ultrasensibles (TnC-US), que están des-

plazando a los convencionales²⁶, con los que se ha mejorado la sensibilidad diagnóstica, especialmente en las primeras horas tras el comienzo de los síntomas²⁷.

Si han transcurrido menos de 6 horas desde el episodio de dolor, se aconseja una segunda determinación de TnC-US a las 3 horas de la llegada del paciente a urgencias; mientras que si han pasado más de 6 horas desde el cuadro de dolor, una sola determinación de TnC-US negativa es suficiente para descartar necrosis miocárdica. La TnC-US tiene un valor predictivo independiente respecto al pronóstico y la mortalidad a corto y medio plazos^{28,29}.

La TnC-US también tiene aspectos controvertidos. El aumento en la sensibilidad del método se produce a expensas de menos especificidad y valor predictivo positivo, lo que aumenta el número de falsos positivos³⁰⁻³². De los pacientes que acuden a urgencias con dolor torácico y muestran aumento de TnC-US en las primeras horas del inicio de los síntomas, solo un 50-80 % tiene un IAM como diagnóstico final²⁷. De ahí la necesidad de considerar siempre el valor de la TnC-US dentro de un contexto clínico determinado y siempre tras la exclusión de otras causas graves que hayan podido inducir un aumento en las concentraciones de este marcador.

Con el advenimiento de la TnC-US, las causas de elevación de TnC no relacionadas con SCA, se han vuelto más comunes en pacientes que acuden a urgencias con dolor precordial³³. En el caso de la IC crónica, un gran número de pacientes presentan valores de TnC elevados de forma crónica, dato que aumenta con el uso de TnC-US. Aquellos con valores elevados o curvas en marcado ascenso, o ambos, presentarán peor evolución que los que mantienen valores estables²¹.

Un estudio publicado en la revista *Journal of The American Heart Association*³⁴, comparó la capacidad diagnóstica de las TnC convencionales con las TnC-US en una población que acude a urgencias con sospecha de IAM, y se utilizó el percentil 99 como punto de corte. La sensibilidad y especificidad fue de 89 y 80 % para la primera, y de 91 y 74 % para la TnC-US. Se concluye que en una población no seleccionada de pacientes que acuden a urgencias, la rentabilidad diagnóstica de ambas troponinas no difiere. Con la TnC-US se detectan más enfermedades cardíacas; sin embargo, no predice de forma independiente ni los reingresos en urgencias, ni la mortalidad por cualquier causa. Estos resultados pueden parecer contradictorios a otros

estudios que analizan la eficacia diagnóstica de la TnC-US; no obstante, estos han sido realizados en poblaciones seleccionadas de pacientes con dolor torácico, y elevada prevalencia de la enfermedad.

El estudio PITAGORAS³⁵ es una investigación multicéntrica española que evaluó la troponina T ultrasensible (TnT-US) en pacientes con dolor torácico y troponina convencional normal. Sus resultados principales indican que la historia clínica y el ECG son los instrumentos fundamentales para el diagnóstico de SCA en estos pacientes, aunque la ausencia de cantidades detectables de TnT-US, muestra un elevado valor predictivo negativo (VPN) que podría ser de utilidad clínica. Además, en pacientes que acuden al servicio de urgencias por dolor torácico sin daño o con mínimo daño miocárdico no detectable con la troponina habitual, la TnT-US aporta información sobre el diagnóstico y el pronóstico; por consiguiente, puede ayudar en la toma de decisiones.

En resumen, la TnT-US ha mejorado el diagnóstico del SCA en pacientes que se presentan con dolor torácico y TnC convencional normal, preferiblemente en las primeras horas³⁶.

CK-MB

La tercera definición de infarto de miocardio³ indica que en caso de que no haya una prueba de TnC disponible, la mejor alternativa es la CK-MB, medida mediante la prueba de masa. Al igual que con la troponina, un valor de CK-MB elevado > 99 percentil del LSR, se designa como el umbral de decisión para el diagnóstico de IM, y se deben utilizar valores específicos por sexo^{37,38}.

En el caso de IAM asociado a ICP, se puede establecer con un aumento de la CK y su isoforma CK-MB, 3 veces por encima del valor normal, incremento que se asocia a reducción de la supervivencia durante el seguimiento¹⁶. En el estudio de Gómez-Hospital *et al.*¹⁶, el aumento de la CK-MB se relacionó con mionecrosis y esta a su vez, con alteraciones importantes de la circulación coronaria en un territorio concreto, como el fenómeno de no-reflujo o la oclusión de la rama lateral, lo cual causa un daño estructural en el miocardio. En este estudio se concluye que en un grupo de pacientes con enfermedad coronaria estable o inestable con marcadores de daño miocárdico negativos antes del procedimiento, un incremento del valor de troponina sin un incremento de CK-MB durante el ICP no está relacionado con episodios cardíacos adver-

sos durante el seguimiento a largo plazo. Por el contrario, el incremento concomitante del valor de troponina I y de CK-MB está asociado con un incremento de mortalidad durante el seguimiento. Este hecho indicaría la necesidad de determinar la CK-MB tras todo ICP para poder valorar la influencia en el pronóstico del daño miocárdico producido por el ICP.

Péptidos natriuréticos (PN)

Los péptidos natriuréticos, denominados hormonas cardíacas, también son utilizados como marcadores de daño miocárdico. Estos incluyen al péptido natriurético auricular (secretado principalmente por el miocito auricular), al péptido natriurético cerebral (*BNP*, por sus siglas en inglés), secretado por el miocito ventricular (la denominación se debe a que fue aislado por primera vez en el cerebro porcino), y el péptido natriurético tipo C (expresado principalmente en las células endoteliales)^{1,39}.

El *BNP* y su forma inactiva o fracción aminoterminal del propéptido cerebral (NT-pro*BNP*), derivan a su vez de un precursor (pro*BNP*), que se libera a la circulación desde los miocitos ventriculares en respuesta a un aumento del estrés parietal, como la isquemia miocárdica³⁹, aunque hay diferencias en parámetros cinéticos y analíticos, sus papeles en la clínica son iguales⁴⁰.

Los PN se sintetizan de precursores polipeptídicos, y junto con el sistema nervioso simpático y otras hormonas desempeñan un papel importante en la homeostasis⁴¹. Los efectos fisiológicos del *BNP* incluyen la vasodilatación periférica, la estimulación de la natriuresis, la inhibición de los sistemas nervioso-simpático y renina-angiotensina-aldosterona, y el crecimiento de los huesos largos, entre otros^{1,42}.

Esto hace al *BNP* un marcador diagnóstico útil para varias condiciones fisiopatológicas. Se han encontrado concentraciones de PN en situaciones de tensión, trauma, hipotensión y sepsis grave, fracaso multiorgánico, trastornos intrínsecos del miocardio e hipertensión y embolia pulmonar^{40,43,44}.

Los PN son sensibles como herramientas de diagnóstico, pero les falta especificidad para excluir o incluir pacientes con SCA. Estos podrían aportar información pronóstica en SCA, independientemente de la estratificación de riesgo clásica, y es controversial su papel en el diagnóstico precoz del dolor torácico agudo. Los episodios de isquemia miocárdica aumentan el estrés de la pared ventricular y los PN se liberan al torrente sanguíneo, además de que la isquemia por sí

misma, también facilita su liberación⁴⁵, por lo que pueden detectarse antes de que suceda la necrosis del miocito o en ausencia de esta, y por consiguiente, son detectables en pacientes con SCA y TnT-US normal o todavía normal, lo que pudiera dar un valor adicional al *BNP*, al aumentar la sensibilidad del diagnóstico precoz del dolor torácico isquémico cuando se añade a la detección de los marcadores tradicionales⁴⁶.

Estudios en todo el espectro de los SCA, incluidos los pacientes con troponina normal, han demostrado que un incremento de los PN se asocia a mayor riesgo de episodios cardiovasculares. Además, en algunos de estos estudios, el valor pronóstico fue adicional al proporcionado por la troponina. Específicamente en pacientes con dolor torácico y troponina normal evaluados en unidades de dolor torácico, la elevación de NT-pro*BNP* aumentó el riesgo de muerte o IAM al año de seguimiento^{47,48}. Se ha señalado que las bajas cifras de NT-pro*BNP* en el dolor torácico con troponina normal, podrían identificar a los pacientes de menor riesgo que serían egresados desde el servicio de urgencias^{49,50}. Asimismo, en prevención primaria, la elevación de los PN permitió identificar isquemias asintomáticas⁵¹.

En este sentido, Sanchis *et al.*³⁶ al analizar el papel del NT-pro*BNP*, añadido a la determinación de TnT-US en el diagnóstico y pronóstico a corto plazo de pacientes con dolor torácico en servicios de urgencias, y que presentaban cifras normales de TnC convencional en 2 determinaciones seriadas (6 y 8 horas); encontraron que el NT-pro*BNP* mostró un valor marginal para la evaluación del dolor torácico de origen incierto, cuando se utiliza la TnT-US; por lo que carece de valor adicional para predecir el diagnóstico o estimar el pronóstico. Entre las razones que intentan explicar estos resultados se encuentra que en los SCA, el pico de NT-pro*BNP* aparece entre 16 y 24 horas tras el inicio de los síntomas⁵²; es posible que una determinación a las 24 horas hubiera incrementado el valor predictivo.

A estos resultados se contraponen los obtenidos por Truong *et al.*⁵³ y Melki *et al.*⁵⁴, que concluyen que la medición adicional del NT-pro*BNP* mejoran la capacidad diagnóstica⁵³ y pronóstica⁵⁴ en la atención inicial de pacientes evaluados con pruebas de TnT-US. Los puntos de corte elegidos para el NT-pro*BNP* por Sanchis *et al.*³⁶, Truong *et al.*⁵³, y Melki *et al.*⁵⁴ fueron 125, 50 y 300 ng/l, respectivamente, los que se seleccionaron arbitrariamente, pues no hay valores de referencia establecidos para su utilización en el diag-

nóstico de SCA y en ninguno de estos trabajos se han sopesado los múltiples factores que influyen a la hora de considerar qué valores de PN son normales (edad, sexo, masa magra corporal, insuficiencia renal)^{1,55}.

La relación de *BNP* con el binomio isquemia miocárdica - disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (DSVI) fue estudiada por Nadir *et al.*⁵⁶, quién concluye, en 3 poblaciones separadas, que un valor desproporcionadamente alto de *BNP* para el grado de DSVI podría deberse a una isquemia insospechada, y un valor muy bajo de este biomarcador podría ser útil para descartar la isquemia en presencia de tal disfunción.

La utilidad clínica del *BNP* se ha establecido en distintas situaciones clínicas en el contexto de la DSVI asintomática y la IC clínica, y ha sido valorada como posible método para el cribado de la DSVI^{57,58}.

En la IC la secreción de estos péptidos aumenta con la progresión de la enfermedad, y la medición de su concentración plasmática se ha convertido en una útil herramienta diagnóstica, pronóstica y de evaluación de la respuesta al tratamiento. De esta forma, la determinación de *BNP* o NT-pro*BNP* está incluida en el algoritmo diagnóstico de la IC aguda y crónica recomendado en las guías de práctica clínica vigentes. El principal valor de esta determinación reside en su alto VPN, que permite descartar IC cuando sus concentraciones no están aumentadas⁵⁹.

Sin embargo, aunque los valores bajos de *BNP* (<100 pg/ml) excluyen la IC, y los valores muy elevados (> 400 pg/ml) apoyan fuertemente el diagnóstico, hay una amplia zona gris (valores entre 100 y 400 pg/ml) donde las dudas diagnósticas se mantienen⁵⁸.

Dentro de los escenarios de utilidad del *BNP* en la IC, la detección precoz de la DSVI es aún un asunto por dilucidar. Lobos *et al.*⁵⁸ concluyen que el *BNP* puede tener utilidad en el diagnóstico precoz de DSVI en pacientes de alto riesgo de IC en atención primaria, con similares valores de sensibilidad y especificidad. Al utilizar un punto de corte de 71 pg/ml se alcanza un elevado VPN (> 96 %). Niveles de *BNP* < 100 pg/ml (o un NT-pro*BNP* < 300 pg/ml), permiten descartar una IC aguda en 9 de cada 10 casos.

El estudio PROBE-HF⁶⁰ encontró una sensibilidad de 100 % y un VPN de 99,5 % para detectar disfunción ventricular asintomática (sistólica y diastólica moderada o grave), al utilizar el NT-pro*BNP* con un mejor punto de corte de 125 pg/ml.

En este sentido, Jacob *et al.*⁶¹ analizaron, con los datos del registro *Epidemiology Acute Heart Failure*

Emergency (EAHFE)⁶², el valor pronóstico del *BNP* en pacientes con IC aguda atendidos en servicios de urgencias hospitalarios, y concluyeron que si bien la determinación del *BNP* tiene valor pronóstico en un individuo concreto que consulta por IC aguda en urgencias, dicho valor pierde interés ante el hecho de que en los pacientes en los que no se determina este *BNP* el pronóstico es similar, sin impacto en la supervivencia. Estos mismos autores^{61,62} señalan que muchas de las publicaciones revisadas coinciden en que aún quedan interrogantes en este campo, como valorar las posibles implicaciones clínicas, terapéuticas y económicas de esta intervención.

En resumen, la utilidad del *BNP* en la IC es como sigue:

- a) La determinación de *BNP* es muy útil en pacientes con disnea para descartar su origen cardíaco (VPN 98 %), por lo que se incluye actualmente en el algoritmo diagnóstico inicial de la IC en la guías de práctica clínica.
- b) En pacientes asintomáticos hay dudas sobre su pertinencia en el cribado de la disfunción ventricular sistólica, por lo que no parece indicado en la comunidad o en la población de bajo riesgo (baja prevalencia de la enfermedad).
- c) En determinados subgrupos de alto riesgo se han documentado resultados positivos del cribado, pero existe cierta heterogeneidad y hay pocos estudios realizados en el ámbito de la atención primaria.

Nuevos biomarcadores

Existen docenas de nuevos marcadores de daño miocárdico, que reflejan una variedad de vías fisiopatológicas que se alteran en pacientes con SCA, y que se asocian a un incremento potencial de riesgo⁶³⁻⁶⁵. Estos incluyen marcadores de isquemia e inflamación (albúmina modificada por la isquemia, proteína cardíaca vinculada a ácido graso, mieloperoxidasa), disfunción vascular (metaloproteínasa-9, proteína A plasmática asociada al embarazo), estrés biomecánico (ST2, co-peptina, factor diferenciador del crecimiento, GDF-15), homeostasis (fibrinógeno, activador del inhibidor del plasminógeno-1) y relacionados con el metabolismo de los lípidos (lipoproteína asociada a la fosfolipasa A₂). Por una variedad de razones es imposible alcanzar el uso clínico extendido en la mayoría de estos nuevos marcadores. Algunos podrían mejorar consistentemente los marcadores establecidos (**Tabla**).

En un estudio de casos sospechosos de SCA⁶³, nin-

Tabla. Utilidad diagnóstica, pronóstica e implicación clínica de los nuevos biomarcadores^{9,33,40,48-51,59,66}.

Nuevos Biomarcadores	Diagnóstico SCA/IAM	Pronóstico	Implicación clínica
Albúmina modificada por la isquemia	*/-	*	-
Proteína cardíaca vinculada a ácido graso	*/-	**	-
Factor diferenciador del crecimiento, GDF-15	**/-	**	*
Proteína A plasmática asociada al embarazo	*/-	-	-
Mieloperoxidasa	*/-	**	-
ST2	*/-	*	-
Fosfolipasa lisosomal A2	*/-	**	*
Copeptina	*/-	*	-
Fibrinógeno	*/-	**	-
Activador inhibidor del plasminógeno-1	*/-	-	-
Dímero-D	*/-	-	-

Leyenda. -: ausencia de evidencia, *: evidencia contradictoria, **: evidencia no concluyente.

guno de los más de 10 nuevos biomarcadores probados se acercó a la sensibilidad de la TnC en el diagnóstico del IAM. De estos, el GDF-15, que se libera en el miocito durante la isquemia y reperusión, ha sido prometedor. En cohortes de pacientes con dolor torácico⁶³ y SCA sin elevación del segmento ST⁶⁴, el elevado nivel del GDF-15 se asocia con riesgo aumentado de muerte e IAM, independientemente de los cambios en el ECG, las TnC o los PN elevados. Además, se ha estudiado en pacientes sometidos a cirugía cardíaca⁶⁵, donde predice morbilidad y mortalidad postoperatorias.

Otro marcador de inflamación no específico, que se ha evaluado extensivamente en los SCA, es la proteína C reactiva. Se ha demostrado que aunque no es específico para el diagnóstico de SCA, sus niveles aumentados se asocian a peor pronóstico en pacientes con SCA⁶⁶. La evidencia experimental y clínica hace pensar que la inflamación tiene un papel crucial en la iniciación y progreso de la aterosclerosis, y no se ha aclarado si la inflamación simplemente acompaña al proceso aterosclerótico o representa un papel mayor. Basados en esto, la proteína C reactiva de alta sensibilidad, es prometedora; con ella se han identificado grupos de alto riesgo de accidentes cardiovasculares recurrentes

en pacientes con aterosclerosis manifiesta⁶⁷.

MicroRNA

El microRNA (miRNA) se perfila como el biomarcador más prometedor en las enfermedades cardiovasculares. Son moléculas pequeñas, no codificadoras, que actúan como reguladores negativos de la expresión de genes⁶⁸, envueltos en una amplia gama de procesos biológicos y en el control de importantes funciones celulares⁶⁹.

La identificación de miRNA específicos como importantes reguladores de la biología celular ha abierto nuevas puertas en la clínica, al usarlos como herramientas en el diagnóstico, pronóstico y estrategia terapéutica⁶⁸. Se ha demostrado

que el miRNA juega un papel fisiológico en la homeostasis cardiovascular y en la patogénesis de las enfermedades cardiovasculares. Altas o bajas expresiones de ellos son causa o consecuencia de procesos patológicos^{70,71}. Varios de estos biomarcadores, tienen un prometedor potencial como el miRNA 423-5p, que se expresa en el miocito y aumenta en la sangre de pacientes con IC, así como los miRNA-145, -155, -92a, -17 y -126, que se alteran significativamente en pacientes con enfermedad arterial coronaria comparado con el grupo control⁷².

La expresión cardíaca de miRNA después de un IAM se evidencia en el miRNA-1, -29b, -126, y -499, con una baja expresión una semana después del IAM; estos miRNA recuperan su expresión normal básica a los 14 días del SCA⁷³. En contraste, otro estudio reveló que los miRNA-1 y -206, se encuentran aumentados en un período de semanas, luego del IAM en el ventrículo infartado⁷⁴.

La reducción de miRNA en la zona peri-infarto podría reflejar un miocardio viable⁷⁵. En muestras de corazón humano se ha encontrado que los miRNA-1 y -133a/b tenían una baja expresión en el tejido infartado y el miRNA-1, alta expresión en tejidos remotos. Además, altas expresiones de miRNA-21, -214 y -233; y

baja expresión de miRNA-29b y -143 se han encontrado en zonas fronterizas de miocardio infartado de humanos⁷⁶.

El IAM puede inducir un modelo de expresión específico de miRNA que estaría directamente relacionado con un daño específico de las células miocárdicas, lo que hace de estos un blanco terapéutico potencial para reducir el daño miocárdico, influir en el remodelado adverso y en la escena clínica del IAM⁷⁵.

Actualmente existen aproximadamente 20 estudios clínicos diseñados para investigar si los miRNA circulantes pueden servir como biomarcadores de daño miocárdico. Los niveles de expresión de miRNA circulantes en las enfermedades cardiovasculares, su estabilidad y aparición temprana, los hacen sumamente convenientes como biomarcadores para el SCA.

Recientemente se ha demostrado la asociación de miRNA circulantes con lesiones miocárdicas⁷⁷. Comparado con las TnC, los miRNA están perceptibles en la circulación más tempranamente después de un IAM (esto se explica porque las TnC son parte del aparato miofibrilar contráctil que son complejos de proteínas grandes, y los miRNA son proteínas más pequeñas que se liberan de forma controlada; lo que explica la diferencia de tiempo en la descarga luego de un IAM), lo que puede beneficiar en el diagnóstico de IAM y en la terapia de revascularización⁷⁵.

Tres estudios han investigado los miRNA en pacientes con dolor torácico sospechoso de IAM que se presentan a urgencias⁷⁸⁻⁸⁰. En una comparación de múltiples miRNA, estos mostraron un incremento en la especificidad y sensibilidad en el diagnóstico de IAM^{78, 81}. Incluso cuando se combinaron con TnT-US y con un modelo clínico (historia clínica y factores de riesgo cardiovascular), los miRNA agregaron poder discriminativo que apoya la teoría de que pueden usarse como marcadores de diagnóstico temprano independiente de SCA. La valoración combinada de miRNA circulantes y TnC podría usarse para aumentar la especificidad y sensibilidad en el diagnóstico del IAM.

En conclusión, los miRNA son prometedores para la enfermedad arterial coronaria sintomática y asintomática, y proporciona información valiosa para el diagnóstico y pronóstico de estos pacientes. Además, pudieran sustituir a los biomarcadores establecidos, pero para ello habrá que vencer desafíos en su aplicación clínica rutinaria; primero, lograr un mayor conocimiento de su composición sanguínea y segundo, mejorar problemas técnicos en su determinación⁸².

Por su parte, Lin *et al.*⁸³, en una revisión de la evidencia del uso de nuevos biomarcadores en el diagnóstico de SCA, en pacientes con dolor torácico y clínica sugestiva de isquemia miocárdica, concluyen que hay poca evidencia del uso rutinario de nuevos biomarcadores; sin embargo, varios de ellos tienen el potencial para mejorar la sensibilidad de diagnosticar los SCA cuando se combinan con TnC.

Estrategia multimarcador

La dirección correcta a seguir en los SCA, está muy ligada a su reconocimiento temprano, para una adecuada estratificación del pronóstico⁸⁴. En un estudio de Bhardwaj *et al.*³³, cuyo objetivo fue evaluar el papel de los nuevos biomarcadores frente a los ya establecidos en la evolución diagnóstica del SCA, se estudiaron pacientes con dolor torácico que acudieron a urgencias y se evaluó el valor diagnóstico de 5 biomarcadores, NT-proBNP, albúmina modificada por la isquemia, proteína cardíaca vinculada a ácido graso, TnC I-US y ácidos grasos libres, para detectar los pacientes con SCA, comparados con TnC T. Se llegó a la conclusión de que en estos pacientes ni la albúmina modificada, ni la proteína cardíaca vinculada a ácido graso, detectaban ni excluían los SCA; mientras que el NP-proBNP, la TnI-US y los ácidos grasos libres agregaron información al diagnóstico con TnT.

En otro estudio, que compara la TnC sola con una estrategia dual (TnT más PN)⁵³, con el objetivo de mejorar el diagnóstico de SCA en una sola muestra de sangre y proporcionar información fisiológica de la enfermedad cardiovascular en pacientes que acuden a urgencias con dolor torácico; los pacientes con SCA tenían concentraciones más altas de cada biomarcador comparados con los que no lo presentaban ($p < 0.01$). Al agregar el PN, específicamente el NT-proBNP, a ambas troponinas (TnC y TnT-US), se reclasificaron los episodios. Los resultados con estrategia dual negativa mejoraron la sensibilidad (TnC T de 38 % a 83-86 %; la TnT-US de 59 a 86-90 %) y los valores predictivos negativos (la TnC de 94 % a 97-98 %; la TnT-US de 96 a 97-98 %) para los SCA. Se concluyó que en pacientes con una probabilidad de baja a intermedia de SCA, la combinación de PN con TnC o TnT-US mejora la capacidad diagnóstica y permite reclasificar a los pacientes con sospecha de SCA. Estos datos se contraponen a los resultados del estudio presentado por Sanchis *et al.*³⁶, ya comentados anteriormente.

CONCLUSIONES

Los biomarcadores son una herramienta esencial para la valoración de pacientes con dolor torácico. Nada puede superar el sentido común y la interpretación clínica en cada situación. Hasta el momento es difícil superar la alta sensibilidad y el VPN cercano al 100 % para la detección del daño miocárdico, conseguido con los nuevos métodos de medición de las TnC-US. Se necesitan más estudios, con diseños específicos, para profundizar en la aplicación de los biomarcadores disponibles.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fernández R, Fernández A. Panel multimarcador para pacientes con dolor torácico: ¿está todo dicho? *Rev Esp Cardiol*. 2013;66(7):523-5.
2. Singh V, Martinezclark P, Pascual M, Shaw ES, O'Neill WW. Cardiac biomarkers – The old and the new: a review. *Coron Artery Dis*. 2010;21(4):244-56.
3. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2551-67.
4. Parsonage WA, Cullen L, Younger JF. The approach to patient with possible cardiac chest pain. *Med J Aust*. 2013;199(1):30-4.
5. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(1):1-11.
6. White HD. Pathobiology of troponin elevations: do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis? *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(24):2406-8.
7. Giannitsis E, Katus HA. Cardiac troponin level elevations not related to acute coronary syndromes. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(11):623-34.
8. Apple FS, Jesse RL, Newby LK, Wu AHB, Christenson RH. National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: Analytical issues for biochemical markers of acute coronary syndromes. *Circulation*. 2007;115(13):e352-5.
9. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers of acute coronary syndromes. *Circulation*. 2007;115(13):e356-75.
10. de Lemos JA. Increasingly sensitive assays for cardiac troponins: a review. *JAMA*. 2013;309(21):2262-9.
11. Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J*. 2010;31(18):2197-204.
12. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, et al. How to use high sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J*. 2012;33(18):2252-7.
13. Mills NL, Churchhouse AM, Lee KK, Anand A, Gamble D, Shah AS, et al. Implementation of a sensitive troponin I assay and risk of recurrent myocardial infarction and death in patients with suspected acute coronary syndrome. *JAMA*. 2011;305(12):1210-6.
14. Saunders JT, Nambi V, de Limos JA, Chambless LE, Virani SS, Boerwinkle E, et al. Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary heart disease, heart failure, and mortality in the atherosclerosis risk in communities study. *Circulation*. 2011;123(13):1367-76.
15. Than M, Cullen L, Aldous S, Parsonage WA, Reid CM, Greenslade J, et al. 2-Hour accelerated diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms using contemporary troponins as the only biomarker: the ADAPT trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(23):2091-8.
16. Gómez-Hospital JA, Cequier Á, Valero J, González-Costello J, Mañas P, Iràculis E, et al. El daño miocárdico mínimo durante el intervencionismo coronario percutáneo no influye en el pronóstico a largo plazo. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(6):625-32.
17. Fuchs S, Kornowski R, Mehran R, Lansky AJ, Satler LF, Pichard AD, et al. Prognostic value of cardiac troponin I levels following catheter-based coronary interventions. *Am J Cardiol*. 2000;85(9):1077-82.
18. Cavallini C, Savonitto S, Violini R, Arraiz G, Plebani M, Olivari Z, et al. Impact of the evaluation of biochemical markers of myocardial damage on long-term mortality after percutaneous coronary intervention: results of the CK-MB and PCI study. *Eur Heart J*. 2005;26(15):1494-8.
19. Nallamothu BK, Chetcuti S, Mukherjee D, Grossman PM, Kline-Rogers E, Werns SW, et al. Prognostic implication of troponin I elevation after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2003;91(10):1272-4.
20. Prasad A, Singh M, Lerman A, Lennon RJ, Holmes

- DR, Rihal CS. Isolated elevation in troponin T after percutaneous coronary intervention is associated with higher long-term mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(9):1765-70.
21. Januzzi JL, Filippatos G, Nieminen M, Gheorghiade M. Troponin Elevation in Patients with Heart Failure: On Behalf of the Third Universal Definition of Myocardial Infarction Global Task Force: Heart Failure Section. *Eur Heart J*. 2012;33(18):2265-71.
22. Shave R, Baggish A, George K, Wood M, Scharhag J, Whyte G, *et al*. Exercise-induced cardiac troponin elevation: evidence, mechanisms, and implications. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(3):169-76.
23. Harper RW, Mottram P. Exercise-induced right ventricular dysplasia/cardiomyopathy – An emerging condition distinct from arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Heart Lung Circ*. 2009;18(3):233-5.
24. Ector J, Ganame J, van der Merwe N, Adriaenssens B, Pison L, Willems R, *et al*. Reduced right ventricular ejection fraction in endurance athletes presenting with ventricular arrhythmias: a quantitative angiographic assessment. *Eur Heart J*. 2007;28(3):345-53.
25. La Gerche A, Robberecht C, Kuiperi C, Nuyens D, Willems R, de Ravel T, *et al*. Lower than expected desmosomal gene mutation prevalence in endurance athletes with complex ventricular arrhythmias of right ventricular origin. *Heart*. 2010;96(16):1268-74.
26. Fernández A, Pan M, Alfonso F, Aros F, Barrabés JA, Bodí V, *et al*. Comentarios a la guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del síndrome coronario agudo en pacientes sin elevación persistente del segmento ST. Un informe del Grupo de Trabajo del Comité de Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65(2):125-30.
27. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, *et al*. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med*. 2009;361(9):858-67.
28. Bonaca M, Scirica B, Sabatine M, Dalby A, Spinar J, Murphy SA, *et al*. Prospective evaluation of the prognostic implications of improved assay performance with a sensitive assay for cardiac troponin I. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(19):2118-24.
29. Weber M, Bazzino O, Navarro JL, De Miguel R, Salzberg S, Fuselli JJ, *et al*. Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2011;162(1):81-8.
30. Tsounis D, Devereux S, Bouras G, Giannopoulos G, Anatoliotakis N, Raisakis K, *et al*. High sensitivity troponin in cardiovascular disease. Is there more than a marker of myocardial death? *Curr Top Med Chem*. 2013;13(2):201-15.
31. Baker JO, Reinhold J, Redwood S, Marber MS. Troponins: redefining their limits. *Heart*. 2011;97(6):447-52.
32. Morrow DA. Clinical application of sensitive troponin assays. *N Engl J Med*. 2009;361(9):913-5.
33. Bhardwaj A, Truong QA, Peacock WF, Yeo KT, Storrow A, Thomas S, *et al*. A multicenter comparison of established and emerging cardiac biomarkers for the diagnostic evaluation of chest pain in the emergency department. *Am Heart J*. 2011;162(2):276-82.
34. Hammerer A, Ploner T, Neururer S, Schratzberger P, Griesmacher A, Pachinger O, *et al*. High-Sensitivity Cardiac Troponin T Compared With Standard Troponin T Testing on Emergency Department Admission: How Much Does It Add in Everyday Clinical Practice? *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2013 [citado 2013 Oct 11];2(3):e000204. Disponible en: <http://jaha.ahajournals.org/content/2/3/e000204.full.pdf+html>
35. Sanchis J, Bardají A, Bosch X, Loma-Orsorio P, Marín F, Sánchez PL, *et al*. Usefulness of high-sensitivity troponin T for the evaluation of patients with acute chest pain and no or minimal myocardial damage. *Am Heart J*. 2012;164(2):194-200.
36. Sanchis J, Bardají A, Bosch X, Loma-Orsorio P, Marín F, Sánchez PL, *et al*. Fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral y troponina ultrasensible en el dolor torácico agudo de origen incierto. Un subestudio del estudio PITAGORAS. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66(7):532-8.
37. Apple FS, Quist HE, Doyle PJ, Otto AP, Murakami MM. Plasma 99th percentile reference limits for cardiac troponin and creatine kinase MB mass for use with European Society of Cardiology/American College of Cardiology consensus recommendations. *Clin Chem*. 2003;49(8):1331-6.
38. Ricciardi MJ, Wu E, Davidson CJ, Choi KM, Klocke FJ, Bonow RO, *et al*. Visualization of discrete microinfarction after percutaneous coronary intervention associated with mild creatine kinase-MB elevation.

- Circulation. 2001;103(23):2780-3.
39. Hama N, Itoh H, Shirakami G, Nakagawa O, Suga S, Ogawa Y, *et al.* Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation*. 1995; 92(6):1558-64.
 40. Scirica BM. Acute coronary syndrome: emerging tools for diagnosis and risk assessment. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(14):1403-15.
 41. Szabó G, Rigó J, Nagy B. Physiology and clinical role of natriuretic peptide. *Orv Hetil*. 2011;152(26): 1025-34.
 42. Jerczyńska H, Pawłowska Z. Natriuretic peptides – Their receptors and role in cardiovascular system. *Postepy Biochem*. 2008;54(1):35-42.
 43. Nishikimi T, Kuwahara K, Nakao K. Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides. *J Cardiol*. 2011;57(2):131-40.
 44. Siemiatkowski A, Jabłonowska A. Natriuretic peptides – relevance in intensive care. *Anestezjol Intens Ter*. 2008;40(2):96-102.
 45. D'Souza SP, Baxter GF. B type natriuretic peptide: a good omen in myocardial ischaemia? *Heart*. 2003; 89(7):707-9.
 46. Bassan R, Potsch A, Maisel A, Tura B, Villacorta H, Nogueira MV, *et al.* B-type natriuretic peptide: a novel early blood marker of acute myocardial infarction in patients with chest pain and no ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2005;26(3):234-40.
 47. Scirica BM, Morrow DA, Bode C, Ruzyllo W, Ruda M, Oude Ophuis AJ, *et al.* Patients with acute coronary syndromes and elevated levels of natriuretic peptides: the results of the AVANT GARDE-TIMI 43 Trial. *Eur Heart J*. 2010;31(16):1993-2005.
 48. Scirica BM, Sabatine MS, Jarolim P, Murphy SA, de Lemos JL, Braunwald E, *et al.* Assessment of multiple cardiac biomarkers in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: observations from the MERLIN-TIMI 36 Trial. *Eur Heart J*. 2011; 32(6):697-705.
 49. Thygesen K, Mair J, Mueller C, Huber K, Weber M, Plebani M, *et al.* Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care. A position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur Heart J*. 2012;33(16):2001-6.
 50. McCann CJ, Glover BM, Menown IB, Moore MJ, McEneny J, Owens CG, *et al.* Novel biomarkers in early diagnosis of acute myocardial infarction compared with cardiac troponin T. *Eur Heart J* 2008; 29(23):2843-50.
 51. Nadir MA, Rekhraj S, Wei L, Lim TK, Davidson J, MacDonald TM, *et al.* Improving the primary prevention of cardiovascular events by using biomarkers to identify individuals with silent heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(11):960-8.
 52. Riezebos RK, Ronner E, de Boer BA, Slaats EH, Tijssen JGP, Laarman GJ. Dynamics in N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentration in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2005;150(6):1255-9.
 53. Truong QA, Bayley J, Hoffmann U, Bamberg F, Schlett CL, Nagurney JT, *et al.* Multi-marker strategy of natriuretic peptide with either conventional or high-sensitivity troponin-T for acute coronary syndrome diagnosis in emergency department patients with chest pain: from the "Rule Out Myocardial Infarction using Computer Assisted Tomography" (ROMICAT) trial. *Am Heart J*. 2012;163(6):972-9.
 54. Melki D, Lind S, Agewall S, Jernberg T. Prognostic value of combining high sensitive troponin T and N-terminal pro B-type natriuretic peptide in chest pain patients with no persistent ST-elevation. *Clin Chim Acta*. 2012;413(9-10):933-7.
 55. Linskey K, Lewandowski K. The role of B-type natriuretic peptide testing in patients with acute coronary syndromes. *Minerva Cardioangiol*. 2012;60(2): 175-82.
 56. Nadir MA, Dow E, Davidson J, Kennedy N, Lang CC, Struthers AD. Myocardial ischaemia is associated with an elevated brain natriuretic peptide level even in the presence of left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(1):56-67.
 57. Bayés-Genís A. NTproBNP circulante, un nuevo biomarcador para el diagnóstico del paciente con disnea aguda. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58(10):1142-4.
 58. Lobos JM, Horrillo C, González-González AI, Castellanos A, Díaz S, Castellanos J, *et al.* Validez y utilidad del péptido ventricular natriurético tipo B (BNP) en la detección de disfunción ventricular izquierda en pacientes de alto riesgo en atención primaria. *Aten Primaria*. 2012;44(1):13-9.
 59. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, *et al.* ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis

- and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1787-847.
60. Betti I, Castelli G, Barchielli A, Beligni C, Boscherini V, De Luca L, *et al*. The role of N-terminal pro brain natriuretic peptide and echocardiography for screening asymptomatic left ventricular dysfunction in a population at high risk for heart failure. The PROBE-HF Study. *J Cardiac Fail*. 2009;15(5):377-84.
61. Jacob J, Martín-Sánchez FJ, Herrero P, Miró O, Llorens P. Los escenarios de utilidad de los péptidos natriuréticos. *Aten Primaria*. 2012;44(12):739-40.
62. Llorens P, Martín-Sánchez FJ, González JJ, Herrero P, Jacob J, Bella A, *et al*. Perfil clínico del paciente con insuficiencia cardiaca aguda atendido en los servicios de urgencias: Datos preliminares del Estudio EAHFE (Epidemiology Acute Heart Failure Emergency). *Emergencias*. 2008;20(3):154-63.
63. Eggers KM, Kempf T, Allhoff T, Lindahl B, Wallentin L, Wollert KC. Growth-differentiation factor-15 for early risk stratification in patients with acute chest pain. *Eur Heart J*. 2008;29(19):2327-35.
64. Wollert KC, Kempf T, Peter T, Olofsson S, James S, Johnston N, *et al*. Prognostic value of growth-differentiation factor-15 in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation*. 2007;115(8):962-71.
65. Heringlake M, Charitos EI, Gatz N, Käbler JH, Beilharz A, Holz D, *et al*. Growth differentiation factor 15: a novel risk marker adjunct to the EuroSCORE for risk stratification in cardiac surgery patients. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(6):672-81.
66. Morrow DA, de Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation* 2007;115(8):949-52.
67. Koenig W. High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerotic disease: from improved risk prediction to risk-guided therapy. *Int J Cardiol*. 2013;168(6):5126-34.
68. Zhou L, Zang G, Zhang G, Wang H, Zhang X, Johnston N, *et al*. MicroRNA and mRNA signatures in ischemia reperfusion injury in heart transplantation. *PLoS One* [Internet]. 2013 [citado 13 Sept 2013];8(11):e79805.[aprox. 14 p.]. Disponible en: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0079805>
69. Deddens JC, Colijn JM, Oerlemans MI, Pasterkamp G, Chamuleau SA, Doevendans PA, *et al*. Circulating microRNAs as novel biomarkers for the early diagnosis of acute coronary syndrome. *J Cardiovasc Transl Res*. 2013;6(6):884-98.
70. Mendell JT, Olson EN. MicroRNAs in stress signaling and human disease. *Cell*. 2012;148(6):1172-87.
71. Weber C. MicroRNAs: from basic mechanisms to clinical application in cardiovascular medicine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(2):168-9.
72. Tijssen AJ, Creemers EE, Moerland PD, de Windt LJ, van der Wal AC, Kok WE, *et al*. MiR423-5p as a circulating biomarker for heart failure. *Circ Res*. 2010;106(6):1035-9.
73. Fichtlscherer S, De Rosa S, Fox H, Schwietz T, Fischer A, Liebetrau C, *et al*. Circulating microRNAs in patients with coronary artery disease. *Circ Res*. 2010;107(5):677-84.
74. Shan ZX, Lin QX, Fu YH, Deng CY, Zhou ZL, Zhu JN, *et al*. Upregulated expression of miR-1/miR-206 in a rat model of myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;381(4):597-601.
75. Lindahl B. Acute coronary syndrome - the present and future role of biomarkers. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(9):1699-706.
76. Bostjancic E, Zidar N, Stajer D, Glavac D. MicroRNAs miR-1, miR-133a, miR-133b and miR-208 are dysregulated in human myocardial infarction. *Cardiology*. 2010;115(3):163-9.
77. Li C, Pei F, Zhu X, Duan DD, Zeng C. Circulating microRNAs as novel and sensitive biomarkers of acute myocardial infarction. *Clin Biochem*. 2012;45(10-11):727-32.
78. Oerlemans MI, Mosterd A, Dekker MS, de Vrey EA, van Mil A, Pasterkamp G, *et al*. Early assessment of acute coronary syndromes in the emergency department: the potential diagnostic value of circulating microRNAs. *EMBO Mol Med*. 2012;4(11):1176-85.
79. Corsten MF, Dennert R, Jochems S, Kuznetsova T, Devaux Y, Hofstra L, *et al*. Circulating microRNA-208b and microRNA-499 reflect myocardial damage in cardiovascular disease. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010;3(6):499-506.
80. Wang GK, Zhu JQ, Zhang JT, Li Q, Li Y, He J, *et al*. Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans. *Eur Heart J*. 2010;31(6):659-66.
81. Li C, Fang Z, Jiang T, Zhang Q, Liu C, Zhang C, *et al*. Serum microRNAs profile from genome-wide

- serves as a fingerprint for diagnosis of acute myocardial infarction and angina pectoris. BMC Med Genomics [Internet]. 2013 [citado 19 Sept 2013];6:16[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1755-8794/6/16>
82. Van Aelst LN, Heymans S. MicroRNAs as biomarkers for ischemic heart disease. J Cardiovasc Transl Res. 2013;6(4):458-70.
83. Lin S, Yokoyama H, Rac VE, Brooks SC. Novel biomarkers in diagnosing cardiac ischemia in the emergency department: a systematic review. Resuscitation. 2012;83(6):684-91.
84. Amodio G, Antonelli G, Di Serio F. Cardiac biomarkers in acute coronary syndromes: a review. Curr Vasc Pharmacol. 2010;8(3):388-93.

Biomarkers of myocardial injury

Suilbert Rodríguez Blanco^{a✉}, MD; Javier Almeida Gómez^b, MD, PhD; and Jeddú Cruz Hernández^c, MD

^a Nguyen Van Troi Polyclinic, Centro Habana. Havana, Cuba.

^b Hermanos Ameijeiras Hospital. Havana, Cuba.

^c Institute of Endocrinology. Havana, Cuba.

Este artículo también está disponible en español

ARTICLE INFORMATION

Received: October 21, 2013
Modified: February 18, 2014
Accepted: March 20, 2014

Competing interests

The authors declare no competing interests

Acronyms

ACS: acute coronary syndrome
heart failure (HF)
BNP: brain natriuretic peptide
cTn: cardiac troponin
ECG: electrocardiogram
hs: highly sensitive
MI: myocardial infarction
miRNA: microRNA
NPs: natriuretic peptides
NPV: negative predictive value
NT-proBNP: amino-terminal fraction of the brain propeptide
PCI: percutaneous coronary intervention

On-Line Versions:
Spanish - English

✉ S Rodríguez Blanco
Calle 17 N° 1470 e/ 28 y 30
Vedado, CP 10400. La Habana, Cuba.
E-mail address:
suilbert@infomed.sld.cu

ABSTRACT

Acute chest pain is a frequent symptom in emergency services. The serial measurements of cardiac biomarkers, in their assessment, aid diagnosis, risk stratification, and have prognostic and therapeutic implications. A review of biomarkers of myocardial injury is proposed: cardiac troponins, creatine kinase MB fraction, natriuretic peptides and other novel cardiac biomarkers; as well as their behavior in acute coronary syndrome and other heart diseases. They are an essential tool for the evaluation of patients with chest pain, in addition to the clinical method, mainly cardiac troponins because of its high sensitivity and negative predictive value.

Key words: Chest pain, Cardiac biomarkers, Diagnosis, Acute coronary syndrome

Biomarcadores de daño miocárdico

RESUMEN

El dolor torácico agudo es un síntoma frecuente en los servicios de urgencia. Las determinaciones seriadas de biomarcadores cardíacos en su valoración, ayuda al diagnóstico, a estratificar el riesgo, y tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas. Se propone una revisión sobre los biomarcadores de daño miocárdico: troponinas cardíacas, creatinquinasa fracción MB, péptidos natriuréticos y otros nuevos biomarcadores cardíacos; así como su comportamiento en el síndrome coronario agudo y otras cardiopatías. Son una herramienta esencial para la valoración de pacientes con dolor torácico, como complemento de la clínica, fundamentalmente las troponinas cardíacas, por su alta sensibilidad y el valor predictivo negativo.

Palabras clave: Dolor torácico, Biomarcadores cardíacos, Diagnóstico, Síndrome coronario agudo

INTRODUCTION

Acute chest pain is one of the most common symptoms found in emergency services. Early assessment facilitates the immediate implementation of diagnostic and therapeutic algorithms, which are critical for a favorable prognosis. Conversely, a prolonged time of chest pain assessment, in the emergency

room, not only worsens prognosis, but increases labor and costs. Thus, patients with chest pain, suggestive of myocardial ischemia, should undergo (in addition to clinical and electrocardiographic assessment) serial measurements of cardiac biomarkers, which help to stratify risk and establish the diagnosis¹.

These biomarkers are proteins, structural components of cells that are released into the circulation when myocardial injury occurs². They are biological parameters that, when quantified, indicate if a normal or pathological process is taking place, or provide an idea of the possible therapeutic response of the patient. Therefore, they play a key role in the diagnosis, risk stratification and treatment of patients with chest pain that is suggestive of acute coronary syndrome (ACS), and symptoms of heart failure (HF) exacerbation².

These biomarkers are central in the new definition of myocardial infarction (MI), formulated by the American College of Cardiology (ACC) and the European Society of Cardiology (ESC). Myocardial injury is detected through sensitive and specific biomarkers when they increase their concentration³. The histological evidence of necrotic myocardial injury may also be detected in clinical conditions associated with non-ischemic myocardial injury, as in HF, renal failure, myocarditis, arrhythmias, pulmonary embolism, or in percutaneous or surgical coronary procedures without events. These cases must not be regarded as MI or complications of the procedures, but as myocardial injury³.

Research in this area has provided a long list of new patients who may need the determination of markers of myocardial injury, but not all of them meet the time and clinical use criteria. Understanding and mastery in advancing these new noninvasive tests is essential to obtain better results in the care of patients with cardiovascular diseases⁴.

Cardiac troponin (cTn)

Conventional cardiac troponins

The cTnI and cTnT are components of the myocardial cell contractile apparatus which are found almost exclusively in the heart. Although increased biomarkers

in blood indicate an injury resulting in necrosis of the myocardial cells, they do not indicate the underlying mechanism⁵. Several possibilities have been suggested for the release of myocardial structural proteins, including a normal recovery of myocardial cells, apoptosis, cell release of troponin degradation products, increased cell wall permeability, formation and release of membrane blisters and myocyte necrosis^{4,6}.

Over the last 2 decades, cTn has emerged as the preferred biomarker for noninvasive determination of myocardial injury⁷. The current definition of acute myocardial infarction (AMI) in a clinical setting, being consistent with myocardial ischemia, requires the finding of a rise or fall pattern in the value of a biomarker of myocardial injury or necrosis, preferably troponin, due to its high sensitivity and specificity. At least one of the values of troponin should be located above the 99th percentile of the upper reference limit (URL), according to the method used in each laboratory. In the first evaluation, blood samples should be taken to measure the cTn and then repeat it at 3-6 hours. Subsequent samples are needed if there are more ischemic events, or when the time of symptom onset is not precise.

However, many acute and chronic conditions, different from ACS, produce small elevations in the levels of cTn, for example, myopericarditis, toxic injury, excessive cardiac workload, among others⁸⁻¹⁰. Chronic conditions include chronic kidney disease and HF, with a marked increase in cTn, but without acute changes in their values^{3,11-14}.

It is important to note that in patients with a high probability of AMI, who are treated long after the onset of symptoms, it is not necessary a pattern of rising or falling in the levels of cTn for diagnosis, because they may be found near the threshold of the concentration-time curve of cTn or of the slow decline of this curve¹¹.

In an observational study of patients with symptoms of chest pain consistent with ACS, who underwent a rapid diagnostic protocol for identifying low-risk groups, its usefulness was demonstrated by combining the findings on the electrocardiogram (ECG) with cTnT determinations on admission and at 2 hours, and the calculation of TIMI index¹⁵. Low risk was defined when ECG and cTnT were negative, and the TIMI index was 0. This protocol has high sensitivity and high negative predictive power.

In relation to percutaneous coronary intervention

(PCI), the most sensitive marker in detecting myocardial damage is increased cTnI or T¹⁶. The MI related to PCI is defined by elevated cTn titers > 5 x 99th percentile URL in patients with normal baseline values (≤ 99 percentile URL), or an increase in cTn > 20% if baseline values were high and stable, or decreasing³.

The prognostic implications of cTn elevation after PCI are not entirely clear. Studies by Gómez-Hospital *et al.*¹⁶, Fuchs *et al.*¹⁷ and Cavallini *et al.*¹⁸ showed that any increase in cTn detected after PCI have no prognostic implications for medium or long term monitoring, as it is associated with minimal myocardial damage. Meanwhile, Fuchs *et al.*¹⁷ and Nallamotheu *et al.*¹⁹ conclude that an increase in these biomarkers after PCI increases the risk of short-term complications (nosocomial); although Nallamotheu *et al.*¹⁹ believes it occurs when the value of cTn is more than 8 times its cutoff.

The difference of the study published by Gómez-Hospital *et al.*¹⁶ is that it adds the value of creatine kinase-MB (CK-MB), which allow us to differentiate the minimum myocardial damage (prognosis unchanged) from myonecrosis (major myocardial damage). This study concludes that in patients with stable or unstable coronary heart disease, with negative markers of myocardial damage before the procedure, an increase in troponin without an increase in CK-MB during PCI is not associated with adverse cardiac events during long term follow-up. By contrast, the concomitant increase of troponin I and CK-MB is associated with increased mortality during follow-up. This would suggest the need to determine the CK-MB after all PCI to be able to assess the influence of this procedure on the prognosis of myocardial damage.

Moreover, Prasad *et al.*²⁰ demonstrated the lower sensitivity of cTnI for the detection of myocardial damage after PCI, which means that cTnT detects a greater damage.

The role of cTn in the diagnosis of AMI is eclipsed in the spectrum of HF for its persistent elevation in this disease. In case of a sharp increase in cTn during an episode of acute HF, type 1 AMI (rupture-ulceration of the plaque) must be ruled out, although there are frequent reports of the presence of high concentrations of cTn in acute and chronic HF unrelated to this type of AMI²¹.

The release of troponin into the bloodstream is common in diabetic patients or patients with extensive atherosclerosis via: endothelial dysfunction, sub-

endocardial ischemia (aggravated by anemia or hypotension), high ventricular filling pressures and myocardial stiffness. Since the typical clinical manifestations suggestive of ischemia are not always present, it will be appropriate to perform serial measurements to place the values in the context of its elevation²¹.

Shave *et al.*²², in a review on the elevation of cTn in physical exercise, conclude that it is probably due to a benign phenomenon associated with cTn dripping by the myocyte membrane instead of its necrosis. This conclusion should be considered with caution, given the lack of adequate long-term monitoring in elite high performance athletes²³. There is increasing evidence that in some of these athletes, after several years of practice, abnormalities may appear in the right ventricle such as enlargement, dysfunction and lethal arrhythmias^{23,24}. These athletes are clinically and genetically distinct from patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia and family cardiomyopathies. One hypothesis is the tension that is created in this ventricle, which sometimes leads to myocardial necrosis that, while small, justify the elevation of cTn after exercise²⁵; the cumulative effect of these episodes of necrosis leads to a fibrosis resulting in dysfunction of the right ventricle and favors lethal arrhythmias^{23,25}.

Extracardiac causes of cTn release into the bloodstream are, among others: muscular dystrophies, systemic inflammatory or autoimmune processes, and renal failure. The relationship between the latter with the elevation of these markers and myocardial damage is caused by the very systemic involvement of the disease, and not due to a decrease in glomerular filtration rate²¹.

High-sensitivity cardiac troponins

The industry has improved the ability to detect minimum amounts of cTn. Today we have a new generation of cTn measurement methods which are highly sensitive or ultrasensitive (hs-cTn) and are displacing conventional ones²⁶. They have improved the diagnostic sensitivity, especially in the first hours after the onset of symptoms²⁷.

If less than 6 hours have passed since the pain episode, a second determination of hs-cTn is advised

within 3 hours of arrival at the emergency room. On the other hand, if more than 6 hours have passed since the pain episode, a single negative determination of hs-cTn is sufficient to rule out myocardial necrosis. The hs-cTn have an independent predictive value for prognosis and mortality in the short and medium term^{28,29}.

The hs-cTn also have controversial aspects. The increased sensitivity of the method comes at the expense of less specificity and positive predictive value, which increases the number of false-positive results³⁰⁻³². Of the patients who visit the emergency room with chest pain and show increased hs-cTn in the early hours of the onset of symptoms, only 50-80% have a final diagnosis of AMI²⁷. Hence the need to always consider the value of the hs-cTn within a specific clinical context, and always after ruling out other serious causes that may have induced an increase in the concentrations of this marker.

With the advent of the hs-cTn, the causes of cTn elevation that are not related to ACS have become more common in patients coming to the emergency department with chest pain³³. In the case of chronic HF, a large number of patients have chronically high cTn values, a fact that increases with the use of hs-cTn. Those with high levels or steadily rising curves, or both, will have worse outcomes than those showing steady values²¹.

A study published in the Journal of The American Heart Association³⁴ compared the diagnostic ability of conventional cTn with hs-cTn in a population attending an emergency department with suspected AMI. The 99th percentile was used as cutoff. Sensitivity and specificity were 89 and 80% for the former and 91 and 74% for the hs-cTn. It is concluded that, in an unselected patient population attending an emergency department, the diagnostic yield of both troponins is not different. With the hs-cTn, more heart diseases are detected; however, they do not predict, independently, either emergency readmissions or mortality from any cause. These results may seem to contradict other studies examining the diagnostic efficacy of the hs-cTn; however, they have been conducted in selected populations of patients with chest pain and high prevalence of the disease.

The PITAGORAS study³⁵ is a Spanish multicenter study that evaluated the high-sensitivity troponin T (hs-TnT) in patients with chest pain and normal conventional troponin. The main results indicate that clinical

history and ECG are the basic tools for the diagnosis of ACS in these patients, although the absence of detectable amounts of hs-TnT has a high negative predictive value (NPV) that could be clinically useful. Furthermore, in patients coming to the emergency department due to chest pain, without damage or with minimal myocardial damage that is not detectable with standard troponin, hs-TnT provides information on the diagnosis and prognosis; therefore, it may help in decision making.

In summary, the hs-TnT has improved the diagnosis of ACS in patients presenting with chest pain and normal conventional cTn, preferably within the early hours³⁶.

Creatine kinase-MB (CK-MB)

The third definition of myocardial infarction³ indicates that in case there is no cTn test available, the best alternative is CK-MB, measured by the mass test. As with troponin, a high value of CK-MB > 99 percentile URL is designated as the decision threshold for the diagnosis of MI, and specific values should be used for sex^{37,38}.

In the case of AMI associated with PCI, it may be established by an increase in creatine kinase (CK), and its isoform CK-MB, 3 times the normal value. An increase that is associated with reduced survival during follow up¹⁶. In the study of Gómez-Hospital *et al.*¹⁶, the increase in CK-MB was associated with myonecrosis and this, in turn, with significant alterations of coronary circulation in a particular territory, as the phenomenon of no-reflow or the occlusion of the side branch, causing structural damage to the myocardium. In this study it is concluded that in a group of patients with stable or unstable coronary disease, with negative markers for myocardial damage prior to the procedure, an increase of troponin without an increase in CK-MB during PCI is not associated with adverse cardiac events during long-term monitoring. By contrast, the concomitant increase of troponin I and CK-MB is associated with increased mortality during follow-up. This would suggest the need to determine the CK-MB after all PCI to assess the influence on the prognosis of the myocardial damage produced by PCI.

Natriuretic peptides (NPs)

Natriuretic peptides, called cardiac hormones, are also used as markers of myocardial injury. They include atrial natriuretic peptide (secreted primarily by atrial myocytes), the brain natriuretic peptide (BNP), secreted by the ventricular myocyte (the name is because it was first isolated from porcine brain), and C-type natriuretic peptide (expressed primarily in endothelial cells)^{1,39}.

The BNP and its inactive form or amino-terminal fraction of the brain propeptide (NT-proBNP), are derived in turn from a precursor (proBNP), which is released into the circulation from ventricular myocytes in response to increased wall stress, such as myocardial ischemia³⁹, although there are differences in kinetic and analytical parameters, their clinical roles are the same⁴⁰.

The NPs are synthesized from polypeptide precursors, and together with the sympathetic nervous system and other hormones play an important role in homeostasis⁴¹. The physiological effects of BNP include peripheral vasodilatation, stimulation of natriuresis, inhibition of the sympathetic nervous system and renin-angiotensin-aldosterone system, and growth of long bones, among others^{1,42}.

This makes the BNP a useful diagnostic marker for various pathophysiological conditions. NP concentrations have been found under stress, trauma, hypotension and severe sepsis, multiple organ failure, intrinsic myocardial disorders and hypertension and pulmonary embolism^{40,43,44}.

NPs are sensitive as diagnostic tools, but lack specificity for excluding or including patients with ACS. They could provide prognostic information in ACS, independent of classical risk stratification, and their role in the early diagnosis of acute chest pain is controversial. The episodes of myocardial ischemia increase the ventricular wall stress and NPs are released into bloodstream, in addition to ischemia itself which also facilitates their release⁴⁵. Thus, they can be detected before myocyte necrosis occurs, or in the absence of it. Therefore, they are detectable in patients with ACS and normal or still normal hs-TnT, which could give an additional value to BNP, increasing the sensitivity of early diagnosis of ischemic chest pain when added to the detection of traditional markers⁴⁶.

Studies across the spectrum of ACS, including patients with normal troponin, have shown that an

increase in NPs is associated with increased risk of cardiovascular events. Moreover, in some of these studies, the prognostic value was additional to that provided by troponin. Specifically, in patients with chest pain and normal troponin, who were assessed in chest pain units, elevated NT-proBNP increased the risk of death or AMI at one year of monitoring^{47,48}. It has been suggested that low levels of NT-proBNP and normal troponin in chest pain could identify lower risk patients who could be released from the emergency room^{49,50}. Similarly, in primary prevention, an increase in NPs identified asymptomatic ischemia⁵¹.

In this sense, when analyzing the role of NT-proBNP, added to the determination of the hs-TnT in the diagnosis and short-term prognosis of patients with chest pain in the emergency room, who had normal values of conventional cTn in two serial measurements (6 and 8 hours), Sanchis *et al.*³⁶ found that NT-proBNP showed a marginal value for the assessment of chest pain of uncertain origin, when the hs-TnT is used. Therefore, it has no additional diagnostic value to predict the diagnosis or estimate the prognosis. Among the reasons that attempt to explain these results is that in the ACS the peak NT-proBNP appears between 16 and 24 hours after the onset of the symptoms⁵²; it is possible that a determination at 24 hours would have increased the predictive value.

These results contradict those obtained by Truong *et al.*⁵³ and Melki *et al.*⁵⁴, who concluded that the additional measurement of NT-proBNP improve the diagnostic⁵³ prognostic⁵⁴ ability in the initial care of patients assessed with hs-TnT tests. The cutoffs chosen for NT-proBNP by Sanchis *et al.*³⁶, Truong *et al.*⁵³ and Melki *et al.*⁵⁴ were 125, 50 and 300 ng/l, respectively. Which were randomly selected, as there are no established reference values for use in the diagnosis of ACS and none of these studies has assessed the many influencing factors when considering what NP values are normal (age, sex, lean body mass, renal failure)^{1,55}.

The relationship of BNP with the binomial myocardial ischemia–left ventricular systolic dysfunction (LVSD) was studied by Nadir *et al.*⁵⁶, who concluded, in 3 separate populations, that a disproportionately high value of BNP for the degree of LVSD may be due to an unsuspected ischemia; and a very low value of this biomarker may be useful to exclude ischemia in the presence of such dysfunction.

The clinical utility of BNP has been established in different clinical situations in the context of asympto-

matic LVSD and clinical HF, and has been assessed as a possible method for screening LVSD^{57,58}.

In HF, the secretion of these peptides increases with disease progression. Therefore, the measurement of their plasma concentration has become a useful diagnostic and prognostic tool, and a tool for assessing the response to treatment. Thus, the determination of BNP or NT-proBNP is included in the diagnostic algorithm of acute and chronic HF, recommended in current clinical practice guidelines. The main value of this determination lies in its high NPV, which allows us to rule out HF when their concentrations are not increased⁵⁹.

However, although low levels of BNP (<100 pg/ml) exclude HF, and very high levels (>400 pg/ml) strongly support the diagnosis, there is a large gray zone (values between 100 and 400 pg/ml) where there is diagnostic uncertainty⁵⁸.

With regard to the usefulness of BNP in HF, the early detection of LVSD is still an issue to be elucidated. Lobos *et al.*⁵⁸ conclude that BNP may be useful for the early diagnosis of LVSD in patients at high risk of HF in primary health care, with similar values of sensitivity and specificity. When using a cutoff of 71 pg/ml a high NPV is reached (> 96%). BNP levels <100 pg/ml (or NT-proBNP <300 pg/ml) allow us to rule out HF in 9 out of 10 cases.

The PROBE-HF study⁶⁰ found a sensitivity of 100% and a NPV of 99.5% for detecting asymptomatic ventricular dysfunction (moderate or severe systolic and diastolic) using the NT-proBNP with a better cutoff of 125 pg/ml.

In this regard, Jacob *et al.*⁶¹, taking into account the data from the Epidemiology Acute Heart Failure Emergency (EAHFE)⁶², analyzed the prognostic value of BNP in patients with acute HF who were treated in emergency departments, and concluded that although the determination of BNP has prognostic value in a particular individual who complains of acute HF in the emergency room, it is without interest due to the fact that in patients where the BNP is not determined the prognosis is similar, with no impact on survival. The same authors^{61,62} point out that many of the reviewed literature agree that there are still questions to be answered in this area, such as assessing the possible clinical, therapeutic and economic implications of this intervention.

In summary, the utility of BNP in HF is as follows:

a) The determination of BNP is very useful in patients

with dyspnea to rule out its cardiac origin (NPV 98%), so it is now included in the initial diagnostic algorithm of HF in clinical practice guidelines.

b) In asymptomatic patients, there are doubts about its relevance in screening for LVSD, so it does not seem appropriate in the low-risk population (low prevalence of the disease).

c) In certain high-risk subgroups, positive screening results have been reported, but there is some heterogeneity and there are few studies in the field of primary health care.

New Biomarkers

There are dozens of new markers of myocardial injury, which reflect a variety of pathophysiological pathways that are altered in patients with ACS, and are associated with a potential increase in risk⁶³⁻⁶⁵. They include markers of ischemia and inflammation (ischemia modified albumin, heart-fatty acid-binding protein, myeloperoxidase), vascular dysfunction (metalloproteinase-9, pregnancy-associated plasma protein A), biomechanical stress (ST2, copeptin, growth differentiation factor, GDF-15), homeostasis (fibrinogen, plasminogen activator inhibitor-1) and those related to lipid metabolism (lipoprotein-associated phospholipase A2). For a variety of reasons, it is impossible to achieve widespread clinical use in most of these new markers. Some of them might consistently improve the established markers (**Table**).

In a study of suspected cases of ACS⁶³, none of the more than 10 new biomarkers that were tested approached the sensitivity of cTn in the diagnosis of AMI. Of these, only the GDF-15, which is released in the myocyte during ischemia and reperfusion, has shown promising results. In cohorts of patients with chest pain⁶³ and non-ST segment elevation ACS⁶⁴, the high level of GDF-15 is associated with increased risk of death and AMI, regardless of changes in the ECG, the cTn or high NP. Furthermore, it has been studied in patients undergoing heart surgery⁶⁵, where it predicts postoperative morbidity and mortality.

Another non-specific inflammatory marker, which has been extensively assessed in ACS, is the C-reactive protein. It has been shown that although it is not specific for the diagnosis of ACS, their increased levels

Table. Diagnostic and prognostic utility and clinical implications of new biomarkers^{9,33,40,48-51,59,66}.

New biomarkers	Diagnosis ACS/AMI	Prognosis	Clinical implications
Ischemia modified albumin	*/-	*	-
Heart-fatty acid-binding protein	*/-	**	-
Growth differentiating factor, GDF-15	**/-	**	*
Pregnancy-associated plasma protein A	*/-	-	-
Myeloperoxidase	*/-	**	-
ST2	*/-	*	-
Lysosomal phospholipase A2	*/-	**	*
Copeptin	*/-	*	-
Fibrinogen	*/-	**	-
Plasminogen activator inhibitor-1	*/-	-	-
D-dimer	*/-	-	-

Legend. -: absence of evidence, *: contradictory evidence, **: no conclusive evidence.

are associated with poor prognosis in patients with ACS⁶⁶. Experimental and clinical evidence suggests that inflammation plays a crucial role in the initiation and progression of atherosclerosis, and it remains unclear whether inflammation simply accompanies the atherosclerotic process or has a greater role. Based on this, the high sensitivity C-reactive protein is promising; with it, groups at high risk of recurrent cardiovascular events have been identified in patients with manifest atherosclerosis⁶⁷.

MicroRNA

The microRNA (miRNA) has emerged as the most promising biomarker in cardiovascular disease. They are noncoding small molecules, which act as negative regulators of gene expression⁶⁸, and are involved in a wide range of biological processes and in the control of important cell functions⁶⁹.

The identification of specific miRNAs as important regulators of cell biology has opened new possibilities in clinical practice, using them as tools in the diag-

nosis, prognosis and therapeutic strategy⁶⁸. It has been shown that miRNAs play a physiological role in cardiovascular homeostasis and in the pathogenesis of cardiovascular diseases. High or low expressions of them are cause or consequence of pathological processes^{70,71}. Several of these biomarkers, have promising potential as miRNA-423-5p, which is expressed in cardiac myocytes and increases in the blood of patients with HF, as well as miRNA-145, -155, -92a, -17 and -126, which are significantly altered in patients with coronary artery disease compared with the control group⁷².

The cardiac expression of miRNA after an AMI is evident in the miRNA-1, -29b, -126, and -499, with low expression one week after AMI; these miRNA recover their basic regular expression at 14 days of the ACS⁷³. In contrast, another study showed that miRNA-1 and -206 are increased over a period of weeks after the AMI in the ventricle⁷⁴.

The miRNA reduction in periinfarct zone may reflect a viable myocardium⁷⁵. In samples from human heart, it was found that the miRNA-1 and -133a/b had low expression in the infarcted tissue and the miRNA-1 had a high expression in remote tissue. In addition, a high expression of miRNA-21, -214 and -233, and a low expression of miRNA-29b and -143 were found in border areas of the infarcted myocardium in humans⁷⁶.

The AMI can induce a specific expression pattern of miRNA that would be directly related to a specific damage in myocardial cells, making these a potential therapeutic target to reduce myocardial damage, and influence the adverse remodeling and the clinical scenario of the AMI⁷⁵.

Currently, there are approximately 20 clinical studies designed to investigate whether circulating miRNAs may serve as biomarkers of myocardial injury. Expression levels of circulating miRNAs in cardiovascular disease, their early onset and stability, make

them highly suitable as biomarkers for ACS.

The association of circulating miRNA with myocardial injuries has recently been shown⁷⁷. Compared to cTn, miRNAs are detectable in the circulation earlier, after an AMI (this is because the cTn are part of the myofibrillar contractile apparatus that are large protein complexes, and miRNA are small proteins that are released in a controlled way, which explains the difference in time to discharge after AMI). This may help in the diagnosis of AMI and the revascularization therapy⁷⁵.

Three studies have investigated the miRNAs in patients coming to the emergency room with chest pain that is suggestive of AMI⁷⁸⁻⁸⁰. In a comparison of several miRNAs, they showed an increase in the specificity and sensitivity in diagnosing AMI^{78,81}. Even when combined with hs-TnT and a clinical pattern (medical history and cardiovascular risk factors), the miRNAs added discriminative power. This supports the theory that they can be used as markers for early independent diagnosis of ACS. The combined assessment of circulating miRNAs and cTn could be used to increase the specificity and sensitivity in the diagnosis of AMI.

In conclusion, miRNAs are promising for symptomatic and asymptomatic coronary artery disease, and provide valuable information for diagnosis and prognosis in these patients. They could replace established biomarkers, but some challenges in their routine clinical use will have to be overcome. First, it is necessary to achieve a greater understanding of their blood composition and second, improve the technical problems in their determination⁸².

Meanwhile, Lin *et al.*⁸³, in a review of the evidence on the use of novel biomarkers in the diagnosis of ACS in patients with chest pain suggestive of myocardial ischemia, conclude that there is little evidence of routine use of new biomarkers; however, when combined with cTn, several of them have the potential to improve the sensitivity of diagnosing ACS.

Multimarker strategy

The correct approach to follow in ACS management is closely linked to its early detection, for a proper stratification of prognosis⁸⁴. In a study by Bhardwaj *et*

*al.*³³, aimed at evaluating the role of new biomarkers versus established biomarkers in the diagnostic course of ACS, patients coming to the emergency room with chest pain were studied, evaluating the diagnostic value of 5 biomarkers, NT-proBNP, ischemia modified albumin, heart protein linked to fatty acid, hs-cTnI and free fatty acids to detect patients with ACS, compared with cTnT. In these patients, it was concluded that neither modified albumin nor heart protein linked to fatty acid detected or excluded the ACS; while the NP-proBNP, hs-cTnI and free fatty acids added diagnostic information to cTnT.

Another study compares the cTn alone with a dual strategy (TnT plus PN)⁵³, with the goal of improving the diagnosis of ACS in a single blood sample and providing physiological information of cardiovascular disease in patients presenting to the emergency department with chest pain. It showed that patients with ACS had higher concentrations of each biomarker compared with those patients who did have ACS ($p < 0.01$). By adding the NP, specifically the NT-proBNP, to both troponin (cTn and hs-TnT), the episodes were reclassified. The results with dual negative strategy improved sensitivity (cTnT from 38% to 83-86%, the hs-TnT from 59 to 86-90%) and negative predictive value (cTn from 94% to 97-98%, hs-TnT from 96 to 97-98%) for ACS patients. It was concluded that in patients with a low to intermediate probability of ACS, the combination of NP with cTn or hs-TnT improves the diagnostic ability and allows a reclassification of patients with suspected ACS. These data contrast with the findings presented by Sanchis *et al.*³⁶, as discussed above.

CONCLUSIONS

Biomarkers are an essential tool for the assessment of patients with chest pain. Nothing beats common sense and clinical assessment in each situation. So far, it is difficult to surpass the high sensitivity and almost 100% NPV for the detection of myocardial damage that is achieved with the new measuring methods of hs-cTn. Further studies are needed, with specific designs, to go deeply into the use of the available biomarkers.

REFERENCES

1. Fernández R, Fernández A. Panel multimarcador para pacientes con dolor torácico: ¿está todo dicho? *Rev Esp Cardiol*. 2013;66(7):523-5.
2. Singh V, Martinezclark P, Pascual M, Shaw ES, O'Neill WW. Cardiac biomarkers – The old and the new: a review. *Coron Artery Dis*. 2010;21(4):244-56.
3. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2551-67.
4. Parsonage WA, Cullen L, Younger JF. The approach to patient with possible cardiac chest pain. *Med J Aust*. 2013;199(1):30-4.
5. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(1):1-11.
6. White HD. Pathobiology of troponin elevations: do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis? *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(24):2406-8.
7. Giannitsis E, Katus HA. Cardiac troponin level elevations not related to acute coronary syndromes. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(11):623-34.
8. Apple FS, Jesse RL, Newby LK, Wu AHB, Christenson RH. National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: Analytical issues for biochemical markers of acute coronary syndromes. *Circulation*. 2007;115(13):e352-5.
9. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers of acute coronary syndromes. *Circulation*. 2007;115(13):e356-75.
10. de Lemos JA. Increasingly sensitive assays for cardiac troponins: a review. *JAMA*. 2013;309(21):2262-9.
11. Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J*. 2010;31(18):2197-204.
12. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, et al. How to use high sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J*. 2012;33(18):2252-7.
13. Mills NL, Churchhouse AM, Lee KK, Anand A, Gamble D, Shah AS, et al. Implementation of a sensitive troponin I assay and risk of recurrent myocardial infarction and death in patients with suspected acute coronary syndrome. *JAMA*. 2011;305(12):1210-6.
14. Saunders JT, Nambi V, de Lemos JA, Chambless LE, Virani SS, Boerwinkle E, et al. Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary heart disease, heart failure, and mortality in the atherosclerosis risk in communities study. *Circulation*. 2011;123(13):1367-76.
15. Than M, Cullen L, Aldous S, Parsonage WA, Reid CM, Greenslade J, et al. 2-Hour accelerated diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms using contemporary troponins as the only biomarker: the ADAPT trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(23):2091-8.
16. Gómez-Hospital JA, Cequier Á, Valero J, González-Costello J, Mañas P, Iràculis E, et al. El daño miocárdico mínimo durante el intervencionismo coronario percutáneo no influye en el pronóstico a largo plazo. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(6):625-32.
17. Fuchs S, Kornowski R, Mehran R, Lansky AJ, Satler LF, Pichard AD, et al. Prognostic value of cardiac troponin I levels following catheter-based coronary interventions. *Am J Cardiol*. 2000;85(9):1077-82.
18. Cavallini C, Savonitto S, Violini R, Arraiz G, Plebani M, Olivari Z, et al. Impact of the evaluation of biochemical markers of myocardial damage on long-term mortality after percutaneous coronary intervention: results of the CK-MB and PCI study. *Eur Heart J*. 2005;26(15):1494-8.
19. Nallamothu BK, Chetcuti S, Mukherjee D, Grossman PM, Kline-Rogers E, Werns SW, et al. Prognostic implication of troponin I elevation after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2003;91(10):1272-4.
20. Prasad A, Singh M, Lerman A, Lennon RJ, Holmes DR, Rihal CS. Isolated elevation in troponin T after percutaneous coronary intervention is associated with higher long-term mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(9):1765-70.
21. Januzzi JL, Filippatos G, Nieminen M, Gheorghiade M. Troponin Elevation in Patients with Heart Failure: On Behalf of the Third Universal Definition of Myocardial Infarction Global Task Force: Heart Failure Section. *Eur Heart J*. 2012;33(18):2265-71.

22. Shave R, Baggish A, George K, Wood M, Scharhag J, Whyte G, *et al.* Exercise-induced cardiac troponin elevation: evidence, mechanisms, and implications. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(3):169-76.
23. Harper RW, Mottram P. Exercise-induced right ventricular dysplasia/cardiomyopathy – An emerging condition distinct from arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Heart Lung Circ.* 2009;18(3):233-5.
24. Ector J, Ganame J, van der Merwe N, Adriaenssens B, Pison L, Willems R, *et al.* Reduced right ventricular ejection fraction in endurance athletes presenting with ventricular arrhythmias: a quantitative angiographic assessment. *Eur Heart J.* 2007;28(3):345-53.
25. La Gerche A, Robberecht C, Kuiperi C, Nuyens D, Willems R, de Ravel T, *et al.* Lower than expected desmosomal gene mutation prevalence in endurance athletes with complex ventricular arrhythmias of right ventricular origin. *Heart.* 2010;96(16):1268-74.
26. Fernández A, Pan M, Alfonso F, Aros F, Barrabés JA, Bodí V, *et al.* Comentarios a la guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del síndrome coronario agudo en pacientes sin elevación persistente del segmento ST. Un informe del Grupo de Trabajo del Comité de Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65(2):125-30.
27. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, *et al.* Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med.* 2009;361(9):858-67.
28. Bonaca M, Scirica B, Sabatine M, Dalby A, Spinar J, Murphy SA, *et al.* Prospective evaluation of the prognostic implications of improved assay performance with a sensitive assay for cardiac troponin I. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(19):2118-24.
29. Weber M, Bazzino O, Navarro JL, De Miguel R, Salzberg S, Fuselli JJ, *et al.* Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J.* 2011;162(1):81-8.
30. Tsounis D, Devereux S, Bouras G, Giannopoulos G, Anagnostakis N, Raisakis K, *et al.* High sensitivity troponin in cardiovascular disease. Is there more than a marker of myocardial death? *Curr Top Med Chem.* 2013;13(2):201-15.
31. Baker JO, Reinhold J, Redwood S, Marber MS. Troponins: redefining their limits. *Heart.* 2011;97(6):447-52.
32. Morrow DA. Clinical application of sensitive troponin assays. *N Engl J Med.* 2009;361(9):913-5.
33. Bhardwaj A, Truong QA, Peacock WF, Yeo KT, Storrow A, Thomas S, *et al.* A multicenter comparison of established and emerging cardiac biomarkers for the diagnostic evaluation of chest pain in the emergency department. *Am Heart J.* 2011;162(2):276-82.
34. Hammerer A, Ploner T, Neururer S, Schratzberger P, Griesmacher A, Pachinger O, *et al.* High-Sensitivity Cardiac Troponin T Compared With Standard Troponin T Testing on Emergency Department Admission: How Much Does It Add in Everyday Clinical Practice? *J Am Heart Assoc [Internet].* 2013 [citado 2013 Oct 11];2(3):e000204. Disponible en: <http://jaha.ahajournals.org/content/2/3/e000204.full.pdf+html>
35. Sanchis J, Bardají A, Bosch X, Loma-Orsorio P, Marín F, Sánchez PL, *et al.* Usefulness of high-sensitivity troponin T for the evaluation of patients with acute chest pain and no or minimal myocardial damage. *Am Heart J.* 2012;164(2):194-200.
36. Sanchis J, Bardají A, Bosch X, Loma-Orsorio P, Marín F, Sánchez PL, *et al.* Fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral y troponina ultrasensible en el dolor torácico agudo de origen incierto. Un subestudio del estudio PITAGORAS. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66(7):532-8.
37. Apple FS, Quist HE, Doyle PJ, Otto AP, Murakami MM. Plasma 99th percentile reference limits for cardiac troponin and creatine kinase MB mass for use with European Society of Cardiology/American College of Cardiology consensus recommendations. *Clin Chem.* 2003;49(8):1331-6.
38. Ricciardi MJ, Wu E, Davidson CJ, Choi KM, Klocke FJ, Bonow RO, *et al.* Visualization of discrete microinfarction after percutaneous coronary intervention associated with mild creatine kinase-MB elevation. *Circulation.* 2001;103(23):2780-3.
39. Hama N, Itoh H, Shirakami G, Nakagawa O, Suga S, Ogawa Y, *et al.* Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation.* 1995;92(6):1558-64.
40. Scirica BM. Acute coronary syndrome: emerging

- tools for diagnosis and risk assessment. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(14):1403-15.
41. Szabó G, Rigó J, Nagy B. Physiology and clinical role of natriuretic peptide. *Orv Hetil.* 2011;152(26):1025-34.
 42. Jerczyńska H, Pawłowska Z. Natriuretic peptides – Their receptors and role in cardiovascular system. *Postepy Biochem.* 2008;54(1):35-42.
 43. Nishikimi T, Kuwahara K, Nakao K. Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides. *J Cardiol.* 2011;57(2):131-40.
 44. Siemiatkowski A, Jabłonowska A. Natriuretic peptides – relevance in intensive care. *Anestezjol Intens Ter.* 2008;40(2):96-102.
 45. D'Souza SP, Baxter GF. B type natriuretic peptide: a good omen in myocardial ischaemia? *Heart.* 2003;89(7):707-9.
 46. Bassan R, Potsch A, Maisel A, Tura B, Villacorta H, Nogueira MV, et al. B-type natriuretic peptide: a novel early blood marker of acute myocardial infarction in patients with chest pain and no ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2005;26(3):234-40.
 47. Scirica BM, Morrow DA, Bode C, Ruzyllo W, Ruda M, Oude Ophuis AJ, et al. Patients with acute coronary syndromes and elevated levels of natriuretic peptides: the results of the AVANT GARDE-TIMI 43 Trial. *Eur Heart J.* 2010;31(16):1993-2005.
 48. Scirica BM, Sabatine MS, Jarolim P, Murphy SA, de Lemos JL, Braunwald E, et al. Assessment of multiple cardiac biomarkers in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: observations from the MERLIN-TIMI 36 Trial. *Eur Heart J.* 2011;32(6):697-705.
 49. Thygesen K, Mair J, Mueller C, Huber K, Weber M, Plebani M, et al. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care. A position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur Heart J.* 2012;33(16):2001-6.
 50. McCann CJ, Glover BM, Menown IB, Moore MJ, McEneny J, Owens CG, et al. Novel biomarkers in early diagnosis of acute myocardial infarction compared with cardiac troponin T. *Eur Heart J.* 2008;29(23):2843-50.
 51. Nadir MA, Rekhraj S, Wei L, Lim TK, Davidson J, MacDonald TM, et al. Improving the primary prevention of cardiovascular events by using biomarkers to identify individuals with silent heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(11):960-8.
 52. Riezebos RK, Ronner E, de Boer BA, Slaats EH, Tijssen JGP, Laarman GJ. Dynamics in N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentration in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Am Heart J.* 2005;150(6):1255-9.
 53. Truong QA, Bayley J, Hoffmann U, Bamberg F, Schlett CL, Nagurney JT, et al. Multi-marker strategy of natriuretic peptide with either conventional or high-sensitivity troponin-T for acute coronary syndrome diagnosis in emergency department patients with chest pain: from the "Rule Out Myocardial Infarction using Computer Assisted Tomography" (ROMICAT) trial. *Am Heart J.* 2012;163(6):972-9.
 54. Melki D, Lind S, Agewall S, Jernberg T. Prognostic value of combining high sensitive troponin T and N-terminal pro B-type natriuretic peptide in chest pain patients with no persistent ST-elevation. *Clin Chim Acta.* 2012;413(9-10):933-7.
 55. Linskey K, Lewandowski K. The role of B-type natriuretic peptide testing in patients with acute coronary syndromes. *Minerva Cardioangiol.* 2012;60(2):175-82.
 56. Nadir MA, Dow E, Davidson J, Kennedy N, Lang CC, Struthers AD. Myocardial ischaemia is associated with an elevated brain natriuretic peptide level even in the presence of left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(1):56-67.
 57. Bayés-Genís A. NTproBNP circulante, un nuevo biomarcador para el diagnóstico del paciente con disnea aguda. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58(10):1142-4.
 58. Lobos JM, Horrillo C, González-González AI, Castellanos A, Díaz S, Castellanos J, et al. Validez y utilidad del péptido ventricular natriurético tipo B (BNP) en la detección de disfunción ventricular izquierda en pacientes de alto riesgo en atención primaria. *Aten Primaria.* 2012;44(1):13-9.
 59. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2012;33(14):1787-847.

60. Betti I, Castelli G, Barchielli A, Beligni C, Boscherini V, De Luca L, *et al.* The role of N-terminal pro brain natriuretic peptide and echocardiography for screening asymptomatic left ventricular dysfunction in a population at high risk for heart failure. The PROBE-HF Study. *J Cardiac Fail.* 2009;15(5):377-84.
61. Jacob J, Martín-Sánchez FJ, Herrero P, Miró O, Llorens P. Los escenarios de utilidad de los péptidos natriuréticos. *Aten Primaria.* 2012;44(12):739-40.
62. Llorens P, Martín-Sánchez FJ, González JJ, Herrero P, Jacob J, Bella A, *et al.* Perfil clínico del paciente con insuficiencia cardíaca aguda atendido en los servicios de urgencias: Datos preliminares del Estudio EAHFE (Epidemiology Acute Heart Failure Emergency). *Emergencias.* 2008;20(3):154-63.
63. Eggers KM, Kempf T, Allhoff T, Lindahl B, Wallentin L, Wollert KC. Growth-differentiation factor-15 for early risk stratification in patients with acute chest pain. *Eur Heart J.* 2008;29(19):2327-35.
64. Wollert KC, Kempf T, Peter T, Olofsson S, James S, Johnston N, *et al.* Prognostic value of growth-differentiation factor-15 in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation.* 2007;115(8):962-71.
65. Heringlake M, Charitos EI, Gatz N, Käbler JH, Beilharz A, Holz D, *et al.* Growth differentiation factor 15: a novel risk marker adjunct to the EuroSCORE for risk stratification in cardiac surgery patients. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(6):672-81.
66. Morrow DA, de Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation* 2007;115(8):949-52.
67. Koenig W. High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerotic disease: from improved risk prediction to risk-guided therapy. *Int J Cardiol.* 2013;168(6):5126-34.
68. Zhou L, Zang G, Zhang G, Wang H, Zhang X, Johnston N, *et al.* MicroRNA and mRNA signatures in ischemia reperfusion injury in heart transplantation. *PLoS One* [Internet]. 2013 [citado 13 Sept 2013];8(11):e79805.[aprox. 14 p.]. Disponible en: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0079805>
69. Deddens JC, Colijn JM, Oerlemans MI, Pasterkamp G, Chamuleau SA, Doevendans PA, *et al.* Circulating microRNAs as novel biomarkers for the early diagnosis of acute coronary syndrome. *J Cardiovasc Transl Res.* 2013;6(6):884-98.
70. Mendell JT, Olson EN. MicroRNAs in stress signaling and human disease. *Cell.* 2012;148(6):1172-87.
71. Weber C. MicroRNAs: from basic mechanisms to clinical application in cardiovascular medicine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33(2):168-9.
72. Tijssen AJ, Creemers EE, Moerland PD, de Windt LJ, van der Wal AC, Kok WE, *et al.* MiR423-5p as a circulating biomarker for heart failure. *Circ Res.* 2010;106(6):1035-9.
73. Fichtlscherer S, De Rosa S, Fox H, Schwietz T, Fischer A, Liebetrau C, *et al.* Circulating microRNAs in patients with coronary artery disease. *Circ Res.* 2010;107(5):677-84.
74. Shan ZX, Lin QX, Fu YH, Deng CY, Zhou ZL, Zhu JN, *et al.* Upregulated expression of miR-1/miR-206 in a rat model of myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;381(4):597-601.
75. Lindahl B. Acute coronary syndrome - the present and future role of biomarkers. *Clin Chem Lab Med.* 2013;51(9):1699-706.
76. Bostjancic E, Zidar N, Stajer D, Glavac D. MicroRNAs miR-1, miR-133a, miR-133b and miR-208 are dysregulated in human myocardial infarction. *Cardiology.* 2010;115(3):163-9.
77. Li C, Pei F, Zhu X, Duan DD, Zeng C. Circulating microRNAs as novel and sensitive biomarkers of acute myocardial infarction. *Clin Biochem.* 2012;45(10-11):727-32.
78. Oerlemans MI, Mosterd A, Dekker MS, de Vrey EA, van Mil A, Pasterkamp G, *et al.* Early assessment of acute coronary syndromes in the emergency department: the potential diagnostic value of circulating microRNAs. *EMBO Mol Med.* 2012;4(11):1176-85.
79. Corsten MF, Dennert R, Jochems S, Kuznetsova T, Devaux Y, Hofstra L, *et al.* Circulating microRNA-208b and microRNA-499 reflect myocardial damage in cardiovascular disease. *Circ Cardiovasc Genet.* 2010;3(6):499-506.
80. Wang GK, Zhu JQ, Zhang JT, Li Q, Li Y, He J, *et al.* Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans. *Eur Heart J.* 2010;31(6):659-66.
81. Li C, Fang Z, Jiang T, Zhang Q, Liu C, Zhang C, *et al.* Serum microRNAs profile from genome-wide serves as a fingerprint for diagnosis of acute myocardial infarction and angina pectoris. *BMC Med Genomics* [Internet]. 2013 [citado 19 Sept 2013];6:

- 16[aprox. 9 p.]. Disponible en:
<http://www.biomedcentral.com/1755-8794/6/16>
82. Van Aelst LN, Heymans S. MicroRNAs as biomarkers for ischemic heart disease. *J Cardiovasc Transl Res*. 2013;6(4):458-70.
83. Lin S, Yokoyama H, Rac VE, Brooks SC. Novel biomarkers in diagnosing cardiac ischemia in the emergency department: a systematic review. *Resuscitation*. 2012;83(6):684-91.
84. Amodio G, Antonelli G, Di Serio F. Cardiac biomarkers in acute coronary syndromes: a review. *Curr Vasc Pharmacol*. 2010;8(3):388-93.