

CARDIOLOGIA

REVISION DE BIOMARCADORES EN ENFERMEDAD CORONARIA Y PATOLOGIAS ASOCIADAS

Maria Ester Pire Santamarina*
Alfredo Sanchez Betancourt**

SUMMARY

The diagnostics and treatment in patients with acute coronary syndrome (ACS) has evolved considerably during the last decade. Biomarkers play an important role in the diagnosis of ACS, specially in unstable angina and ST elevation myocardial infarction. Within the protein markers for coronary disease, troponin and creatine kinase appear to be the most sensitive and specific to myocardial damage. Recent studies have brought to light new biomarkers, but an ideal compound that allows for early detection, risk stratification, therapeutic selection and

treatment efficacy has yet to be found. This review is designed to evaluate a set of cardiovascular biomarkers, their diagnostic, prognostic and therapeutic value in relation to acute coronary syndrome and some associated pathologies.

INTRODUCCION

El síndrome coronario agudo se define como el conjunto de entidades patológicas entre los que se encuentra la isquemia miocárdica secundaria principalmente a arteriosclerosis coronaria. Este síndrome incluye

la angina inestable, el infarto agudo del miocardio y la muerte súbita, que son las formas de presentación de un mismo proceso por el que una placa aterosclerótica coronaria se erosiona o se rompe y vierte su contenido protrombotico a la luz de una arteria coronaria. Una vez en la luz entra en contacto con proteínas de la coagulación y plaquetas y se forma un trombo intracoronario. En la mayoría de los pacientes, la oclusión es parcial o transitoria y no se origina una elevación persistente del segmento ST, y se da una angina inestable o un infarto

* Especialista en Bioquímica Clínica. Jefe de Cátedra de Bioquímica, Escuela de Medicina, Universidad San Judas Tadeo. (Autora principal)

** Profesor Adjunto de Anatomía, Escuela de Medicina, Universidad San Judas Tadeo.

del miocardio sin elevación del segmento ST, en los demás pacientes la oclusión es total y se origina un infarto del miocardio con elevación del segmento ST.¹⁰ La literatura científica recoge estudios cada vez más numerosos sobre marcadores nuevos o ya conocidos, pero de uso emergente, con conclusiones que resultan a veces contradictorias, por lo que resulta oportuno realizar una revisión de los ensayos clínicos de mayor trascendencia. Actualmente el diagnóstico de IMA en el medio extrahospitalario se fundamenta en dos criterios: la clínica y el electrocardiograma. Sin embargo si uno de los criterios no se cumple, sólo podemos sospechar el IMA y ello nos impide instaurar un tratamiento precoz. Es preciso encontrar otro criterio diagnóstico para complementarlo. Un marcador ideal debe ser específico del tejido cardíaco y su concentración debe elevarse y mantenerse elevada durante un periodo lo suficientemente amplio.¹⁰

CREATININFOSFOQUINASA

Este marcador se ha empleado para la confirmación del daño miocárdico, sin embargo no permite identificar pacientes con microinfartos y se eleva en caso de necrosis de músculo estriado, traumatismo, convulsiones, miopatías agudas

y crónicas, enfermedad tiroidea e insuficiencia renal por lo tanto es poco específica.³

TROPONINAS

Las troponinas han reemplazado a la creatininfosfoquinasa como marcador biológico de preferencia para el diagnóstico de infarto de miocardio, su gran sensibilidad permite detectar necrosis miocárdicas focales, por lo tanto son de gran utilidad en caso de microinfartos.² Sus concentraciones en suero son altas de 4-10 horas post- infarto y permanecen elevadas durante 10 días. Sin embargo, este patrón de liberación prolongado dificulta el diagnóstico de reinfarto y además, pueden elevarse en otras condiciones clínicas como: Tromboembolismo pulmonar, Insuficiencia Renal, sepsis, shock séptico, Accidente cerebrovascular, lo que genera incertidumbre acerca de su utilización como marcador específico de Síndrome Coronario Agudo, así como también en hipertrofia ventricular izquierda lo que es frecuente en casos de insuficiencia renal.²

PROTEINA FIJADORA A LOS ACIDOS GRASOS H

Esta proteína se une a ácidos grasos de cadena larga, de forma

reversible y no covalente, posee entre 126 y 137 aminoácidos y se han descrito 9 isoformas, cada una con un patrón característico de distribución. Se sintetiza en tejidos como corazón, hígado e intestino.¹⁴ La isoforma H se genera principalmente en corazón, músculo esquelético, células tubulares renales, cerebro y mama. Se encuentra en muy baja concentración en plasma. Como es una proteína citosólica y de bajo peso molecular se libera más rápidamente que las Troponinas, por tal motivo su concentración plasmática después de un infarto del miocardio supera la del marcador antes referido. Por lo tanto constituye un marcador en el diagnóstico precoz de infarto del miocardio (en las primeras 12 horas), sin embargo debido a su discreta especificidad, no puede ser usada como único marcador para descartar un infarto.⁸ Sus concentraciones plasmáticas se elevan tras una revascularización alcanzando un máximo a las 4 horas y vuelve a los valores de referencia a las 24 horas, por lo que tiene utilidad en la valoración precoz del tratamiento. Este rápido descenso permite su utilización en la detección del reinfarto que tiene lugar en las 10 horas posteriores al primer evento coronario.¹⁴ Por otro parte, todo parece indicar que se libera en caso de remodelado de ventrículo izquierdo que tiene

lugar tras un daño cardiaco, lo que la convierte en un marcador prometedor para el pronóstico de pacientes con insuficiencia cardiaca y también es de utilidad para predecir la evolución clínica de pacientes hipertensos con valvulopatías aórticas.¹⁴ En la actualidad, una de las posibles líneas de investigación es la realización de un test que detecte de forma temprana alteraciones bioquímicas cuando se produce una lesión miocárdica, en este caso la H-FABP podría ser un buen candidato para dicho objetivo.¹⁴

MIELOPEROXIDASA

La Mieloperoxidasa es una enzima que se almacena en neutrófilos, monocitos y algunos macrófagos y se libera en caso de inflamación. Esta enzima contribuye a la peroxidación de los lípidos y a la conversión de las lipoproteínas de baja densidad en una forma más aterogénica, de manera que estas lipoproteínas son captadas por macrófagos, que a su vez sufren cambios morfológicos y se convierten en células espumosas. Del mismo modo esta enzima oxida a las lipoproteínas de alta densidad y reduce su capacidad de captación del colesterol y por lo tanto su posterior eliminación por vía biliar. Su principal utilidad consiste en la estratificación de riesgo de

paciente con síndrome coronario agudo. Se han encontrado niveles elevados de mieloperoxidasa que preceden en 30 días a 6 meses el evento isquémico, sin embargo su uso como marcador tiene especificidad diagnóstica limitada pues la activación de los neutrófilos y macrófagos tiene lugar en enfermedades inflamatorias e infecciosas.¹⁴

PROTEINA C REACTIVA

La inflamación tiene un papel fundamental en todas las etapas de la enfermedad cardiovascular, desde el inicio hasta las complicaciones trombóticas. La proteína c reactiva es probablemente el marcador de inflamación mejor conocido. Se sabe que los pacientes que han sufrido infarto agudo del miocardio presentan una elevada concentración de proteína c reactiva.¹⁴ Su papel puede ir más allá de ser un simple mediador de la inflamación, y ejercer un papel proaterogénico. Existen evidencias de que es producida en las células musculares lisas y los macrófagos del ateroma y se le han atribuido propiedades proinflamatorias, como son: Disminución de la concentración de óxido nítrico sintasa y la prostaciclina en las células endoteliales, aumentando a su vez la concentración de

endotelina I, sustancias que regulen la vasodilatación arterial. Los monocitos expuestos a la proteína c reactiva aumentan la liberación de factor tisular, estimulando la migración celular y la adhesión de lipoproteínas de baja densidad.¹⁴ La asociación entre concentraciones altas de proteína c reactiva y riesgo de muerte, es mayor que con eventos cardíacos recurrentes. La proteína c reactiva elevada a los dos meses de un infarto del miocardio es un marcador de mal pronóstico y predice la evolución a corto y mediano plazo en pacientes que han sufrido un Síndrome Coronario agudo sin elevación del segmento ST.³ Sin embargo como se eleva tras la necrosis es importante conocer el momento en que se realiza la toma de la muestra para establecer el pronóstico correctamente, por lo que en este sentido el valor predictivo es limitado y debe ser utilizado conjuntamente con otros marcadores.³

BIOMARCADORES DEL SINDROME CARDIO-RENAL

El desarrollo de un síndrome cardio-renal, definido como el empeoramiento de la función renal durante la hospitalización a pesar de la mejoría en la respuesta clínica al tratamiento del infarto del miocardio, ha

cobrado vital importancia en los últimos años, así como el empleo de marcadores precoces para el daño renal. Las explicaciones sobre la etiología de este cuadro incluyen una sobre diuresis con reducción de la perfusión renal asociado a bajo gasto cardiaco lo que resulta en daño tubular agudo, con disminución de la filtración glomerular, por lo tanto es necesario la determinación de marcadores precoces que permitan desarrollar una estrategia para evitar la disfunción renal.^{10,15} Entre los factores de riesgo, la disfunción renal estimada por nitrógeno ureico, creatinina sérica y los biomarcadores como la troponina y la porción amInoterminal del péptido natriurético tipo b han mejorado la estratificación pronóstica en el síndrome cardiorenal.⁴ Entre dichos marcadores se incluye la lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos, que es un sideroforo cuya función es eliminar el hierro celular y pericelular disminuyendo su disponibilidad para el crecimiento bacteriano, el mismo no solo se considera un indicador temprano de daño isquémico renal, sino que además se han encontrado niveles significativamente elevados en la insuficiencia cardiaca aguda, enfermedad coronaria, y se correlacionan con mayor incidencia de mortalidad en estos casos.^{3,5,6,9}

Además de la lipocalina, el antígeno carbohidrato 125 es una glicoproteína sintetizada por las células en respuesta a la acumulación de fluidos y a la producción de citoquinas inflamatorias, ha sido valorado por su asociación con la severidad de patologías como la insuficiencia cardiaca y se han observado fluctuaciones de sus niveles séricos en respuesta al tratamiento.¹¹

FOSFOLIPASA A2 ASOCIADA A LIPOPROTEINAS

Recientemente se ha demostrado la relación directa de la fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas, también llamada factor activador de plaquetas acetilhidrolasa, como un marcador de inflamación de valor predictivo en el aumento de riesgo cardiovascular. La fosfolipasa A2 se produce en el tejido hematopoyético, en los macrófagos y en los linfocitos T en la placa de ateroma y la misma posee un papel tanto antiaterogénico como proaterogénico. Es transportada en la mayoría de los casos unida a la LDL.⁸ Esta fosfolipasa cataliza la hidrolisis de fosfolípidos liberando ácidos grasos y lisofosfolípidos.¹ Su papel antiaterogénico se basa en la degradación de los fosfolípidos oxidados en la

LDL, eliminando el componente LDL con el que se inicia la placa de ateroma, la disfunción endotelial y la quimiotaxis de los monocitos al endotelio.⁸ Su papel proaterogénico tiene bases más sólidas y comienza con la liberación de mediadores de la respuesta inflamatoria a partir de la degradación de los fosfolípidos oxidados unidos al colesterol LDL. Esta hidrolisis libera lisofosfatidilcolina y ácidos grasos. La lisofosfatidil colina promueve la quimiotaxis de monocitos, neutrófilos y linfocitos T en el endotelio y la migración de músculo liso y a su vez los ácidos grasos oxidados no esterificados participan en la quimiotaxis de los monocitos.^{8,12} Numerosos trabajos confirmaron asociación entre fosfolipasa A2-Lp y cardiopatía isquémica, e incluso se ha relacionado con la progresión de una vasculopatía asociada a trasplante cardiaco y con la presencia de patología coronaria.^{7,13} Diferentes estudios han demostrado asociación entre niveles elevados de FLA2-Lp y el riesgo de sufrir un evento cardiovascular, así como mayor incidencia de ictus isquémico, ya sea de un primer episodio o recurrente y la mortalidad de causa cardiovascular.⁷ La fosfolipasa A2 no se eleva en inflamaciones sistémicas y puede ser un marcador más específico de inflamación vascular.¹

Su determinación se realiza mediante un kit ELISA que consiste en un inmunoensayo enzimático de tipo sándwich que utiliza dos anticuerpos monoclonales para la medición directa de fosfolipasa en plasma.

RESUMEN

El diagnóstico y tratamiento de los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) ha evolucionado considerablemente en la última década. Los biomarcadores juegan un papel importante en el diagnóstico de SCA, especialmente en angina inestable y en la elevación del segmento ST en el infarto del miocardio. Entre los marcadores proteicos de enfermedad coronaria, la troponina y la creatina quinasa parecen ser los marcadores más sensibles y específicos del daño miocárdico. Estudios recientes han puesto de manifiesto varios marcadores novedosos, sin embargo los biomarcadores ideales que permitan la detección precoz, la estratificación del riesgo, selección de la terapia y la eficacia del tratamiento aún no se han dilucidado. Esta revisión está encaminada al estudio de un conjunto de biomarcadores cardiovasculares y su valor diagnóstico, pronóstico y terapéutico en el marco del síndrome coronario agudo y otras patologías asociadas.

BIBLIOGRAFIA

1. Alvarez-Peréz F.J., Verde I. Fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas y patología vascular cerebral. Rev Neurol 2009; 49 (2): 88-94
2. Bardaj Alfredo, El papel de las troponinas en el diagnóstico y pronóstico de los Síndromes Coronarios Agudos. Rev Esp Cardiol Supl. 2005; vol 5: 19 C-25C.
3. Cassiani A. Carlos, Cabrera G Armando. Síndromes Coronarios Agudos: epidemiología y diagnóstico. Salud Uninorte.2009; vol 25(1): 118-134.
4. Coronel L. María, Perna R. Eduardo y cols. Nuevos biomarcadores en los síndromes de insuficiencia cardíaca aguda y crónica. Rol de la lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos y el antígeno carbohidrato 125. Revista Fed Arg Cardiol. 2011; vol 40(4):410-414.
5. Cruz DN, Gaiao S, Maisel A. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of cardiovascular disease: a systemic review. Clin Chem Lab Med. 2012; vol 50(9): 1533-1545
6. Devaratan P. Neutrophil gelatinase associated Lipocalin: a promising biomarker for acute kidney injury. Crit Care Clin 2011, vol 27:379-389
7. Khuseyihova N, Imhof A. Association between Lp-PLA2 and coronary artery disease. Atherosclerosis 2005; 182:181-188
8. Lera S. Mariano, Mustafa E. Andres, García G. Susana y cols. Valoración de la utilidad del test detector de la proteína transportadora de ácidos grasos específica del miocardio (h-FABP) en los infartos agudos de miocardio diagnosticados en el medio extrahospitalario. Emergencias 2009, 21:333-338.
9. Lindberg S, Pedersen SH, Mogelvang R, Jensen JS. Utilidad pronostica de neutrófilos asociada a la gelatinasa lipocalina en la predicción de la mortalidad y los eventos cardiovasculares en pacientes con infarto con elevación del segmento ST tratados con intervención coronaria percutánea primaria. Am Coll Cardiol.2012;vol 60(4): 339-345
10. Mc Collough P, Cardiorenal Syndromes Pathophysiology to Prevention. J Nephrol 2010 , vol 1,2011
11. Minaña G, Palau P, Nuñez J, et al. The tumor marker CA 125 levels in patients with heart failure. Rev Esp Cardiol 2010, vol 63: 1213-1214.
12. Mockel M, Muller R. Lipoproteína associated phospholipase A2 for early risk stratification in patients with suspected acute coronary Syndrome. Clin Res Cardiol. 2007;vol 96:604-612.
13. Packard C, Reilly D .Lipoprotein associated Phospholipase A2 as an indepent predictor of Coronary Heart Disease. N Engl J Med 2000; vol 20:1148-1155
14. Pérez Surribas D, Cárdenas Fernández, M. y cols. Nuevos marcadores en el síndrome coronario agudo. Revista de laboratorio clínico 2009, vol 02:34-46
15. Ronco C, Collough P. Cardiorenal Syndromes report de consensus conference of the acute Dialysis Quality initiative. Eur Heart J 2010, vol 31 :703-711