

Trabajo Fin de Grado

Diagnóstico temprano de la isquemia cardiaca Early diagnosis of cardiac ischemia



Autora

Cristina Figueras López

Director

José Octavio Alda Torrubia



Universidad
Zaragoza

Facultad de Medicina de Zaragoza
Curso 2015/2016

ÍNDICE

1. Resumen/ Abstract.....	1
2. Abreviaturas y palabras clave.....	2
3. Introducción.....	3
3.1. Definición universal del infarto agudo de miocardio.....	4
3.2. Epidemiología.....	5
3.3. Etiología.....	5
3.4. Efectos de la isquemia.....	6
4. Diagnóstico.....	7
4.1. Presentación clínica.....	7
4.2. Examen físico.....	8
4.3. Pruebas complementarias.....	9
4.3.1. Electrocardiograma.....	9
4.3.1.1. Identificación de los signos de isquemia.....	9
4.3.1.2. Localización de la región de isquemia/infarto.....	12
4.3.1.3. Avances en técnicas y parámetros de detección precoz mediante ECG.....	13
4.3.1.3.1. CEB.....	13
4.3.1.3.2. HFQRS.....	16
4.3.1.3.3. Avances en la localización de los electrodos.....	20
4.3.1.3.4. Dispositivos de monitorización ambulatoria.....	24
4.3.1.3.5. Registro ECG a través de chip.....	28
4.3.2. Biomarcadores.....	29
4.3.2.1. Biomarcadores empleados comúnmente en la atención del Síndrome Coronario Agudo.....	29
4.3.2.2. Nuevos biomarcadores y algoritmos de detección precoz de isquemia cardiaca.....	33
4.3.2.2.1. Troponinas de alta sensibilidad.....	33
4.3.2.2.2. Nuevos algoritmos diagnósticos.....	33
4.3.2.3. Otras líneas de investigación en biomarcadores cardiacos.....	37
5. Tablas comparativas de las distintas técnicas de detección de isquemia cardiaca.....	41
6. Conclusiones.....	42
7. Bibliografía.....	43

1. RESUMEN

La cardiopatía isquémica causa más muertes, discapacidad y tiene un costo monetario mayor que cualquier otra enfermedad en los países desarrollados, siendo el infarto agudo de miocardio una de las entidades diagnosticadas con mayor frecuencia, por lo que su diagnóstico precoz ha sido un objetivo ampliamente estudiado durante años.

En este trabajo se revisan y comparan los principales avances al respecto, repasando las técnicas y parámetros empleados clásicamente en el diagnóstico de la isquemia cardiaca. El electrocardiograma de 12 derivaciones es un elemento de importancia decisiva en el diagnóstico y clasificación del riesgo de los pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo, pero tiene una serie de limitaciones importantes, tanto de sensibilidad (inicialmente del 28-65%), como de especificidad, por lo que han surgido nuevos parámetros electrocardiográficos, como el nuevo biomarcador eléctrico cardiaco (CEB), que con una sensibilidad del 85'3-94'4% ha demostrado tener una exactitud diagnóstica mayor que el ECG clásico, o el HFQRS y sus parámetros derivados, que también superan al ECG convencional con una sensibilidad del 75% ± 6% y una especificidad del 80% ± 6%. Se han estudiado nuevas localizaciones para los electrodos detectándose en 6 de ellas el mayor cambio del segmento ST registrado, de las que 5 no estaban en las posiciones estándar de las derivaciones precordiales.

Se han desarrollado tecnologías que facilitan la monitorización ambulatoria del paciente de alto riesgo, como varios modelos de electrodos de cómoda colocación y biochips capaces de registrar la actividad eléctrica cardíaca, que han demostrado tener alta sensibilidad y exactitud diagnóstica mejorando además la capacidad de reducción de los artefactos registrados.

Los biomarcadores sanguíneos no sólo complementan la evaluación clínica y electrocardiográfica, sino que juegan un papel diagnóstico esencial en el paciente con sospecha de síndrome coronario agudo. En esta revisión se recuerda la importancia de los biomarcadores empleados clásicamente en la detección de la isquemia cardiaca, siendo la troponina cardiaca I (cTnI) el "gold standard" en el diagnóstico del síndrome coronario agudo con una sensibilidad inicial del 20-50%. Asimismo, se estudian los avances biotecnológicos que han mejorado la capacidad de detección y cuantificación de daño miocárdico, como las troponinas de alta sensibilidad (hs-cTn), en cuyas mediciones seriadas se basan los nuevos algoritmos diagnósticos recomendados por la Sociedad Europea de Cardiología, y las nuevas líneas de investigación basadas en la vía genética de la patogénesis del infarto agudo de miocardio, donde el microRNA-19a, que ha demostrado ser más preciso para la presencia de infarto agudo de miocardio que los biomarcadores empleados clásicamente, y la proteína S100A4, con una sensibilidad del 76,3% y una especificidad del 87,5%, se postulan como nuevos biomarcadores fiables para la detección temprana de infarto agudo de miocardio.

ABSTRACT

Ischemic heart disease causes more deaths, disability and has a higher monetary cost than any other disease in developed countries, being acute myocardial infarction one of the entities diagnosed more frequently, so early diagnosis has been a widely goal studied during years.

In this paper we review and compare the main progress in this regard, reviewing techniques and parameters used conventionally in the diagnosis of cardiac ischemia. The 12-lead ECG is an element of decisive importance in the diagnosis and risk classification of patients with suspected acute coronary syndrome, but has a number of significant limitations in both sensitivity (28-65% of initially) and specificity, so there have

been studied new electrocardiographic parameters, such as new electrical cardiac biomarker (CEB), which having a sensitivity of 85.3-94.4% has been shown to have higher diagnostic accuracy than the classic ECG, or HFQRS and its derived parameters, which also outperform conventional ECG with a sensitivity of 75% ± 6% and a specificity of 80% ± 6%. New locations for the electrodes have been studied, detecting in 6 of them the biggest change of ST segment registered, of which 5 were not in the standard positions of the precordial leads.

They have been developed technologies that facilitate ambulatory monitoring of high-risk patient, as several models of comfortable positioning electrodes and biochips able to record the heart's electrical activity, which have shown high sensitivity and diagnostic accuracy further improving the registered artifacts capacity reduction.

Blood biomarkers not only complement the clinical and electrocardiographic evaluation, but play an essential role in diagnosing patients with suspected acute coronary syndrome. In this review the importance of classical biomarkers in detecting cardiac ischemia is reminded, being cardiac troponin I (cTnI) the "gold standard" in the diagnosis of acute coronary syndrome with an initial sensitivity of 20-50%. Also, biotechnological advances that have improved the ability of detection and quantification of myocardial damage such as troponin high-sensitivity (hs-cTn), whose serial measurements are the basis of the new algorithms recommended by the European Society of Cardiology are studied, and new lines of research based on genetic pathway of acute myocardial infarction pathogenesis, where the microRNA-19a, which has proven to be more accurate for the presence of acute myocardial infarction than the classically used biomarkers, and the protein S100A4, with a sensitivity of 76.3% and a specificity of 87.5%, they are postulated as new reliable biomarkers for early detection of acute myocardial infarction.

2. ABREVIATURAS Y PALABRAS CLAVE

2.1. Abreviaturas:

CI: cardiopatía isquémica; SCA: síndrome coronario agudo; SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación de ST; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación de ST; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación de ST; IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación de ST; ECG: electrocardiograma; CEB: cardiac electric biomarker; ROC: Receiver Operating Characteristic; fQRS: QRS fragmentados; CAD: arteriopatía coronaria; IM: isquemia miocárdica; HFQRS: QRS de alta frecuencia; HFQRS-RMS: media cuadrática del voltaje del HFQRS; RAZ: zona de amplitud reducida; HFMI: índice de morfología de alta frecuencia; BNP: péptido natriurético tipo B; NT-proBNP: producto de degradación N-terminal del BNP; PCR: proteína C reactiva; CK: creatina fosfoquinasa; CK-MB: isoenzima de CK; cTn: troponina cardiaca; hs-cTn: troponina cardiaca de alta sensibilidad; AUC: área bajo la curva; FEVi: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ESC: European Society of Cardiology; GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo; TIMI: Trombolisis in Miocardial Infarction; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; TRUST ADP: protocolo diagnóstico acelerado TRUST; TRUST: Triage Rule-out Using high-Sensitivity Troponin; EAC: enfermedad arterio-coronaria

2.2. Palabras clave: acute coronary syndromes, ambulatory monitoring, biomarkers, cardiac troponin, electrocardiogram, emergency department, guidelines, high frequency qrs, high sensitivity cardiac troponin, myocardial ischaemia, myocardial infarction, non-ST-elevation myocardial infarction, ST-segment elevation.

3. INTRODUCCIÓN

La cardiopatía isquémica (CI) es un trastorno en que parte del miocardio recibe una cantidad insuficiente de sangre y oxígeno; surge de manera específica cuando hay un desequilibrio entre el aporte de oxígeno y la necesidad de él por dicha capa muscular. La causa más frecuente de isquemia del miocardio es el ataque aterosclerótico de una arteria epicárdica coronaria que baste para disminuir en una región la circulación sanguínea al miocardio y ocasionar una perfusión insuficiente de esa capa por parte de la arteria coronaria afectada. (1, 2)

Las personas con CI pertenecen a dos grandes grupos: sujetos con arteriopatía coronaria crónica, cuyo cuadro inicial más frecuente es la angina estable, y pacientes con síndromes coronarios agudos (SCA). (Figura 1)

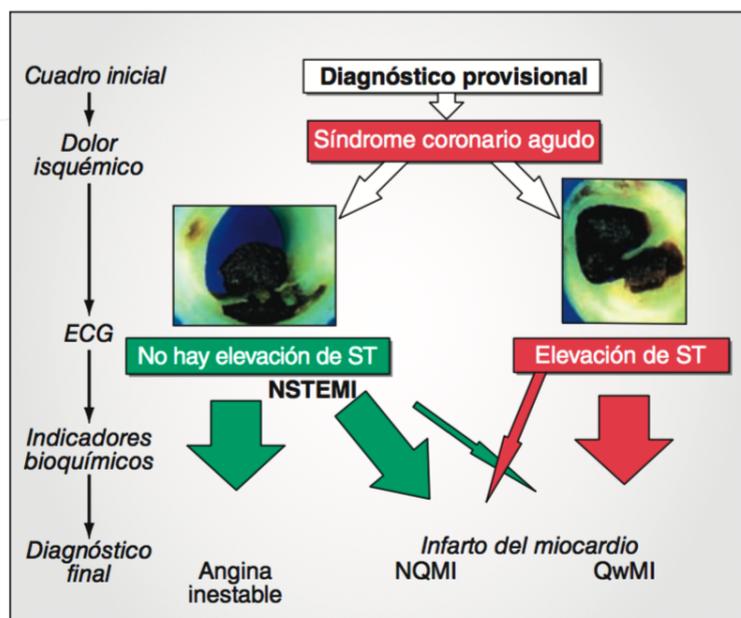


Figura 1. Síndromes coronarios agudos. (1) Una vez se ha roto la placa aterosclerótica vulnerable, el sujeto percibe dolor isquémico que es consecuencia de la disminución del flujo sanguíneo por la arteria coronaria epicárdica afectada, que puede ser causada por un trombo que ha ocluido totalmente el vaso (derecha) o que lo ha hecho en forma subtotal (izquierda). La mayoría de los pacientes con elevación del segmento ST (flecha roja grande) termina por mostrar infarto miocárdico con onda Q (Q-wave MI, QwMI), en tanto que una minoría (flecha roja pequeña) presenta un infarto sin onda Q (non-Q-wave MI, NQMI). Las personas cuyo cuadro inicial no incluye elevación del segmento ST tienen angina inestable o un infarto sin elevación de ST (NSTEMI) (flechas verdes grandes), diferenciación que al final se corrobora por la presencia o ausencia de un marcador cardíaco en suero. La mayoría de los sujetos cuyo cuadro inicial es de NSTEMI al final presentarán NQMI en el ECG; un corto número de enfermos terminará por mostrar QwMI (flecha verde pequeña).

El síntoma principal que inicia el diagnóstico y el tratamiento en pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo es el dolor torácico. En dependencia del electrocardiograma, deben diferenciarse dos grupos de pacientes:

1. Pacientes con dolor torácico agudo y elevación persistente del segmento ST (>20 minutos). Esta condición es denominada SCACEST y generalmente refleja una oclusión coronaria aguda total. La mayoría de estos pacientes acaban desarrollando un infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST). El pilar de tratamiento de estos

pacientes es la reperfusión inmediata mediante angioplastia primaria y terapia fibrinolítica. (3)

2. Pacientes con dolor torácico agudo sin elevación persistente del segmento ST (SCASEST). El ECG de estos pacientes puede mostrar cambios como elevación transitoria de ST, depresión persistente o transitoria de ST, inversión de la onda T, onda T plana, o incluso aparecer normal, lo que ocurre en más de 1/3 de estos pacientes.

A nivel miocárdico, sin embargo, esta situación puede corresponderse con necrosis del cardiomiocito (infarto agudo de miocardio sin elevación de ST o IAMSEST) o, con menor frecuencia, isquemia miocárdica sin pérdida celular (angina inestable).

Además, nel espectro clínico del SCASEST puede variar desde el paciente asintomático a, aquel con isquemia en curso, manifestada clínicamente en una baja proporción de pacientes por dolor torácico continuo o recurrente, inestabilidad hemodinámica o eléctrica, o infarto. En estos pacientes, debido a la cantidad de miocardio en peligro y al riesgo de desarrollar arritmias ventriculares malignas, están indicadas, una vez confirmado el diagnóstico, la angiografía coronaria inmediata y, si fuera necesaria, la revascularización.

(3). En Estados Unidos cada año son hospitalizados, en promedio, 1 millón de enfermos por angina inestable/ IAMSEST, en comparación con los casi 300.000 por IAMCEST.

3.1. Definición universal del infarto de miocardio

La tercera definición universal del infarto de miocardio (4) define el infarto agudo de miocardio como la necrosis del cardiomiocito en un contexto clínico acorde con isquemia aguda de miocardio. El mismo documento estipula los criterios a reunir para el diagnóstico de esta entidad, que se corresponden con la detección de un aumento y/o disminución de un biomarcador cardíaco, preferiblemente la troponina cardíaca de alta sensibilidad (hs-cT), con al menos un valor por encima del percentil 99 del límite superior de referencia, y al menos uno de los siguientes:

- Síntomas de isquemia
- Cambios en el segmento ST-onda T nuevos o presumiblemente nuevos o bloqueo de rama izquierda en el ECG de 12 derivaciones
- Desarrollo de onda Q patológica en el ECG
- Evidencia por imagen de pérdida de miocardio viable nueva o presumiblemente nueva o anomalía regional de la dinámica de la pared
- Trombo intracoronario detectado por angiografía en autopsia

En dependencia de la etiología del IAM, se han caracterizado los siguientes subtipos:

- IAM tipo I

El IAM tipo 1 se caracteriza por la ruptura, ulceración, fisura, erosión o disección de la placa aterosclerótica, resultando en un trombo intraluminal en una o varias arterias coronarias y provocando una disminución del flujo sanguíneo miocárdico y/o embolización distal con la subsiguiente necrosis miocárdica. En estos casos lo más común es que el paciente presente una enfermedad arterial coronaria (EAC) severa subyacente, pero, en un 5-20% de los casos, podría haber aterosclerosis coronaria no obstructiva o no encontrarse evidencia angiográfica de enfermedad arterio-coronaria (EAC). (3, 4)

- IAM tipo II

El IAM tipo II se corresponde con la necrosis miocárdica en la que el desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno en el miocardio se produce por razones distintas a la inestabilidad de la placa, como espasmo coronario arterial, disfunción endotelial coronaria, taquiarritmias, bradiarritmias, anemia, fallo respiratorio, hipotensión e hipotensión severa.

Además, en el paciente crítico y en el sometido a cirugía mayor no cardíaca, la necrosis miocárdica puede relacionarse con efectos derivados de agentes farmacológicos o toxinas. (3, 4)

La definición universal del IAM también incluye el IAM tipo III (IAM que resulta en el fallecimiento cuando los biomarcadores no están disponibles) y tipo IV y V (relacionados con la coronariografía percutánea y el bypass coronario, respectivamente). (4)

3.2. Epidemiología

La cardiopatía isquémica causa más muertes y discapacidad y tiene un costo monetario mayor que cualquier otra enfermedad en los países desarrollados. Es la enfermedad más común, grave, crónica y peligrosa en EEUU, donde 13 millones de personas la padecen, más de 6 millones sufren de angina de pecho y más de 7 millones han padecido un infarto agudo de miocardio (IAM). (1)

EL infarto agudo de miocardio es una de las entidades diagnosticadas con mayor frecuencia en los países industrializados. En Estados Unidos, 650.000 pacientes en promedio presentan IAM nuevo y 450.000 recurrente, cada año. La mortalidad temprana (a 30 días) después de un IAM se acerca al 30%, y más del 50% de las víctimas fallece antes de llegar al hospital. En los últimos 20 años, la mortalidad ha disminuido cerca de un 30%, pero alrededor de 1/25 pacientes que sobreviven a la hospitalización inicial, fallece en los 12 meses siguientes al infarto. La mortalidad es cuatro veces mayor en los ancianos (mayores de 75) que en pacientes jóvenes. (1-3)

3.3. Etiología

La principal causa de CI es la aterosclerosis coronaria, con o sin componente de espasmo coronario. Otras causas son: aumento de las demandas de oxígeno por hipertrofia ventricular grave, alteraciones de la microcirculación coronaria, reducción del transporte de oxígeno por la sangre (anemias muy graves) o elevaciones de la carboxihemoglobina, embolismo coronario, estenosis de los orificios coronarios (aortitis luética), arteritis coronaria, o el origen anómalo de la coronaria izquierda en la arteria pulmonar (puede dar lugar a isquemia o infarto en la infancia pero es una causa muy rara en el adulto). (1-3)

La cardiopatía isquémica guarda una importante relación con una dieta rica en grasas y carbohidratos, el tabaquismo y la vida sedentaria. En Estados Unidos y Europa occidental está aumentando de manera desigual afectando más a clases sociales bajas, en tanto que la prevención primaria ha retrasado esta enfermedad hasta etapas avanzadas de la vida en todos los grupos socioeconómicos. A pesar de estas estadísticas alarmantes, es importante destacar que los datos epidemiológicos hablan de una disminución de las defunciones por CI, de las cuales casi la mitad podría atribuirse a los tratamientos y la otra mitad a la prevención, por una modificación de los factores de riesgo. (1)

Este decline ha sido más significativo desde el año 2000 en la comunidad femenina, que venía presentando una mortalidad más elevada que los hombres desde el año 1984, probablemente debido a un aumento en la educación para mejorar la conciencia pública y médica sobre la enfermedad cardíaca en la mujer. Aunque estos datos son esperanzadores, aún continua existiendo un exceso de mortalidad en la mujer que es multifactorial. (5)

La obesidad, resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo II se están incrementando en frecuencia y son importantes factores de riesgo para la CI. Con la urbanización en países con economías emergentes y una clase media cada vez mayor, se han adoptado elementos de la alimentación occidental hipercalórica. Como resultado, en dichas regiones ha aumentado con rapidez la prevalencia de factores de riesgo y de CI por sí misma, hasta el punto de que en ellas se localiza la mayor parte de los casos de CI de forma global. Los subgrupos de población que al parecer se ven afectados más a menudo son los varones en países del sur de Asia, en particular en la India y el cercano Oriente. Ante el pronóstico del incremento sustancial de casos de cardiopatía isquémica en todo el mundo, es probable que se transforme en la causa más frecuente de fallecimientos para el año 2020. (1)

3.4. Efectos de la isquemia

Durante los episodios de hipoperfusión causados por la aterosclerosis coronaria, la tensión miocárdica de oxígeno desciende y en ocasiones origina alteraciones transitorias de las funciones mecánica, bioquímica y eléctrica del miocardio. La aterosclerosis coronaria es un proceso localizado que casi siempre causa una isquemia irregular. Durante la isquemia, perturbaciones regionales de la contractilidad ventricular originan hipocinesia y acinesia segmentarias o en algunos casos, discinesias que disminuyen la función de la bomba del miocardio.

El desarrollo brusco de la isquemia grave, como sucede en la oclusión completa o parcial, provoca la interrupción casi instantánea de la contracción y la relajación normales del músculo. La perfusión relativamente deficiente del subendocardio causa isquemia más intensa en esta porción de la pared (comparada con la región subepicárdica). La isquemia de grandes segmentos del ventrículo da lugar a insuficiencia ventricular izquierda transitoria y, si se afectan los músculos papilares, puede ocurrir insuficiencia mitral que complica el episodio. Cuando los episodios isquémicos son transitorios, pueden asociarse a angina de pecho, mientras que si son prolongados quizá ocasionen necrosis y cicatrización del miocardio, con o sin el cuadro clínico de infarto agudo de miocardio.

El fundamento de estas alteraciones mecánicas durante la isquemia consta de una gran variedad de anomalías en el metabolismo, el funcionamiento y la estructura de las células. El miocardio sano metaboliza ácidos grasos y glucosa para formar dióxido de carbono y agua. Durante la privación de oxígeno, no es posible oxidar ácidos grasos y la glucosa es degradada hasta producir lactato. El pH intracelular disminuye, al igual que los depósitos miocárdicos de fosfato de alta energía. El funcionamiento anormal de la membrana celular provoca salida de potasio y entrada de sodio en los miocitos, así como aumento del calcio citosólico.

La gravedad y duración del desequilibrio entre el aporte y la demanda miocárdica de oxígeno define si el daño es reversible (20 minutos, o menos, de oclusión total en ausencia de colaterales) o permanente, con necrosis miocárdica posterior (>20 minutos). La isquemia también ocasiona alteraciones electrocardiográficas características, como anomalías de la repolarización, que se manifiestan por inversión de la onda T, cuando es más grave, desplazamiento del segmento ST. Es posible que la inversión transitoria de la onda T refleje isquemia intramiocárdica que no es transmural; la depresión transitoria del segmento ST suele manifestar isquemia subendocárdica y se piensa que la elevación del segmento mencionado es causada por isquemia transmural más intensa. Otra consecuencia importante de la isquemia miocárdica es la inestabilidad eléctrica, que puede causar taquicardia o fibrilación ventriculares. La mayoría de los pacientes que

mueren en forma súbita por cardiopatía isquémica fallecen a consecuencia de arritmias ventriculares malignas inducidas por la isquemia. (1, 2)

4. DIAGNÓSTICO

4.1. Presentación clínica

Una vez rota la placa aterosclerótica vulnerable, el paciente percibe dolor isquémico, que es consecuencia de la disminución de flujo sanguíneo por la arteria coronaria epicárdica afectada. La disminución del flujo puede ser causada por un trombo que ha ocluido totalmente el vaso (lo que se produce generalmente en el SCACEST) o que lo ha hecho en forma subtotal (más común en angina inestable o SCASEST). (1)

Cuando se valora por primera vez a la persona con molestia isquémica aguda, el diagnóstico provisional es un síndrome coronario agudo y, aunque el electrocardiograma de 12 derivaciones es un elemento de importancia decisiva en el diagnóstico y clasificación de los pacientes permitiendo diferenciar a aquellos cuya manifestación inicial es la elevación del segmento ST, de los que no presentan tal elevación, una anamnesis completa y dirigida a la historia del dolor puede ser de gran utilidad para identificar de qué entidad isquémica puede tratarse y poder realizar una primera estratificación del riesgo. (Figura 2)

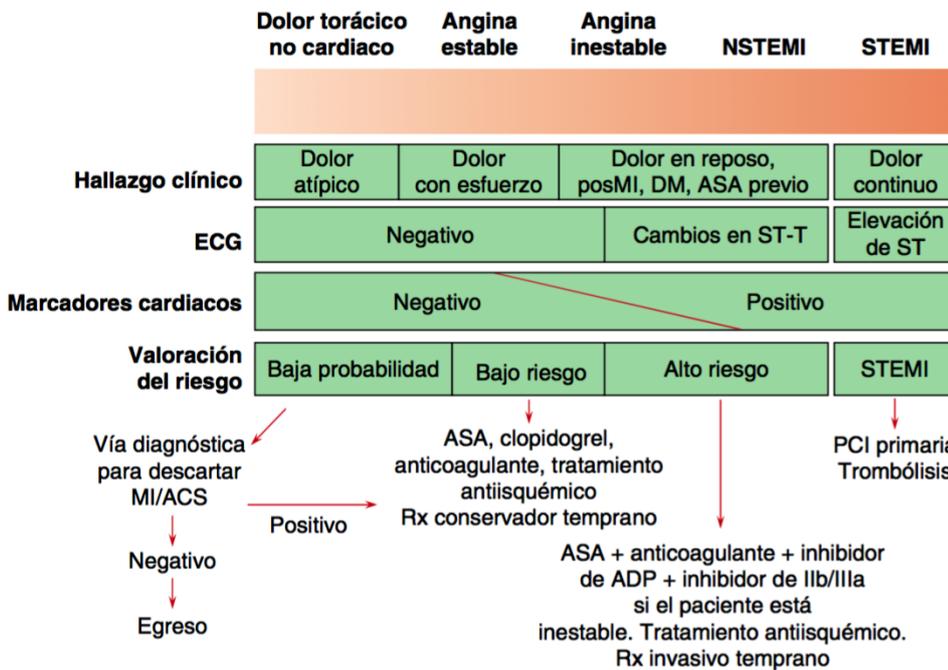


Figura2. Algoritmo para estratificación del riesgo y tratamiento de los pacientes con sospecha de enfermedad coronaria.(1) Con el uso de los antecedentes médicos y sobre todo el tipo de dolor, ECG y marcadores cardíacos, es posible identificar a sujetos con baja probabilidad de SCA o IAM y orientar la intervención terapéutica. ASA: ácido-acetil-salicílico; ADP: adenosíndifosfato; PCI: intervención coronaria percutánea primaria.

El signo clínico más característico es el dolor torácico descrito como una sensación retroesternal de peso u opresión, que puede irradiarse al brazo izquierdo, o con menor frecuencia a ambos brazos o al brazo derecho, al cuello o la mandíbula, y que suele prolongarse durante más de 20 minutos (3). El dolor puede ir acompañado de cortejo vegetativo como sudoración, náuseas, dolor abdominal, disnea o síncope. La exacerbación de los síntomas con el ejercicio y su alivio con el reposo aumentan la probabilidad de que se trate de isquemia miocárdica, mientras que el alivio tras la administración de nitratos no siempre es específico del dolor isquémico. La clínica atípica

es observada con mayor frecuencia en ancianos, en mujeres y en pacientes con diabetes, enfermedad renal crónica o demencia. (1-3)

Tabla 1. Síntomas típicos y atípicos de presentación de IAM en la mujer

Síntomas típicos	Síntomas atípicos
Dolor torácico/ presión, opresión, aplastamiento	Dolor torácico de tipo pleurítico, ardor, dolor ulceroso, o reproducible
Síntomas adicionales: irradiación del dolor a mandíbula, cuello, hombros, brazo, espalda	Otros síntomas: fatiga o disnea inusuales, dolor epigástrico
Síntomas asociados: disnea, náuseas, vómitos, mareos, sudoración	Síntomas gripales, mareo, sensación de miedo o ansiedad generalizada,
	Palpitaciones

Varios estudios han demostrado que con las recomendaciones basadas en las guías clínicas, las mujeres están infratratadas, lo que lleva a peores resultados e índices mayores de reingreso, reinfarcto, y muerte en el primer año después del IAM. Además las mujeres presentan una adherencia subóptima a las recomendaciones basadas en la evidencia, lo que empeora la situación de infratratamiento. Todo esto hace que exista una necesidad de intervención pública continuada dirigida a esta comunidad, dada la carga de factores de riesgo potencialmente controlables y las disparidades en los resultados que se continúan encontrando en comparación con los hombres (5)

Cuando hay oclusión total de una arteria epicárdica, ante un IAMCEST, la clínica es más sugestiva y alarmante que en la oclusión parcial o IAMSET, por lo que habrá que prestar especial atención a este último grupo. Casi todos los enfermos con IAMCEST presentan ansiedad, inquietud o sensación de muerte inminente. La combinación de dolor retroesternal que persiste más de 30 minutos y diaforesis sugiere netamente la posibilidad de IAMCEST. (1)

4.2. Examen físico

Aunque el examen físico suele ser anodino, la auscultación cardiaca podría revelar un murmullo sistólico debido a regurgitación isquémica mitral, lo que se asocia a peor pronóstico, o debido a estenosis aórtica. Rara vez, un murmullo sistólico podría indicar una complicación mecánica (defecto septal ventricular o rotura de músculo papilar) o un infarto de miocardio subagudo no detectado. (3)

La exploración física puede identificar signos de causas no coronarias de dolor torácico (embolismo pulmonar, síndromes aórticos agudos, pericarditis, en la que es común que el dolor isquémico se irradie a los músculos trapecios (1), o estenosis de aorta) o patologías extracardiacas (neumotórax, neumonía o enfermedades musculoesqueléticas). En este contexto, la presencia de dolor torácico que pueda ser reproducido mediante presión torácica o abdominal, tiene un alto valor predictivo negativo de SCA. (1, 3)

Según la presentación, también debe incluirse en el diagnóstico diferencial cierta patología abdominal (espasmo esofágico, esofagitis, úlcera gástrica, colecistitis o incluso pancreatitis). La presencia de diferencias en la presión sanguínea entre la extremidad superior y la inferior o entre ambos brazos, o de pulso irregular, distensión yugular, murmullo cardíaco, o roce-fricción a la auscultación, son sugestivos de diagnósticos alternativos. Del mismo modo, la palidez, sudoración o temblor pueden apuntar hacia condiciones precipitantes como la anemia o la tirotoxicosis. (1, 3)

En el IAMCEST, muchos pacientes tienen frecuencia de pulso y presión arterial normales en la primera hora de aparición del infarto, pero un 25% de los individuos con un infarto en plano anterior tienen manifestaciones de hiperactividad del sistema nervioso simpático (taquicardia, hipertensión o ambas) y hasta un 50% de los pacientes con infarto en plano inferior muestran signos de hiperactividad parasimpática (bradicardia, hipotensión o ambas). (1)

4.3. Pruebas complementarias

La evaluación inicial del paciente con sospecha de SCA se basa en la integración de los signos o síntomas derivados de la presentación clínica, el ECG de 12 derivaciones y los biomarcadores cardíacos. En pacientes con paro cardíaco o inestabilidad hemodinámica de posible origen cardíaco, se recomienda realizar también una ecocardiografía inmediatamente después del ECG de 12 derivaciones. (3)

4.3.1. ELECTROCARDIOGRAMA

El electrocardiograma en reposo de 12 derivaciones es el primer instrumento diagnóstico en la evaluación del paciente con sospecha de SCA. Se recomienda su obtención dentro de los 10 primeros minutos desde la llegada del paciente a urgencias o, idealmente, ante el primer contacto con los servicios médicos de atención prehospitalaria, y su interpretación inmediata por un médico cualificado, así como la comparación con ECGs previos si se dispone de los mismos, especialmente en pacientes con anomalías preexistentes en el trazado electrocardiográfico. (3)

4.3.1.1. Identificación de los signos de isquemia miocárdica

En pacientes con signos y síntomas sugestivos, la presencia de elevación persistente del segmento ST indica IAMCEST y requiere reperfusión inmediata. (3) Sin embargo, en los pacientes con SCASEST, suele haber más dificultad en el diagnóstico, ya que el ECG puede ser normal en 1/3 de los pacientes. Algunas anomalías características del SCASEST incluyen depresión del segmento ST, elevación transitoria de ST y cambios en la onda T. (3)

Si con el ECG de 12 derivaciones inicial, los hallazgos son inconclusos y el paciente sigue presentando signos o síntomas de isquemia miocárdica en curso, deben colocarse y documentarse derivaciones adicionales; la oclusión de la arteria circunfleja izquierda o el infarto de miocardio del ventrículo derecho sólo pueden ser detectados mediante V7-V9 y V4R, respectivamente. (3)

La isquemia ejerce un efecto complejo y dependiente del tiempo sobre las propiedades eléctricas de las células miocárdicas. La isquemia aguda y grave reduce el potencial de reposo de la membrana y acorta la duración del potencial de acción. Estos cambios establecen un gradiente de voltaje entre las zonas normal e isquémica. En consecuencia,

la corriente fluye entre estas regiones. Las corrientes denominadas de lesión aparecen en el ECG como una desviación del segmento ST (Figura 3).

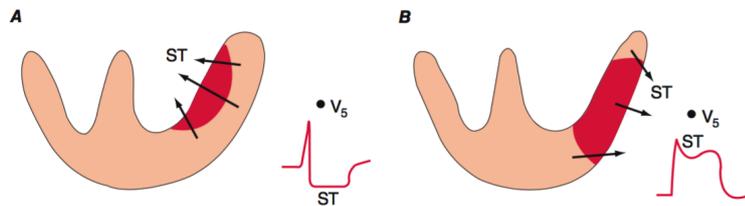


Figura 3. La isquemia aguda produce una corriente de lesión. (1) A) Subendocárdica; B) Subepicárdica

Si la isquemia aguda es transmural (Figura 3-B), el vector ST suele desviarse en la dirección de las capas externas (epicárdicas), produciendo una elevación del segmento ST y, a veces, en las primeras fases de la isquemia, ondas T hiperagudas y positivas sobre la zona isquémica. Si la isquemia queda confinada fundamentalmente al subendocardio (Figura 3-A), el vector ST se desvía de forma característica hacia el tejido subendocárdico y la cavidad ventricular, de modo que las derivaciones situadas por encima (p. ej., precordiales anteriores) muestran una depresión del segmento ST (con elevación de ST en aVR).

Existen múltiples factores que modifican la amplitud de las desviaciones isquémicas agudas del segmento ST. La elevación o depresión profunda del ST en varias derivaciones suele indicar una isquemia muy grave. Desde una perspectiva clínica, la división del infarto agudo de miocardio en dos tipos (presencia de elevación del segmento ST y ausencia de elevación de dicho segmento) resulta de gran utilidad, ya que el tratamiento basado en la reperfusión aguda sólo resulta eficaz en el primer caso. (1)

Los cambios de la despolarización (QRS) que se producen en el infarto suelen acompañar a las anomalías de la repolarización (ST-T). La necrosis de una cantidad suficiente de tejido miocárdico determina una disminución de la amplitud de la onda R o bien ondas Q francamente anormales en las derivaciones anteriores o inferiores (Figura 4).

Otros cambios asociados a la onda QRS durante la fase aguda del episodio son el incremento en la amplitud de la onda R comparada con ECGs anteriores acompañada por una dextroversión del eje eléctrico cardíaco en el plano frontal en derivaciones inferiores en IAM posteriores e inferiores, o la aparición del signo de Cabrera (mella prominente en la rama ascendente de la onda S en V3 y V4) y de Chapman (mella prominente en la rama ascendente de la onda R en V5 y V6) (2). Antiguamente, las ondas Q anormales se consideraban marcadores del infarto transmural y se creía que los infartos subendocárdicos no producían ondas Q. Sin embargo, algunos estudios cuidadosos realizados con el ECG indican que los infartos transmurales pueden cursar sin onda Q y que los subendocárdicos (no transmurales) a veces se acompañan de ondas Q. Estudios contemporáneos que usan RM sugieren que el desarrollo de una onda Q en el ECG depende más del volumen del tejido infartado que del carácter transmural del infarto. Por consiguiente, han surgido términos para clasificar los infartos como “con onda Q” o “sin onda Q”. (1)

Durante las semanas o meses que siguen al infarto, estos cambios ECG persisten o comienzan a resolverse. La normalización completa del ECG después de un infarto con onda Q es infrecuente, pero puede ocurrir, sobre todo, con los infartos más pequeños. En cambio, las elevaciones del segmento ST que persisten varias semanas o meses después del infarto con onda Q suelen corresponderse con una alteración grave de la movilidad

parietal (zona acinética o discinética), aunque no siempre se trata de un aneurisma ventricular manifiesto.

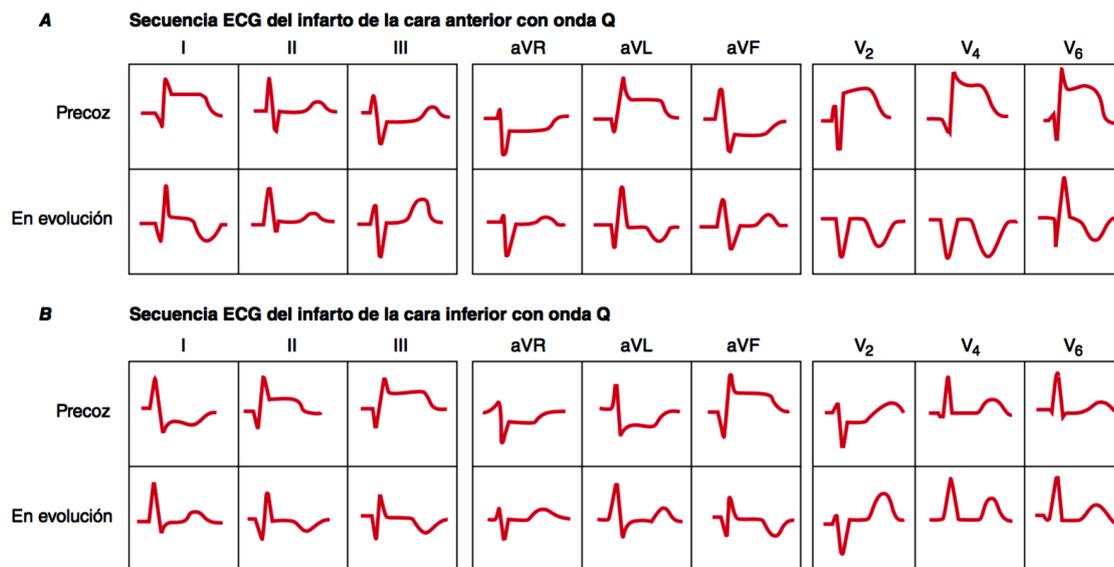


Figura 4. Secuencia de los cambios de despolarización y repolarización en (A) el infarto agudo de la cara anterior con onda Q y (B) de la cara inferior con onda Q. En los infartos de la pared anterior, la elevación de ST en las derivaciones I, aVL y precordiales se acompaña de una depresión recíproca en las derivaciones II, III y aVF. Por el contrario, el infarto agudo de la cara inferior (o posterior) se vincula con depresión recíproca del ST en las derivaciones V1 a V3. (1)

Los principales cambios agudos del ECG en los síndromes de cardiopatía isquémica se resumen de forma esquemática en la figura 5.

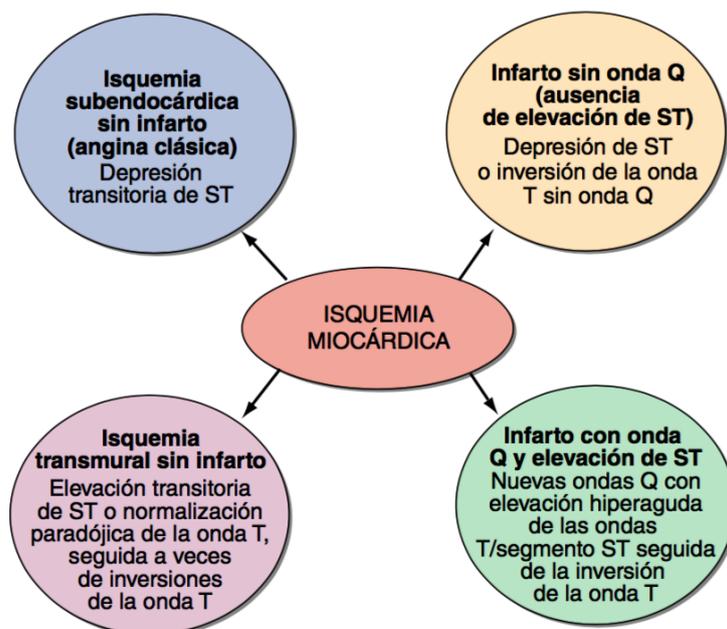


Figura 5. Variabilidad de los patrones ECG con isquemia miocárdica. El ECG puede ser normal o mostrar anomalías inespecíficas. Además, estas categorías no se excluyen mutuamente. (1)

La elevación del segmento ST no es específica del infarto agudo de miocardio (1, 6), existiendo múltiples patologías no isquémicas que pueden cursar con esta elevación a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial: pericarditis aguda, patrón de “repolarización temprana” (variante normal con elevación de ST sobre todo en pacientes jóvenes), hipertrofia del ventrículo izquierdo (elevación de ST de V1-V3)/ bloqueo de rama izquierda del haz de His (se localiza por lo común en V1-V2 o V3); u otras (raras): embolismo pulmonar agudo, patrón de Brugada (perfil similar al bloqueo de rama derecha del haz de His con elevaciones de ST en las derivaciones precordiales derechas), antiarrítmicos de clase 1C, cardioversión con corriente continua, hipercalcemia, hiperpotasemia, hipotermia (onda J/onda de Osborn), lesión del miocardio (miocarditis, tumor que invade el ventrículo izquierdo, o traumatismo ventricular), aneurisma de ventrículo izquierdo, síndrome Tako-Tsubo (altamente sugestivo cuando hay ausencia de depresión o elevación del segmento ST en derivaciones inferiores, especialmente si el segmento ST en derivación II es mayor o igual que en III, para diferenciarlo de IAM anterior (7, 8)).

Según Deshpande et al (6) hasta un 15% de las desviaciones del segmento ST en la población general son debidas a causas no isquémicas, por lo que el análisis de electrocardiogramas debe ser cuidadoso y no precipitado a la hora de sacar conclusiones.

4.3.1.2. Localización de la región de isquemia/infarto

Las derivaciones electrocardiográficas son de mayor utilidad para ubicar las regiones de isquemia con elevación de ST que sin elevación de ST. Así, por ejemplo, la isquemia transmural aguda de la pared anterior (incluso la apical y lateral) se refleja en elevación del segmento ST o aumento de la positividad de las ondas T en una o varias derivaciones precordiales (V₁ a V₆) y en las derivaciones I y aVL. La isquemia de la cara inferior induce cambios en las derivaciones II, III y aVF. La isquemia de la pared “posterior” (que suele acompañar a la afectación lateral o inferior) puede identificarse de manera indirecta por depresiones recíprocas de ST en las derivaciones V₁ a V₃ (y por tal motivo, constituye una elevación de ST que “equivale” a un síndrome coronario agudo). (1)

La isquemia del ventrículo derecho suele producir elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales derechas, V1 y aVR. Cuando el primer signo de infarto agudo es la elevación isquémica del segmento ST, al cabo de unas horas o días esta anomalía se acompaña de inversión de la onda T y a menudo de ondas Q en las mismas derivaciones. La isquemia transmural reversible por vasoespasmo coronario (angina variante de Prinzmetal y probablemente la miocardiopatía por estrés de Tako-Tsubo) pueden provocar elevación transitoria del segmento ST sin ondas Q. Otras veces las elevaciones del segmento ST desaparecen por completo en cuestión de minutos o bien son seguidas por inversión de la onda T que persiste durante horas o incluso días, dependiendo de la gravedad y duración de la isquemia. Los enfermos con dolor precordial de origen isquémico que se acompaña de inversión profunda de la onda T en varias derivaciones precordiales (p. ej., V₁ a V₄), con o sin elevación de las enzimas cardiacas, normalmente presentan una obstrucción del territorio coronario de la rama descendente anterior. (Figura 6). En cambio, aquellos con una inversión anómala basal de la onda T a veces exhiben normalización (pseudonormalización) de la onda T durante los episodios de isquemia transmural aguda. (1, 2)

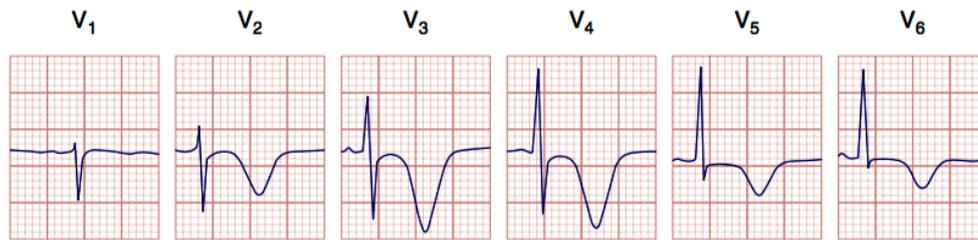


Figura 6. La isquemia grave de la pared anterior (con o sin infarto) puede causar una inversión importante de la onda T en las derivaciones precordiales. Este patrón en ocasiones se relaciona con estenosis grave de la rama descendente anterior de la arteria coronaria izquierda. (1)

La pérdida de las fuerzas de despolarización por un infarto posterior o lateral determina un aumento recíproco en la amplitud de la onda R en las derivaciones V1 y V2, sin ondas Q diagnósticas en ninguna de las derivaciones convencionales. El infarto auricular se relaciona con desviaciones del segmento PR (producidas por una corriente de lesión auricular), cambios de la morfología de la onda P o arritmias auriculares.

4.3.1.3. Avances en técnicas y parámetros de detección precoz mediante ECG

El electrocardiograma tiene una serie de limitaciones importantes, tanto de sensibilidad (inicialmente del 28-65% (9)) como de especificidad, para establecer el diagnóstico de cardiopatía isquémica (1), por lo que en los últimos años se han investigado nuevos parámetros para mejorar el diagnóstico electrocardiográfico.

4.3.1.3.1. CEB

Uno de los estudios más recientes al respecto (David M. Schreck et al, 2014 (9)) demostró la utilidad de un nuevo biomarcador eléctrico cardíaco (cardiac electrical biomarker, CEB) en la detección de cambios sugestivos de daño isquémico miocárdico agudo. El diseño del CEB partía de la teoría de que sólo se necesitan tres vectores para describir el campo eléctrico dipolar del corazón, validada por el mismo autor en otros trabajos, usando un modelo matemático no lineal mediante un software específico (UPTM). Las tres derivaciones basales que se miden (I, II y V2) son usadas para estimar las 9 derivaciones restantes del ECG usando el UPTM, y el CEB es construido directamente desde el dispositivo de monitorización cardíaca colocando sólo 5 electrodos al paciente. Finalmente el marcador aparece en la pantalla de monitorización como un índice numérico que evalúa el riesgo de presentar enfermedad obstructiva crónica que lleve a SCA.

Mediante la realización de curvas ROC se identificaron los puntos de corte diagnósticos del CEB: el CEB es considerado negativo para daño miocárdico por debajo 66, y por encima de 95 el CEB detecta cambios electrocardiográficos sugestivos de daño miocárdico agudo (incluido IAM) (Figura 6)

Se usaron las interpretaciones de ECG de 12 derivaciones de dos médicos (un especialista en urgencias-emergency phisician-EP, y un cardiólogo) como referencia estándar de interpretación de cambios sugestivos de daño isquémico miocárdico agudo incluido el IAM y el CEB se comparó contra una serie de controles activos (active controls, AC) incluyendo análisis en diferentes puntos del tiempo (ms) del voltaje del segmento ST: el punto J (ST0) y el área bajo la curva del segmento ST (STSUM) a los 0, 20, 60 y 80 ms después del punto J. El CEB también fue probado contra un algoritmo de interpretación

diagnóstica computadorizado de ECG de 12 derivaciones, mostrando una sensibilidad del 85´3-94´4%, una especificidad del 92´5-93%, un valor predictivo negativo de 93´8-98´6% y un valor predictivo positivo de 74´6-83´5%.(Figura 8)

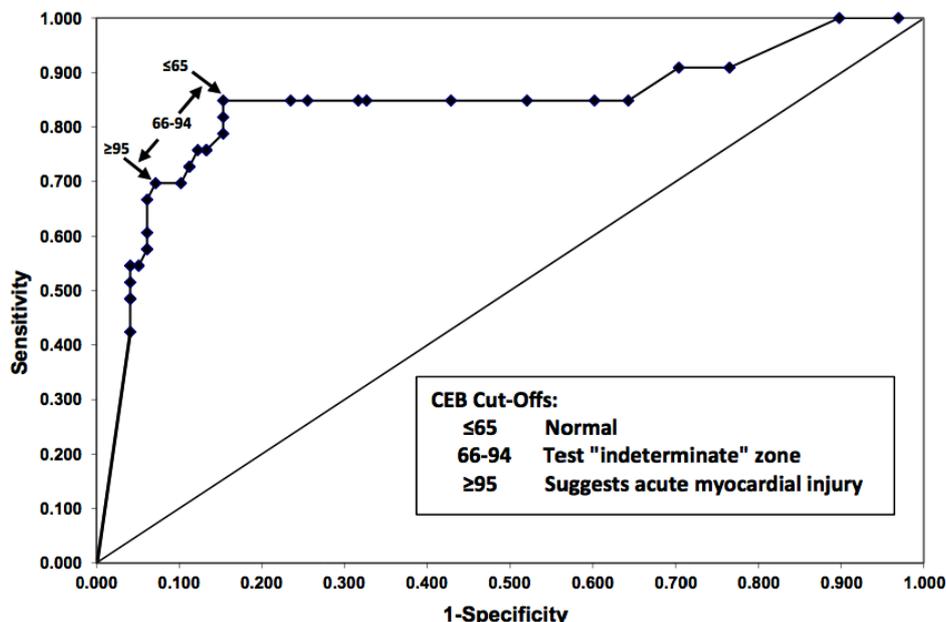


Figura 7. Análisis ROC de la función diagnóstica del CEB. (9) CEB = cardiac electrical biomarker

Diagnostic Parameter	CEB vs ST0			CEB vs STSUM			CEB vs ECGI		
	EP	Cardiology	Adjudicate	EP	Cardiology	Adjudicate	EP	Cardiology	Adjudicate
Sensitivity CEB (%)	96.3	87.8	94.4	96.3	87.8	94.4	96.1	87.8	94.3
Sensitivity AC (%)	75.9	79.6	72.2	70.4	71.4	66.7	60.8	65.3	60.4
Specificity CEB (%)	91.3	80.8	92.9	91.3	80.8	92.9	91.3	80.8	92.5
Specificity AC (%)	73.5	74.1	72.1	61.7	60.4	57.5	77.9	76.5	80.2
NPV CEB (%)	99.1	97.2	98.6	99.1	97.2	98.6	99.1	97.2	98.6
NPV AC (%)	92.9	95.0	91.6	89.9	91.7	87.8	90.0	92.0	89.7
PPV CEB (%)	72.2	46.7	76.1	72.2	46.7	76.1	71.0	46.7	74.6
PPV AC (%)	40.2	37.1	38.2	30.2	25.7	23.3	37.8	34.8	41.6
Prevalence (%)	19.0	16.1	19.3	19.0	16.1	19.3	18.1	16.1	18.9

Figura 8. Función diagnóstica del CEB en ECGs adquiridos hasta 1 día tras el IAM. (9)

ST0= punto J; NPV= valor predictivo negativo; PPV= valor predictivo positivo

El CEB demostró la no inferioridad comparado con todos los controles activos en cada análisis, así como la superioridad en la sensibilidad y la especificidad con respecto a todos los controles activos para el estándar de referencia de la interpretación del especialista de urgencias, y la superioridad con respecto al área bajo la curva de ST (STSUM) y el algoritmo computadorizado ECG (ECGI) para la referencia del cardiólogo. (Figuras 9 y 10).

Aunque la principal limitación del estudio es su diseño retrospectivo y se requieren futuros estudios prospectivos para el uso del CEB como marcador pronóstico, los resultados demuestran que el CEB tiene una exactitud diagnóstica mayor que el clásico análisis del voltaje del segmento ST en el ECG de 12 derivaciones e incluso que la interpretación computadorizada del mismo. Además, la posibilidad de que el ECG de 12 derivaciones clásico pueda adquirirse a partir de la monitorización cardiaca con sólo tres derivaciones y

5 electrodos colocados sobre el paciente, convierte al CEB en un parámetro inmediato, coste-efectivo y eficiente en la identificación de pacientes con daño miocárdico isquémico incluyendo el IAM.

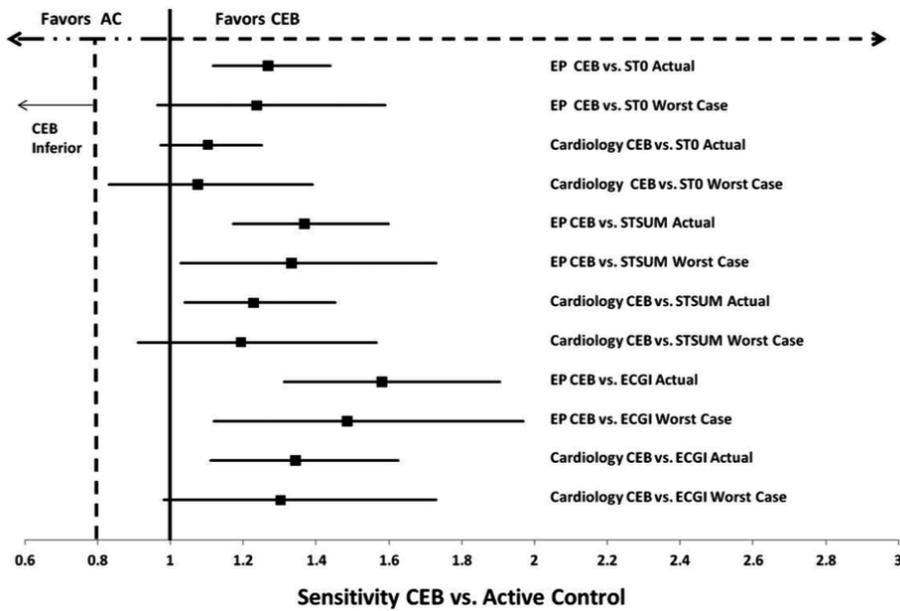


Figura 9. Sensibilidad del CEB frente a los controles activos en ECGs adquiridos hasta 1 día tras la presentación inicial. (9) AC= controles activos; EP= especialista de urgencias; STSUM= área bajo la curva del segmento ST; ECGI= interpretación computerizada del ECG

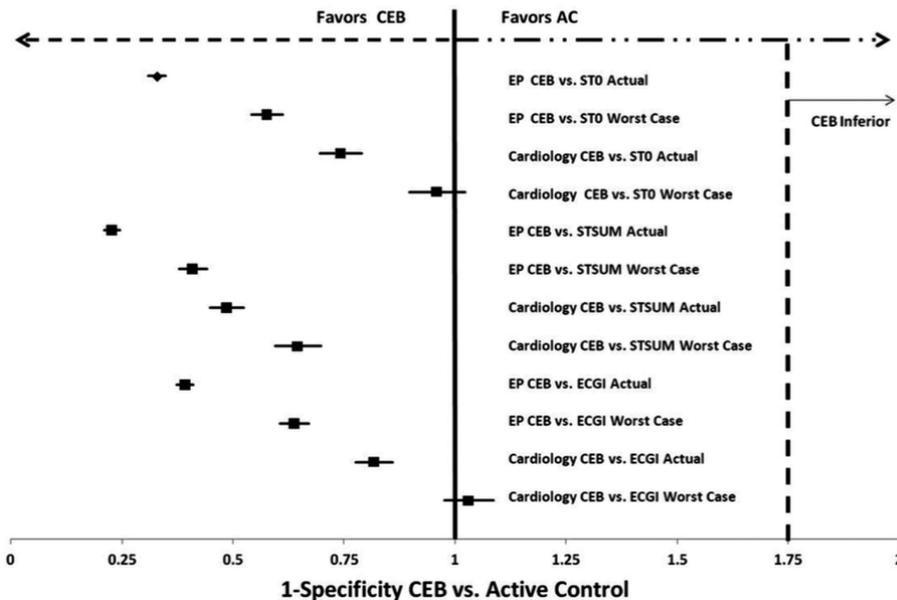


Figura 10. 1-Especificidad del CEB frente a los controles activos en ECGs adquiridos hasta 1 día tras la presentación inicial. (9) AC= controles activos; EP= especialista de urgencias; STSUM= área bajo la curva del segmento ST; ECGI= interpretación computerizada del ECG

4.3.1.3.2. HFQRS

Dado que la isquemia cardiaca afecta directamente a la despolarización del miocardio, las alteraciones electrocardiográficas que se producen en el QRS han sido investigadas desde 1960.

Se ha demostrado que la presencia de QRS fragmentados (fQRS) es más común en los pacientes con alteraciones en el sistema de conducción y patología isquémica. Los fQRS son definidos como la presencia de una onda R adicional (R'), la existencia de una muesca en la onda S o la presencia de más de una R' en 2 derivaciones continuas, en el ECG de 12 derivaciones (Figura 11). (10)

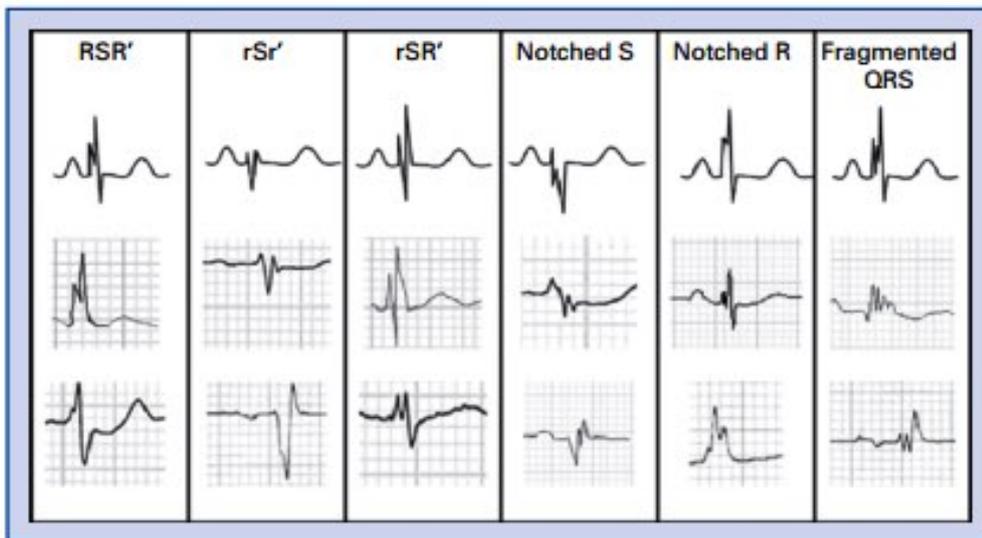


Figura 11: Distintos fQRS descritos por Das et al. (10)

La presencia de fQRS representa la distorsión de la conducción y el proceso de despolarización de los ventrículos, lo que ocurre en presencia de cicatriz miocárdica, isquemia miocárdica o fibrosis miocárdica. El valor de este marcador electrocardiográfico es controvertido en algunos aspectos, como la capacidad de detección de cicatriz miocárdica en pacientes con arteriopatía coronaria (CAD), pues en algunos estudios se muestra superior en cuanto a sensibilidad (inferior en especificidad) mientras que en otros los resultados no son significativos. En pacientes con una CAD estable y en pacientes con isquemia miocárdica (IM) aguda, la presencia de fQRS es un buen predictor de eventos cardiacos, sin embargo, no afecta a la mortalidad. (11)

El fQRS representa, por tanto, la alteración y la heterogeneidad en la activación ventricular. Esto puede tener una significancia clínica en el diagnóstico y pronóstico de diferentes enfermedades cardiovasculares. Pero la capacidad del ECG estándar de 12 derivaciones para detectar estas alteraciones en el segmento QRS es limitada, por lo que se ha desarrollado el estudio de la actividad eléctrica del corazón mediante HFQRS (QRS de alta frecuencia). (11)

El origen fisiológico de los HFQRS ha sido vinculado a la fragmentación de la onda de activación eléctrica en el miocardio causada por la ramificación del sistema de

conducción. En un ciclo cardíaco normal, las señales eléctricas que estimulan la contracción ventricular se propagan por la vía de conducción His-Purkinje hacia el miocardio y después de miocito a miocito, lo que se refleja en el ECG como el complejo QRS. La ramificación del sistema de conducción His-Purkinje provoca una activación en múltiples sitios del miocardio, por lo que se fragmenta la onda de despolarización miocárdica, lo que resulta evidente a nivel microscópico. Esta fragmentación microscópica es la causa de estos marcadores de alta frecuencia (HFQRS) en el complejo QRS. (12)

De acuerdo a esto, en una región isquémica la velocidad de conducción será menor, reduciendo la fragmentación de la onda de despolarización. La onda de despolarización se vuelve más suave y su espectro se coloca en frecuencias más bajas, por lo que la amplitud de los HFQRS se reduce. Los HFQRS también disminuyen cuando las señales eléctricas no se propagan por la vía fisiológica (sistema His-Purkinje), como ocurre en las arritmias ventriculares, síndrome de pre-excitación y latidos provocados. La isquemia también induce cambios en las características de los HFQRS, lo que tiene un gran valor diagnóstico. (12, 13, 14) (Figura 12)

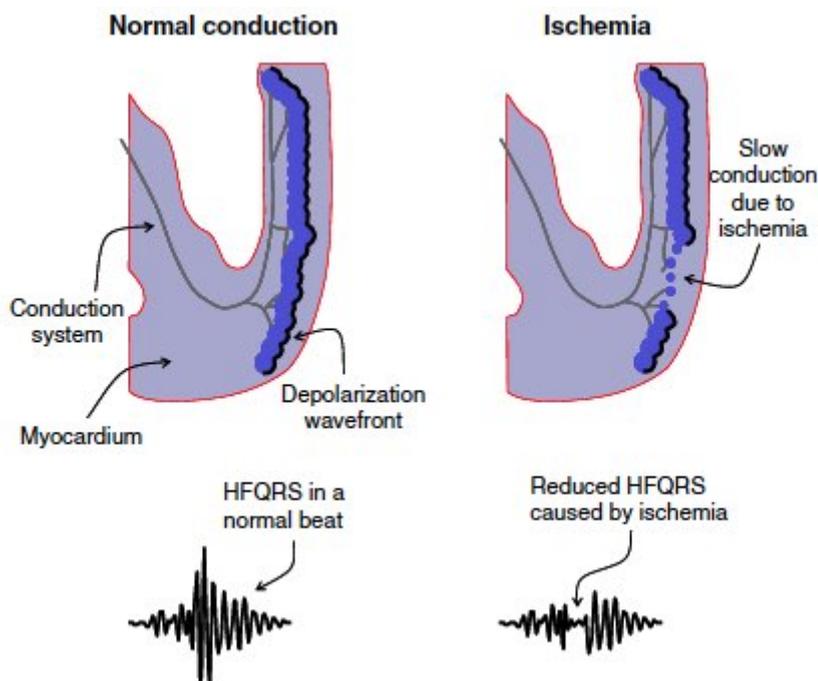


Figura 12: Fisiología de los componentes HFQRS. (12)

Para la obtención de estos marcadores HFQRS se utiliza un ECG de 12 derivaciones de alta resolución, con un software que detecta los complejos QRS y filtra el ruido de fondo (artefactos), pasando los datos a una banda de frecuencia de 150 a 250Hz, que es la frecuencia que mejores resultados ha obtenido en el análisis de los componentes HFQRS. (12, 13)(Puntos A – C de Figura 13). A partir de esta técnica se han ido estudiando parámetros de los HFQRS.

Uno de estos parámetros es la media cuadrática del voltaje del HFQRS (RMS). El RMS se calcula como la raíz cuadrada del tiempo promedio de la amplitud del HFQRS al cuadrado. El HFQRS-RMS ha sido comprobado como un parámetro más sensible que la desnivelación del segmento ST en la detección de oclusión aguda coronaria. El descenso

máximo promedio del HFQRS-RMS de $1,9\mu\text{V}$, ha demostrado una sensibilidad del 88% en la detección de isquemia. Además se ha relacionado la reducción del HFQRS-RMS tanto con la gravedad como con la extensión de la isquemia. (12) Este parámetro ha sido utilizado con éxito en el estudio de las pruebas de esfuerzo tanto en mujeres como en hombres, demostrando superioridad del estudio de HFQRS-RMS en esfuerzo, frente al ECG clásico en la prueba de esfuerzo. Ha demostrado una mayor sensibilidad (63% frente a 26%), menor especificidad (68% frente a 95%) y un valor predictivo negativo similar (97% frente al 96%). Además el análisis del área bajo la curva muestra un mayor valor diagnóstico de esta prueba frente a las convencionales.(13-15)

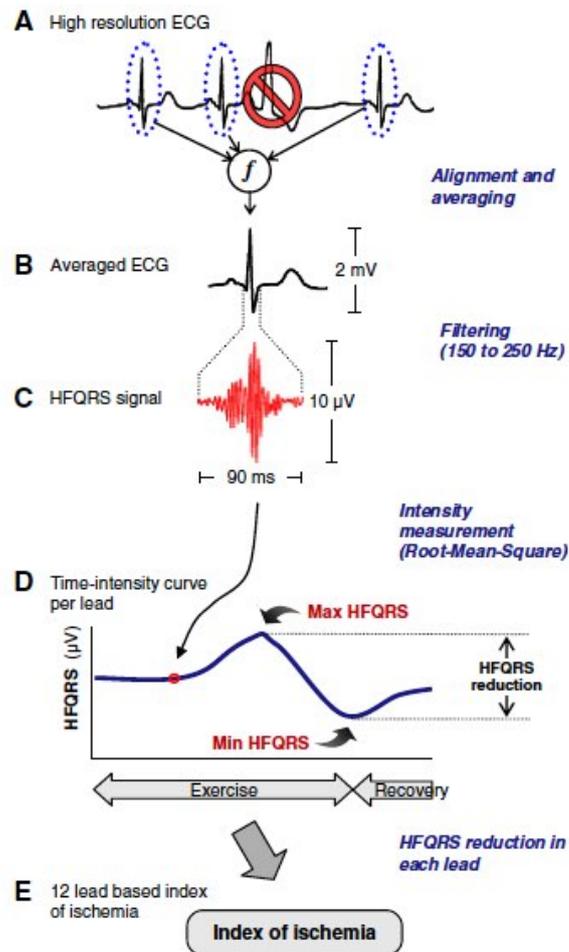


Figura 13: Puntos A, B y C: Muestran la técnica de obtención de los HFQRS. Puntos D y E: Muestra el análisis que se hace del parámetro HFQRS-RMS para valorar la isquemia en una prueba de esfuerzo. (13)

Buscando un parámetro más preciso para cuantificar los cambios morfológicos de los HFQRS que el RMS, se creó el término zona de amplitud reducida (RAZ), para describir los patrones de niveles y espacios en la curva de amplitud de los HFQRS. (12, 16) La definición de este nuevo parámetro fue: El intervalo entre dos valores locales máximos o mínimos adyacentes donde este máximo o mínimo tiene que tener un valor absoluto mayor que los tres puntos precedentes y siguientes de la onda de la curva. La presencia de RAZ, así como el número de RAZs encontrados, ha demostrado estar relacionado con la coronariopatía.

Existen estudios (en perros) en los que se induce la isquemia por medio de un balón que al hincharse ocluye la coronaria descendente anterior (LAD), apareciendo RAZ en el 90% de los casos, de manera previa a la aparición de la elevación del segmento ST (en los primeros 20 segundos desde la oclusión).(12) Los estudios en humanos ratificaron lo visto en animales, con una sensibilidad del 88% a la hora de detectar patología obstructiva coronaria.

De manera más reciente se ha complementado este parámetro (RAZ) con otro que cuantifica la morfología isquémica del HFQRS, el índice de morfología de alta frecuencia (HFMI). Este parámetro es una medición continua que estima la extensión de la RAZ calculando el porcentaje de área de las depresiones de HFQRS respecto del área bajo la curva de HFQRS. El valor de este parámetro fue definido como la media de 6 derivaciones con un valor índice máximo. Así, en el 79% de pacientes que fueron revascularizados con éxito el valor de HFMI se redujo o desapareció al cabo de 24 horas (figura 14).

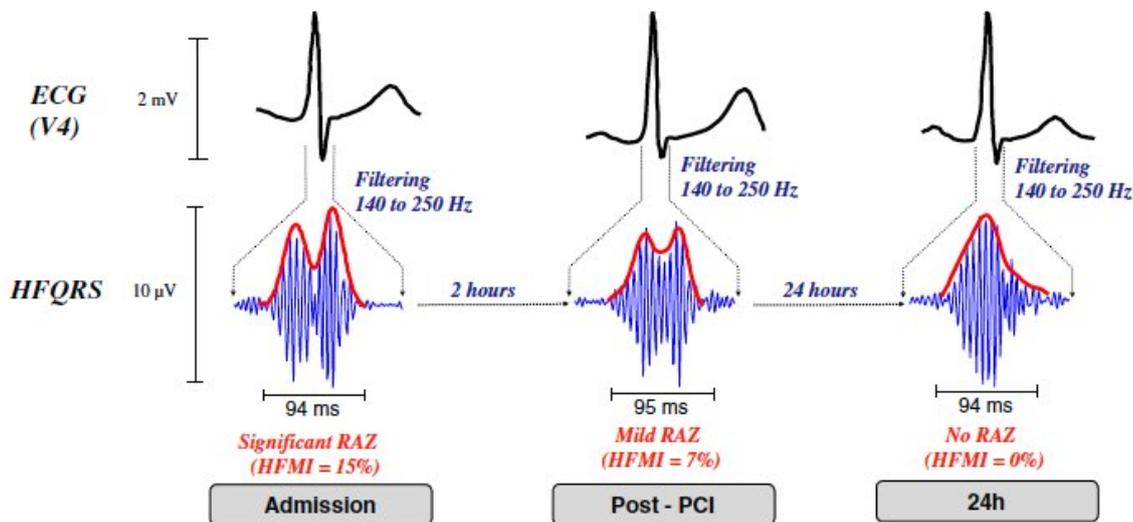


Figura 14: Cambios morfológicos del HFQRS en pacientes con IAM. Muestra tres momentos de un mismo paciente, el ingreso, después de la revascularización y a las 24h. Observamos que el momento del ingreso una RAZ significativa con un HFMI elevado, que desaparece a las 24h. Por otro lado, el ECG convencional no es capaz de aportarnos datos significativos en cuanto a la evolución cardíaca del paciente.(12)

El número de derivaciones con HFMI elevado ha sido mayor en pacientes clasificados como de alta probabilidad de evento isquémico frente a los de baja probabilidad, además, este parámetro se positiviza en un 50% de los pacientes de alto riesgo en los que el segmento ST no había sido significativo.

Por otra parte, existen estudios que demuestran que el número de derivaciones HFQRS afectadas se relaciona con el número de vasos coronarios ocluidos y por tanto con la extensión de la isquemia en el tejido. (14)

Además, observando las derivaciones con alteraciones en los HFQRS, se puede orientar el diagnóstico hacia la afectación de un vaso u otro. (16)

Por todo esto, la medición del HFQRS, así como de sus parámetros, se ha convertido en una línea de investigación importante, pues se descubre una tecnología viable con una gran evidencia que respalda su uso, alcanzando una sensibilidad del $75\% \pm 6\%$ y una especificidad del $80\% \pm 6\%$ en la detección de patología isquémica coronaria (ya sea en pruebas de esfuerzo, triaje del dolor torácico isquémico o monitorización de dispositivos implantables), superando en ambas variables al ECG convencional basado en la desnivelación del segmento ST. (12) Además existen estudios que demuestran que, la incorporación del estudio del HFQRS dentro de las pruebas de rutina en el diagnóstico y manejo de los pacientes con coronariopatía, podría reducir un 13% el número de pruebas de imagen cardíacas, así como reducir el número de efectos adversos en estos pacientes reduciendo por tanto el coste médico global. (17)

4.3.1.3.3. Avances en la localización de los electrodos

Desafortunadamente, con las posiciones estándar de los electrodos en el ECG de 12 derivaciones, existen amplias zonas de la superficie torácica que quedan inexploradas, sobre todo la posterolateral, posterior y porciones basales de del ventrículo izquierdo, así como la mayor parte del ventrículo derecho. Como consecuencia, los pacientes con elevación del segmento ST restringida a estas áreas no registradas por el ECG convencional serán infradiagnosticados e infratratados con el aumento de la morbimortalidad que ello supone. (18) Por esta razón, para mejorar la sensibilidad diagnóstica del ECG, muchos autores han investigado fuera de las áreas clásicas de localización de los electrodos del ECG de 12 derivaciones.

En un estudio realizado por Oraili et al (19) en el que se hizo ECG estándar con derivaciones posteriores (V7, V8, V9) y precordiales derechas (V4r-V6r) a 210 pacientes con IAM se detectó elevación del segmento ST en el 10,9% de pacientes sin elevación de ST en las derivaciones estándar, por lo que concluyeron que la elevación de ST en derivaciones posteriores no es infrecuente en pacientes con IAM sin elevación de ST en ECG de 12 derivaciones sobre todo en pacientes mayores y con más factores de riesgo cardiovascular. En otro trabajo (20) también se hizo hincapié en el empleo de más derivaciones en el ECG, alegando que aproximadamente un 50% de pacientes con IAM secundario a oclusión de la arteria circunfleja tuvieron ausencia o limitación de la elevación de ST en el ECG estándar. Otros estudios (21, 22) afirman que en IAM posteriores y de ventrículo derecho la máxima elevación del segmento ST está siempre localizada en el ECG de 18 derivaciones mientras que el máximo descenso del segmento ST está frecuentemente localizado fuera del ECG de 18 derivaciones durante oclusiones proximales de la arteria coronaria derecha y de la arteria circunfleja, concluyendo que el ECG de 18 derivaciones es una herramienta eficaz para el diagnóstico de IAM posterior y de ventrículo derecho.

La causa más frecuente de IAM inferior es la oclusión de la coronaria derecha, seguida por la circunfleja y por último por una rama de la descendente anterior izquierda. La coronaria derecha irriga zonas ubicadas más hacia la derecha en el plano frontal, por lo que se verá más afectada la derivación aVR y la III que la II; en cambio en la lesión de la circunfleja se producirá una mayor alteración en la II que en la III, pudiéndose afectar también la derivación I y pudiendo producir un descenso del ST en aVR. La oclusión proximal de la coronaria derecha puede ocasionar un infarto del ventrículo derecho, que se manifiesta con aumento del segmento ST en V4r y V1 y se asocia a una mayor morbi-mortalidad (23), por lo que es necesario registrar derivaciones derechas (o al menos V4r) en todos los pacientes con IAM; las alteraciones en V4r ofrecen una mayor precisión que en V3r y el aumento del segmento ST es un signo de mayor valor (con una sensibilidad del 84% y una especificidad del 74%) que la presencia de onda Q. En cambio el descenso del segmento ST en V1 y V2 es indicativo de infarto posterior, el cual es tipo en las lesiones de la arteria circunfleja. La derivación aVR ha demostrado ayudar en el diagnóstico de varias patologías (elevación ST en lesión proximal de la descendente anterior, elevación ST en lesión tronco coronario izquierdo, tromboembolismo pulmonar) y el descenso de ST se pretende estudiar como valor predictivo para distinguir lesión en circunfleja o coronaria derecha en pacientes con IAM inferior (24).

La depresión de ST representa generalmente un criterio de exclusión porque se considera marcador de isquemia subendocárdica más que de infarto de miocardio en evolución, pero, desde una perspectiva biofísica, los cambios recíprocos son expresiones equivalentes de los mismos eventos observados desde puntos de vista eléctricamente opuestos, por lo que la exclusión a priori de pacientes con depresión del segmento ST puede no estar justificada, sabiendo que el error en observar la correspondiente elevación del ST resulta de una inadecuada o insuficiente colocación de los electrodos.

Para resolver estos problemas, ya en 1993, Kornreich et al (18) llevaron a cabo un estudio en el que compararon 131 pacientes con IAM con 159 controles mediante 120 electrodos repartidos por todo el torso para identificar áreas que mostraran los cambios más significativos del segmento ST en cada tipo de infarto ante la falta de aprovechamiento del máximo rendimiento de zonas posterolaterales, posteriores y porciones basales del ventrículo izquierdo y de zonas del ventrículo derecho por el ECG estándar.(Figura 15)

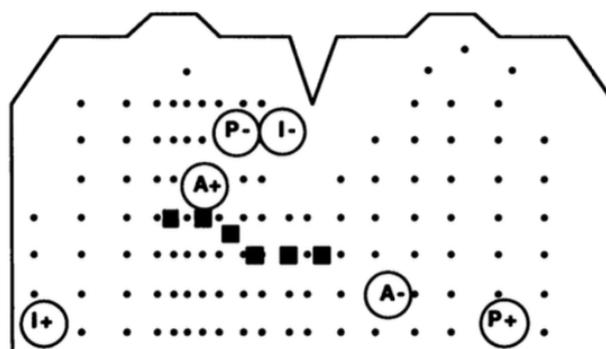


Figura 15. El diagrama muestra el torso desdoblado con la ubicación de 117 electrodos (no se incluyen otros tres electrodos adicionales en las extremidades). Los cuadrados negros corresponden a las posiciones estándar de las derivaciones V1 a V6. Los círculos indican electrodos específicos seleccionados en el análisis. Los signos + y - dentro de cada círculo indican si el voltaje medido corresponde a una elevación o a una depresión del ST. A+ y A- son las localizaciones óptimas de infarto de miocardio anterior, I+ e I- de infarto de miocardio inferior, y P+ y P- de infarto de miocardio posterior. (18)

En IAM anteriores se observa más frecuentemente una elevación del segmento ST en V1 (55%) y V2 (49%) y descenso de ST en derivaciones inferiores en un 40% de los casos en el ECG de 12 derivaciones; mientras que en las derivaciones óptimas aumenta la sensibilidad de la elevación de ST al 59% (derivación 36, localizada encima de V2) y del descenso de ST al 74% (derivación 86 en el flanco izquierdo).(Figura 16)

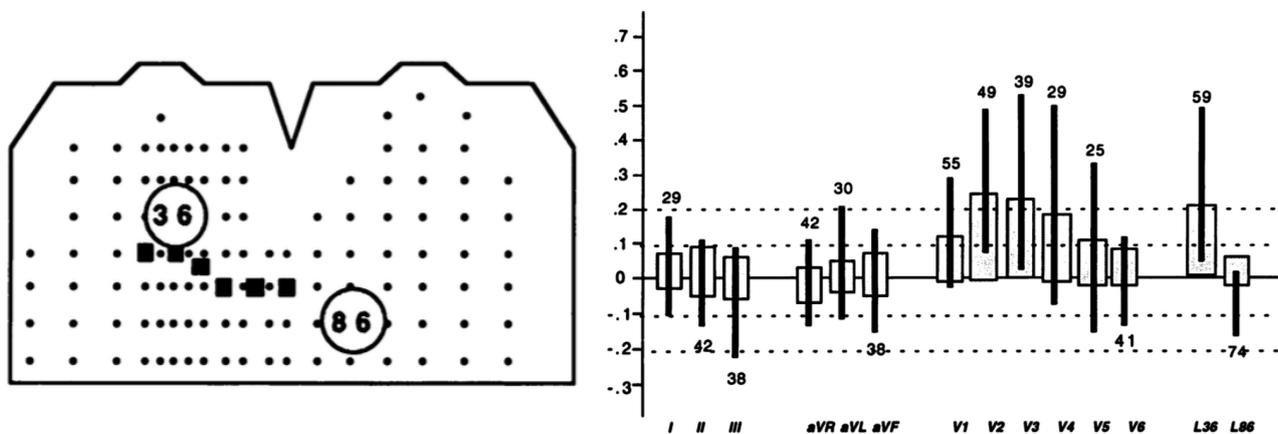


Figura 16. El mapa indica la posición de los electrodos en el cuerpo del paciente. La gráfica de barras muestra el % de pacientes con IAM anterior con elevación o descenso del segmento ST que excedió el 95% del rango normal desde el punto J en las 12 derivaciones estándar y en las 2 derivaciones seleccionadas de nuestro análisis. La escala en el eje vertical es en milivoltios. Para cada derivación, la barra representa el 95% del rango normal; sobre la barra, una línea negra representa los voltajes del segmento ST en la población con IAM anterior para cada derivación particular. Los números que acompañan a cada línea indican el % de pacientes con elevación ST anormal (números en la parte superior de las líneas) y el % de pacientes con descenso de ST anormal (números en la parte inferior de las líneas). (18)

En IAM inferior se alcanza una elevación de ST del 88% en derivación III y del 78% en aVF y una depresión del segmento ST del 91% en aVL, 81% en V3 y 84% en V4 de los casos en ECG estándar; a su vez se consigue una sensibilidad del 94% en elevación de ST en derivación 4 (parte baja de tórax derecho) y del 100% en descenso de ST en derivación 63 (cerca de la axila izquierda).(Figura 17)

Los resultados de IAM posterior en ECG estándar son de una sensibilidad de 61% en III y 52% en aVF en elevación de ST y de 70% en aVL y 83% en V2 en descenso de ST; la sensibilidad se incrementa hasta el 78% en derivación 111 (parte derecha de espalda a la altura del ombligo) en elevación de ST y hasta el 91% en derivación 56 (a la izquierda de parte medio-esternal). (Figura 18)

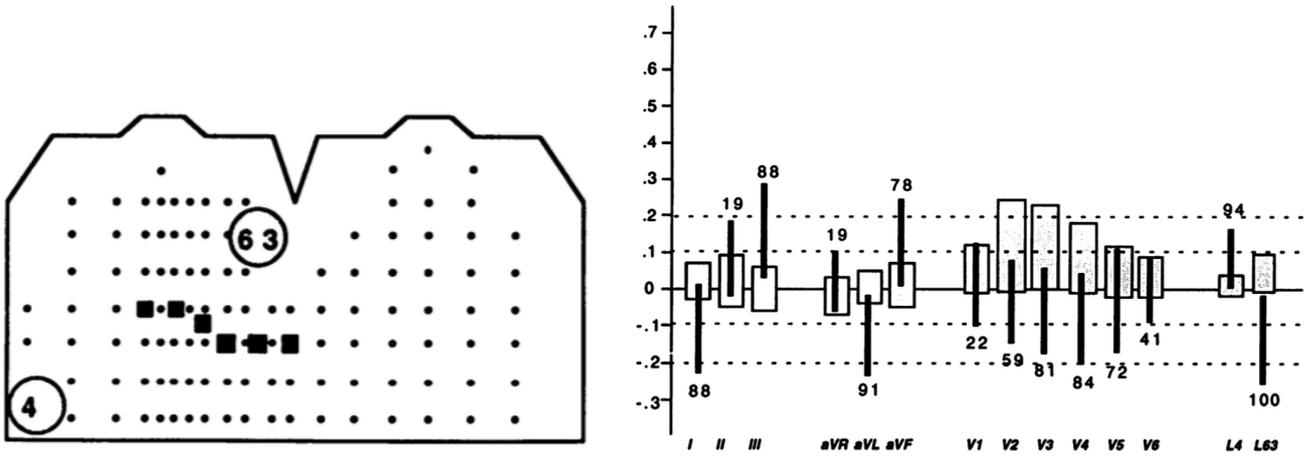


Figura 17. El mapa indica la posición de los electrodos en el cuerpo del paciente. (18) La gráfica de barras muestra el % de pacientes con IAM inferior con elevación o descenso del segmento ST que excedió el 95% del rango normal desde el punto J en las 12 derivaciones estándar y en las 2 derivaciones seleccionadas de nuestro análisis.

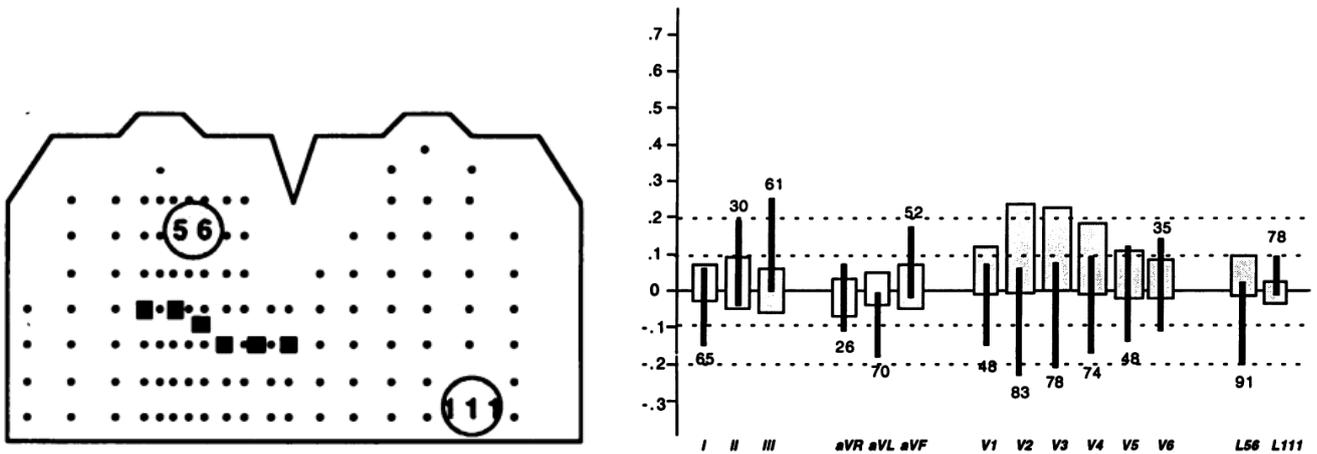


Figura 18. El mapa indica la posición de los electrodos en el cuerpo del paciente. La gráfica de barras muestra el % de pacientes con IAM posterior con elevación o descenso del segmento ST que excedió el 95% del rango normal desde el punto J en las 12 derivaciones estándar y en las 2 derivaciones seleccionadas de nuestro análisis. (18)

De este modo, este trabajo detectó dos derivaciones en áreas con el mayor cambio del segmento ST registrado en cada tipo de IAM (anterior, inferior, posterior) de las que de estas 6 localizaciones, 5 no estaban en las posiciones estándar de las derivaciones precordiales.

En otros trabajos publicados (25-27) de características similares al anterior obtuvieron resultados parecidos, aunque en esta ocasión los grupos fueron clasificados según la coronaria lesionada (LAD, coronaria derecha y circunfleja). Concluyeron que las derivaciones óptimas en síndrome coronario agudo por afectación de arteria coronaria descendente anterior eran V3 (elevación ST) y debajo de V8 (descenso ST); para coronaria derecha, cresta ílica izquierda (elevación ST) y encima de V3 en el tercer

espacio intercostal (descenso ST); y para circunfleja, debajo de V8 (elevación ST) y encima de V2 en el tercer espacio intercostal (descenso ST).

4.3.1.3.4. Dispositivos de monitorización ambulatoria

En los últimos años están cobrando gran importancia los estudios en los que se intenta mejorar la asistencia médica domiciliaria y la resolución en el registro de ECG (tanto en centros como de manera ambulatoria) y la transmisión de éste a un centro especializado mediante el desarrollo de nuevos tipos de electrodos y softwares para minimizar la morbimortalidad de patología cardíaca a través de un diagnóstico y tratamiento precoz de la misma.

Uno de los aspectos en los que se ha hecho especial hincapié es la monitorización domiciliaria/extrahospitalaria de los pacientes de alto riesgo de presentar o volver a presentar patología cardíaca grave aguda y en la transmisión de este registro electrocardiográfico a un centro especializado para que pueda ser valorado por un facultativo en tiempo real o al menos de forma precoz (28). La transmisión del registro se realizaba hace años de forma automática a través del teléfono móvil (29), pero actualmente la transmisión vía wifi ha desbancado a su predecesora, mostrando una gran concordancia entre el ECG transmitido y el ECG registrado de manera estándar, lo que garantiza que es una medida fiable y objetiva (30).

La monitorización cardíaca domiciliaria puede además estimar la frecuencia respiratoria (31) a partir del registro electrocardiográfico (EDR) procesando los resultados por un software, lo que puede tener gran relevancia en el control del paciente en el hogar. Las herramientas para registrar esta monitorización son variadas y han ido mejorando con el paso de los años. Además se ha conseguido monitorizar la isquemia miocárdica mediante el análisis del segmento ST en aparatos cardíacos implantables y más recientemente se descubrió que los cambios de señales HFQRS pueden ser detectados por derivaciones intracardiacas, por lo que aplicando esta tecnología a los aparatos implantables se mejora la precisión y robustez de detección de isquemia de éstos en pacientes que precisan su uso (32).

En 2014 Lee et al (33) pusieron a prueba un nuevo prototipo de electrodos que tenían como objetivo disminuir los artefactos en la monitorización ambulatoria. Este electrodo consta de un electrodo flexible que se adapta a la superficie corporal, un circuito amplificado, una cubierta y un material interespacial entre la superficie del electrodo y la cubierta, la cubierta a su vez está ubicada entre el material interespacial y la cinta torácica.

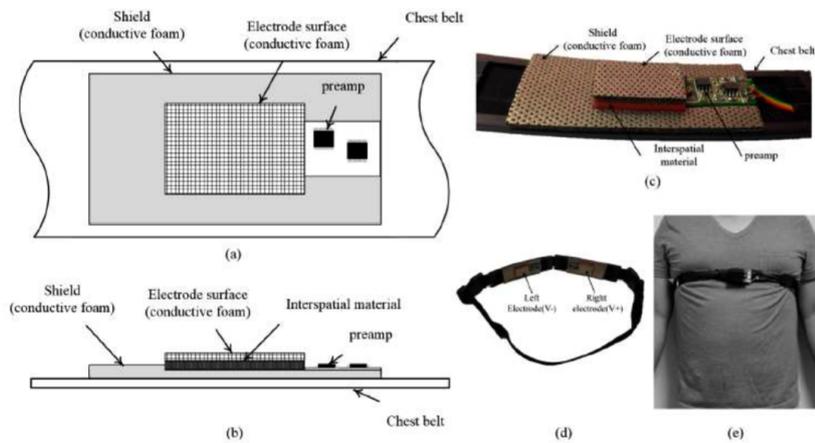


Figura 19. Configuración del electrodo. a) Vista superior, b) Vista lateral, c) Fotografía del electrodo, d) Diseño general, e) Persona con el sistema alrededor del pecho (33).

La superficie del electrodo está unida a una espuma conductora que consta de poliolefina cubierta de poliuretano. A su vez, para hacer la espuma conductora, su superficie se encuentra cubierta de forma completa de níquel y cobre. Este electrodo tiene la capacidad de adaptarse a la superficie corporal gracias a su flexibilidad y de no dejar espacios de aire entre el electrodo y la superficie corporal debido a la espuma conductora, que se adapta para eliminar estos espacios.

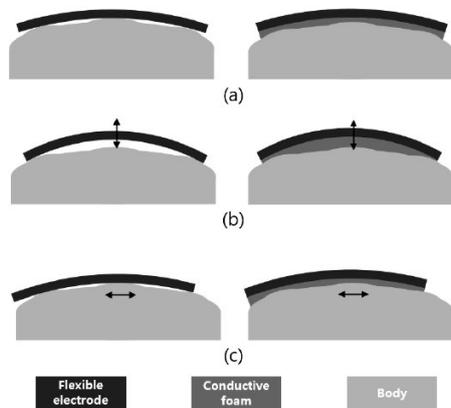


Figura 20. (a) En la parte izquierda de la imagen se observa la adaptación de un electrodo flexible convencional, mientras que a la derecha se muestra la adaptación de un electrodo flexible con espuma conductora. (b) Separación de la superficie del electrodo producida por movimientos. (c) Deslizamiento de la superficie del electrodo respecto de la superficie corporal originada por los movimientos. (33)

Esta espuma conductora es también empleada en la lámina/cubierta del electrodo, para minimizar los artefactos producidos por movimientos externos. Esta lámina, que está fijada por su parte externa a la cinta torácica, fue diseñada para cubrir por completo la superficie del electrodo y amplificar el circuito. Para mantener una distancia fija entre la superficie del electrodo y la lámina, se empleó un material flexible pero incompresible. Una vez registrada la actividad eléctrica, ésta es procesada por una serie de filtros que eliminan los artefactos producidos por el movimiento a través de una serie de algoritmos matemáticos, digitalizada y transmitida vía Bluetooth a un ordenador portátil.

Subject	Status	TP (Beats)	FP (Beats)	FN (Beats)	Sensitivity (%)	Accuracy (%)
Subject 1	Standing	361	0	0	100	100
	4 km/h	377	0	0	100	100
	5 km/h	469	2	3	99.36	98.95
	6 km/h	422	9	15	96.59	94.62
	7 km/h	464	30	54	89.58	84.67
Subject 2	Standing	280	0	0	100	100
	4 km/h	315	3	3	99.06	98.13
	5 km/h	325	5	4	98.78	97.31
	6 km/h	341	8	7	97.99	95.79
	7 km/h	400	12	15	96.39	93.68
Subject 3	Standing	479	0	0	100	100
	4 km/h	375	3	0	100	99.21
	5 km/h	406	8	5	98.78	96.90
	6 km/h	434	16	11	97.53	94.55
	7 km/h	350	10	6	98.31	95.62
Subject 4	Standing	239	0	0	100	100
	4 km/h	277	3	1	99.74	98.58
	5 km/h	288	5	14	95.36	93.81
	6 km/h	304	9	17	94.70	92.12
	7 km/h	347	15	18	95.07	91.32
Mean	Standing	339.75	0	0	100	100
	4 km/h	336	2.25	1	99.7	98.98
	5 km/h	372	5	6.5	98.07	96.74
	6 km/h	375.25	10.5	12.5	96.70	94.27
	7 km/h	390.25	16.75	23.25	94.84	91.32

Tabla 2. Resultados estadísticos de la detección del complejo QRS.(33)

Se registraron las señales adquiridas cuando el paciente caminaba a distintas velocidades (4, 5, 6 y 7km/h) y tras pasar la señal por varios filtros, el electrodo demostró tener una alta sensibilidad (94´84-99´7%) y exactitud diagnóstica (91´32-98´98%) (Tabla 2), por lo que se confirmó la fiabilidad de este tipo de electrodo para la monitorización electrocardiográfica ambulatoria.

En un estudio publicado en 2014 por Ulbrich et al, (34) se desarrolló la camiseta IMPACT, un prototipo capaz de realizar mediciones de parámetros hemodinámicos como el volumen sistólico vía cardiografía de impedancia de una manera fácil, no invasiva y barata para la monitorización domiciliar de pacientes de riesgo. Desarrollada con electrodos textiles integrados en una prenda de vestir, así como con un hardware miniaturizado portátil que registra de forma continua ECG y cardiografía de impedancia y transmite la información de manera inalámbrica a un dispositivo Android o a un ordenador vía Bluetooth para realizar un análisis exhaustivo, los resultados del ensayo realizado sobre la camiseta IMPACT muestran una gran concordancia entre los valores obtenidos de volumen sistólico y trazado ECG comparándolos con los métodos de medida convencionales.

El último diseño consta de un electrodo bordado con una cubierta de plata/titanio capaz de realizar el registro de un ECG sin artefactos, incluso si la piel está seca y el cuerpo está en movimiento. Weder et al (35) desarrollaron estos dispositivos que cumplían los requisitos que deben tener los electrodos de monitorización a largo plazo de biocompatibilidad, no citotoxicidad, calidad de señal constante (también con piel seca y cuerpo en movimiento), baja impedancia, posibilidad de reutilización, durabilidad a largo plazo, resistencia al agua y no necesidad de preparación extra de la piel; a diferencia de los electrodos textiles o de espuma de cintas alrededor del tórax, que aunque obtengan buenas señales y puedan ser usados durante un largo periodo de tiempo, están frecuentemente fabricados a partir de un polímero conductor que contiene componentes químicos tóxicos. Estos electrodos se fabrican a partir de un hilo de tereftalato de polietileno cubierto con plata y una fina capa de titanio y son bordados en dos parches, en una cinta textil torácica junto a un pequeño reservorio de agua que garantiza un mínimo nivel de vapor de agua en los sensores en un espacio limitado por una almohadilla húmeda (impermeable para el agua líquida pero que permite pasar el vapor de agua) hecha de poliéster para realizar un buen registro cuando la persona está en movimiento. A través de la permeabilidad de la membrana (situada en la cara posterior del electrodo) un nivel relativo alto de humedad en el electrodo crea una simbiosis propicia entre la plata-titanio-agua. (Figura 21)

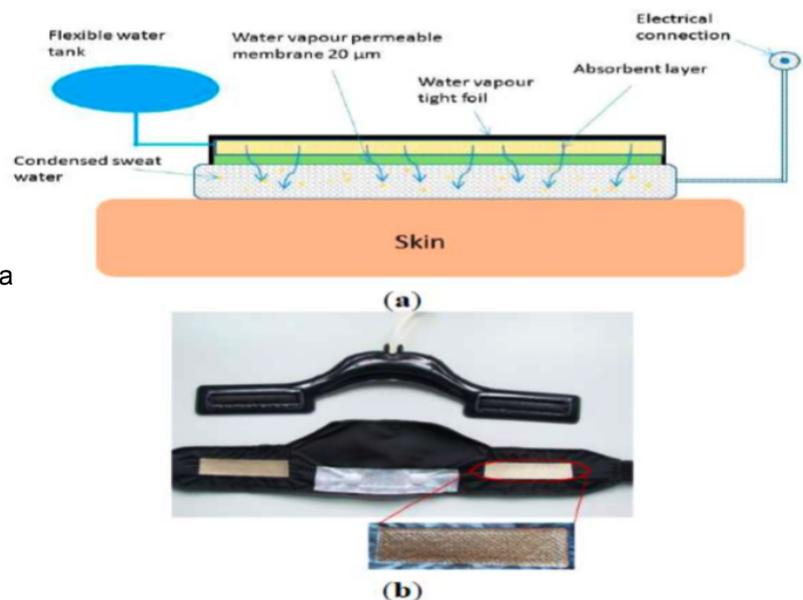


Figura 21. (a) Esquema de funcionamiento del sistema de humedad, (b) prototipo de la almohadilla húmeda (arriba) y cinta de ECG con electrodos bordados (abajo) (35)

La adquisición de los datos es llevada a cabo por un registrador de tres canales, conectado a los electrodos por cables cubiertos, y es evaluada por un software. Estos electrodos producen buenas señales en reposo y si son humidificados también pueden ser usados en movimiento.

La estabilidad de los electrodos es excelente (Figura 22), la asociación con titanio disminuye los efectos citotóxicos de la plata, el reservorio de agua es suficiente para el registro ECG continuo de 5-10 días sin rellenarlo y la calidad de la señal era la misma

después de 1 hora y de 72 horas de uso, características que convierten a estos electrodos en un instrumento prometedor en la monitorización ECG a largo plazo.

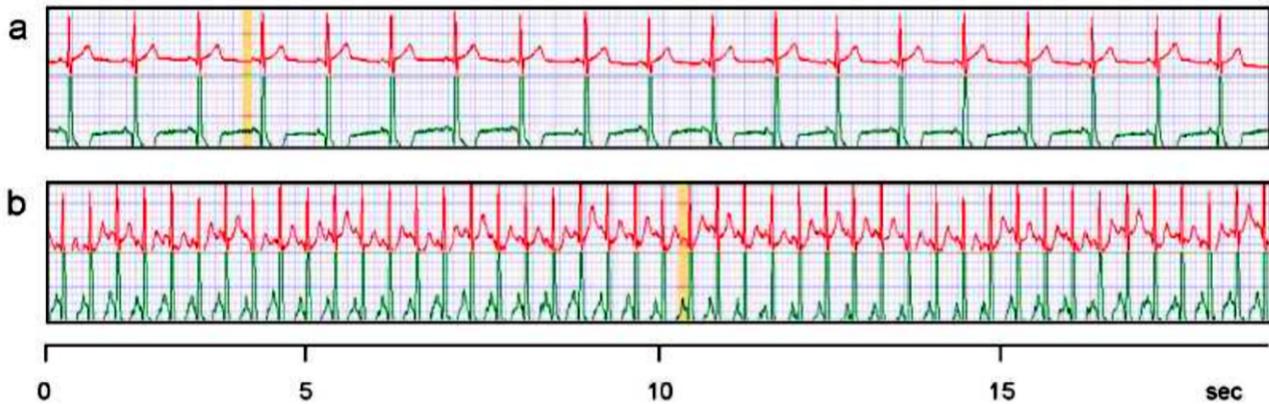


Figura 22. Señales ECG. Rojo: dos electrodos bordados con plata/titanio en cinta torácica. Verde: dos electrodos clásicos de gel de plata/cloruro de plata posicionados diagonalmente sobre el corazón. A)Paciente en reposo. B)Paciente en movimiento. (35)

4.3.1.3.5. Registro electrocardiográfico a través de chip

En los últimos años también se ha desarrollado otro tipo de aparato para realizar el registro electrocardiográfico de un paciente: un parche ligero y fino que combina tres tecnologías, un sistema de señal mixta en un chip de 1,5 x 3 mm², tecnología de impresión de inyección de tinta a partir del cual los electrodos están conectados al chip y adhesivo conductor anisotrópico (capaz de adaptarse al entorno). Una de las características del chip es la poca producción de artefactos. El chip contiene un sintonizador analógico en el extremo, un conversor que pasa el registro analógico a uno digital y un controlador digital reconfigurable (Figuras 23 y 24). El adhesivo es usado para fijar el chip a las estructuras impresas y forma el sistema híbrido flexible. El parche es capaz de realizar registros electrocardiográficos mostrando pocos artefactos y gran fiabilidad (36-38).

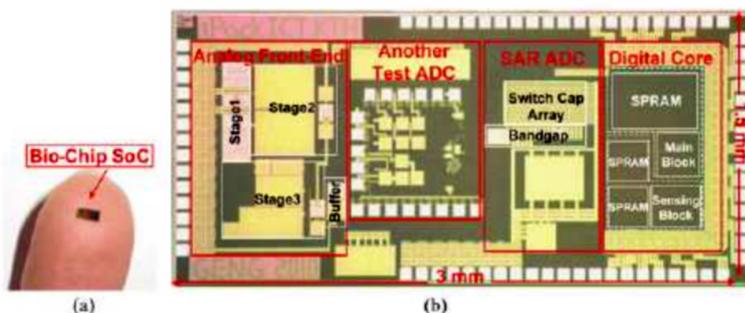


Figura 23. (a) Chip, (b) Microfotografía del chip

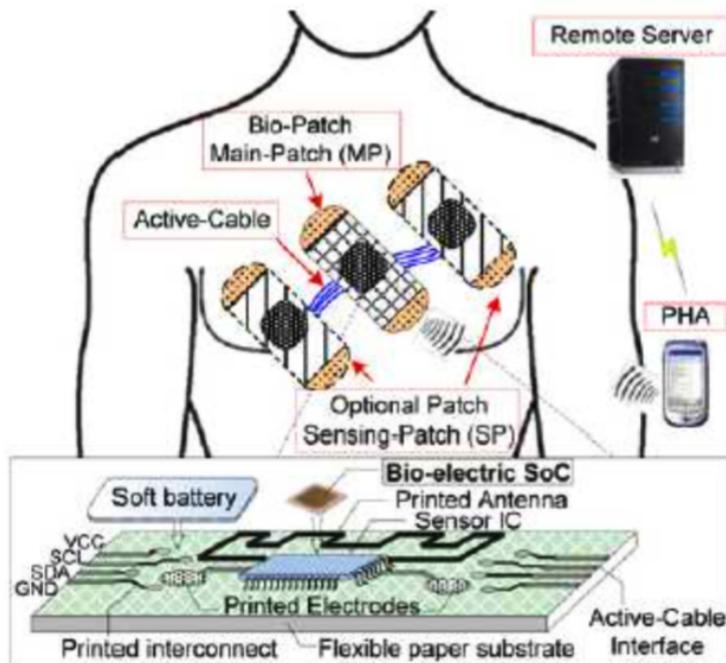


Figura 24. Sistema de monitorización electrocardiográfica a través de biochip

4.3.2. BIOMARCADORES

Los biomarcadores complementan la evaluación clínica y electrocardiográfica en el diagnóstico, la estratificación del riesgo, y el tratamiento, en el paciente con sospecha de SCA, y son sobre todo requeridos para la confirmación diagnóstica en los casos de SCASET, en los que tanto la clínica como el ECG son, en muchos casos, inconclusos. (3)

Un biomarcador es un parámetro considerado indicador de algún proceso fisiológico o patológico. El biomarcador ideal, para tener validez y relevancia clínica, debe ser fácilmente accesible, así como reproducible, y con una alta especificidad y sensibilidad. (39)

Los biomarcadores cardiacos son generalmente productos de degradación de células miocárdicas, metabolitos, hormonas, enzimas, o marcadores serológicos, que se liberan a la sangre tras el daño y la necrosis cardiaca, el estrés miocárdico, la inflamación o la desestabilización de la placa aterosclerótica, proporcionando información sobre los mecanismos fisiopatológicos implicados en la isquemia miocárdica.

4.3.2.1. Biomarcadores empleados comúnmente en la atención del síndrome coronario agudo

Péptidos natriuréticos

Los péptidos natriuréticos (el péptido natriurético atrial, el péptido natriurético tipo-B, o BNP, y el producto de degradación N-terminal NT-proBNP) son secretados en el corazón en respuesta a estrés hemodinámico cardiaco mediado por sobrecarga de volumen o presión (39), por lo que son considerados los mejores biomarcadores de descompensación cardiaca (40). Promueven la diuresis y la vasodilatación, antagonizando el sistema renina-angiotensina-aldosterona, y reducen la secreción de arginina-vasopresina. Aunque son aclarados a través del riñón a una velocidad similar, los valores de NT-proBNP son frecuentemente más elevados en pacientes con fallo renal,

debido a que presenta una vida media más larga (25-70 min frente a los 13-20 min de vida media del BNP). En la práctica clínica, el fallo renal puede confundir la interpretación de los valores de los péptidos natriuréticos, por lo que sólo deben considerarse de interés cambios sustanciales con respecto a los valores basales (39). Asimismo, en pacientes con aclaramiento renal < 60 mL/min, deben establecerse puntos de corte más altos, y en pacientes obesos (IMC>35), más bajos. (40)

Aunque el BNP es más sensible que el NT-proBNP en el diagnóstico de cambios hemodinámicos rápidos en el SCA, el NT-proBNP presenta menos fluctuaciones en suero y ha resultado ser muy útil en urgencias. (39)

Valores de BNP <100 pg/mL, prácticamente excluyen la insuficiencia cardiaca en pacientes con disnea aguda, mientras que para valores de BNP >400 pg/mL es un diagnóstico probable. Otras situaciones como insuficiencia renal, fibrilación auricular, EPOC, embolismo pulmonar, o edad avanzada, pueden corresponderse con valores de BNP dentro de la "zona intermedia", lo que resta a este biomarcador precisión diagnóstica y especificidad cardiaca. (40)

Proteína C reactiva (PCR)

Inicialmente considerada un marcador de inflamación, la PCR es usada actualmente como biomarcador en distintas condiciones cardiacas y comorbilidades asociadas como la obesidad, sobre todo desde el desarrollo de sólidos ensayos con PCR de alta sensibilidad (hs-PCR), que han permitido la identificación de cambios mínimos en la concentración de la PCR. (39)

Creatina fosfoquinasa (CK) e isoenzima CK-MB

Un biomarcador se considera ideal para la detección de pequeños daños miocárdicos si posee un ratio citoplasma/plasma elevado, una concentración plasmática basal baja o indetectable, y una elevada especificidad cardiaca. (39) La CK no cumple estos criterios ya que presenta un ratio citoplasma/plasma moderado, un rango de referencia alto (superior a 200 UI/L), y baja especificidad cardiaca, dado que puede aumentar en casos de enfermedad o traumatismos de músculo estriado, incluidas las inyecciones intramusculares. (1, 39)

La isoenzima MB de la CK tiene la ventaja, en comparación con la medición de la CK total, de que no aparece en concentraciones significativas en tejidos extracardiacos y por ello es mucho más específica, aunque también puede verse incrementada en cirugías cardiacas, miocarditis o cardioversión eléctrica. (1) La proporción (índice relativo) de la masa de CK-MB/ actividad de CK de 2,5 o más (1) o superior al 6% (39), es altamente sugestiva del origen cardiaco del aumento de CK.

Además, tanto la CK como la isoenzima CK-MB se elevan entorno a las 8 horas tras el comienzo del daño miocárdico alcanzando su valor máximo a las 24-36 horas (39) y normalizándose entre las 48-72 h (1), por lo que estos biomarcadores, actualmente presentan una baja relevancia clínica en el diagnóstico precoz del daño miocárdico (39)

Diversos estudios han demostrado la inferioridad de las isoformas de la CK con respecto a otros biomarcadores para la exclusión temprana del IAM, como el realizado en 2006 por Collison PO et al. (41), en el que se compararon de manera prospectiva troponina cardiaca T (cTnT), masa de CK-MB y cambio de CK-MB (delta CK-MB) en 786 pacientes catalogados con riesgo de IAM en urgencias. Si la primera muestra sanguínea se recogía dentro de las 12 primeras horas tras el comienzo del dolor, se continuaba el estudio y se recogía una segunda muestra al menos 2 h después de la primera y 6 horas desde el

dolor. Se midió la masa de CK-MB en la primera muestra y en la segunda se añadió la medición de troponina T (cTnT). El infarto de miocardio se diagnosticó, usando puntos de corte bajos, si alguna muestra presentaba valores de CK-MB superiores a 5 microg/L, si había un cambio en CK-MB mayor a 1,5 microg/L o si la cTnT era superior a 0,05 microg/L. Para comparar la eficiencia diagnóstica se diseñaron curvas ROC y se estudió el área bajo la curva (AUC) de cada estrategia: CK-MB en la primera muestra, a la llegada a urgencias (AUC= 0,830, 95% (IC 0,757-0.904)); CK-MB a las 6 horas post-dolor (AUC= 0.939 (95% CI 0.889-0.988)); delta CK-MB (AUC= 0.948 (95% CI 0.906-0.990)) y cTnT a las 6 horas post-dolor (AUC= 0.989 (95% CI 0.966-1.0)), demostrándose la superioridad en la sensibilidad diagnóstica para el IAM de la troponina cardiaca frente a la CK-MB incluso con puntos de corte bajos. (41)

Probablemente en el futuro se continuará usando la medición de CK como marcador de daño miocárdico, dada su documentada utilidad como predictor de la extensión del tamaño del infarto. Uno de los estudios más recientes al respecto, el de Dohi T. et al publicado en 2015 (42), demostró la utilidad de la medición de CK-MB en la estimación del tamaño del infarto (como un porcentaje del total de la masa del ventrículo izquierdo), así como de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVi), y en el pronóstico de eventos adversos después de 1 año desde un primer episodio de IAMCEST de pared anterior. El estudio evaluó dichos parámetros mediante la obtención de imágenes de resonancia magnética cardiaca y su correlación con los niveles máximos de CK-MB, comprobándose que los niveles máximos de CK-MB (mediana 240 UI/L, *rango intercuartil* entre 126-414) presentaban una asociación estadísticamente significativa con el tamaño del infarto y la FEVi ($r= 0,67$, $p < 0,001$; $r= -0,56$, $p < 0,001$, respectivamente). Un tamaño grande de infarto (igual o superior a la mediana, definido como un 17% del total del VI) y FEVi hasta el 40% eran más frecuentes en los grupos con niveles más altos de picos de CK-MB que en los otros grupos (87.6% vs 49.5% vs 9.1%, $p < 0.001$; 43.2% vs 14.0% vs 4.6%, $p < 0.001$, respectivamente). Además, picos desde 300 UI/L predecían con moderada precisión tanto un infarto de tamaño grande, como FEVi del 40% o menos.

Troponinas cardiacas (cTn)

Las troponinas son proteínas reguladoras de la contracción musculo-esquelética y cardiaca. La troponina cardiaca presenta tres subunidades: cTnI, cTnC y CTnT. La cTnI no se expresa en el músculo esquelético, por lo que es la más específica de daño miocárdico. (40). Las troponinas cardiacas son biomarcadores sensibles de daño miocárdico, su aplicación ha sido validada en numerosos ensayos clínicos, y se consideran el “gold standard” en el diagnóstico de SCA, lo que es particularmente cierto para las troponinas de alta sensibilidad (hs-cTn), capaces de medir el percentil 99 de la concentración de troponinas y que han permitido determinar un coeficiente de variación “fisiológico” del límite superior de referencia (normalmente un 10%) (39) y, lo que es más importante, detectar elevaciones de la concentración de troponinas con mayor rapidez, lo que permite un diagnóstico más precoz del SCA.

Las troponinas presentan una sensibilidad y especificidad mayores que las de la mioglobina y las isoformas de CK. (40)

Según la Definición Universal de IAM, si la presentación clínica es compatible con isquemia miocárdica, una elevación dinámica de las troponinas cardiacas sobre el percentil 99 de los individuos sanos indica IAM. (4)

El papel de las troponinas cardiacas en el pronóstico a corto y largo plazo del SCA también ha sido confirmado, de manera que, incluso en ausencia de IAM, pequeñas elevaciones predicen peor pronóstico (40). Nunca se debe ignorar una elevación de las troponinas (39), aunque debe interpretarse siempre dentro del contexto clínico y ha de

tenerse en cuenta que existen numerosas condiciones que no indican necesariamente la presencia de enfermedad arterio-coronaria, que pueden llevar al miocardio a un estrés excesivo y elevar las troponinas como: embolismo pulmonar y disección aórtica (ambas además con clínica frecuente de dolor torácico, por lo que deberán ser incluídas en el diagnóstico diferencial)(3), sepsis, perimiocarditis aguda, insuficiencia cardiaca aguda, taquiarritmias y otras. (3, 39). (Tabla 3)

Taquiarritmias
Insuficiencia cardiaca
Urgencias hipertensivas
Enfermedades críticas (por ejemplo: shock/sepsis/quemaduras)
Miocarditis (extensión miocárdica de la endocarditis o la pericarditis)
Miocardopatía de tako-tsubo
Cardiopatía estructural (por ejemplo: estenosis aórtica)
Disección aórtica
Embolia o hipertensión pulmonar
Disfunción renal y cardiopatías asociadas
Espasmo coronario
Evento neurológico agudo (por ejemplo: ictus o hemorragia subaracnoidea)
Contusión cardiaca o procedimientos cardiacos (CABG, ICP, ablación, marcapasos, cardioversión o biopsia endomiocárdica)
Hipotiroidismo e hipertiroidismo
Enfermedades infiltrativas (por ejemplo: amiloidosis, hemocromatosis, sarcoidosis, esclerodermia)
Toxicidad farmacológica (doxorubicina, 5-fluorouracilo, herceptina) o por veneno de serpiente
Esfuerzo físico externo
Rabdomiolisis

Tabla 3. Entidades distintas del infarto agudo de miocardio de tipo 1 asociadas con la elevación de troponinas cardiacas. Traducida de “ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation” (3)

En pacientes con disfunción renal, la elevación de las troponinas no debe asociarse a un aclaramiento alterado y considerarse inocua, ya que se ha visto que en este contexto la causa más frecuente de esta elevación son causas cardiacas como enfermedad cardiaca crónica o hipertensiva. (3) De hecho, en pacientes con angina estable y fallo renal se encuentran valores de hs-cTn por encima del percentil 99 del límite superior de referencia en el 37% de los casos. (39)

A pesar del papel definitivo de la cTn en el diagnóstico y pronóstico del SCA, los niveles de este biomarcador sólo se elevan entorno a las 6 horas tras el comienzo de los síntomas de isquemia, debido a características asociadas al peso y tamaño de la

molécula (21-37 kDa). Esta limitación, aplicable también a las isoformas de CK, hace que se requieran varias muestras sanguíneas tras la admisión hospitalaria, lo que puede retrasar el diagnóstico en pacientes con síntomas atípicos o electrocardiograma inespecífico. (40)

En los últimos años, los avances tecnológicos han permitido el perfeccionamiento de los sistemas de detección de troponinas cardíacas, mejorando la capacidad de detección y cuantificación del daño miocárdico. (39) En Europa, la mayoría de los sistemas empleados en la detección de troponinas son sensibles (capaces de detectar troponinas cardíacas en el 20-50% de los individuos sanos), o de alta sensibilidad (con detección en el 50-90% de los individuos sanos).(39) La Sociedad Europea de Cardiología recomienda el uso de hs-cTn sobre las menos sensibles (cTn). (3)

4.3.2.2. Nuevos biomarcadores y algoritmos de detección precoz de isquemia cardíaca

4.3.2.2.1. Troponinas de alta sensibilidad (hs-cTn)

Se trata de sistemas capaces de detectar concentraciones de troponinas de hasta 0,003 ng/L (o 3 pg/L). (39) Aunque esta habilidad les confiere una alta sensibilidad en comparación con la tecnología convencional, además de la capacidad de detectar variaciones mínimas en cortos periodos de tiempo y permitir el reconocimiento temprano del daño miocárdico, en la práctica clínica ha habido confusión y controversia entorno a la interpretación de niveles tan bajos de troponinas. (3, 39, 40) Para diferenciar si la elevación es debida a IAM o a un daño celular mínimo, la elevación en una única muestra sanguínea no se considera suficiente. Además, los niveles de hs-cTn aparecen elevados frecuentemente en pacientes con cardiopatía crónica. (40)

En las Guías Clínicas más recientes de la Sociedad Europea de Cardiología, se recomienda la confirmación del IAM con una segunda medición a las 3h desde la primera, o incluso tan sólo 1 hora después. (3) Se trata de los denominados algoritmos de “admisión” y “alta”:

4.3.2.2.2. Nuevos algoritmos diagnósticos

Diseñados con el objetivo de reducir en lo posible la demora diagnóstica en el SCASET, el tiempo de estancia hospitalaria del paciente en las unidades de urgencias, y los costes generados entorno a este, giran entorno al uso de las troponinas de alta sensibilidad. Dada la elevada sensibilidad y velocidad diagnóstica de infarto de miocardio que este biomarcador ofrece, el tiempo de espera hasta la toma de la segunda muestra sanguínea puede reducirse y acelerarse el diagnóstico o el alta del paciente con seguridad comprobada: tanto en el algoritmo de 0h/3h como en el de 0h/1h, el valor predictivo negativo para IAM en los pacientes que cumplen criterios de alta es del 98-100%. (Tabla 4)

Al utilizar cualquiera de los dos algoritmos, deben aplicarse tres advertencias principales: 1) los algoritmos sólo deben utilizarse en conjunción con toda la información clínica disponible, incluida la evaluación detallada de las características del dolor torácico y del ECG; 2) en pacientes que se presentan muy temprano (por ejemplo, en el plazo de 1 h) desde el inicio del dolor torácico, el segundo nivel de troponina cardíaca debe ser obtenida a las 3h, debido a la dependencia del tiempo de la liberación de troponina; 3) se han observado aumentos tardíos de las troponinas cardíacas en el 1% de los pacientes,

por lo que deben llevarse a cabo pruebas seriadas de troponinas en momentos posteriores si la sospecha clínica sigue siendo alta o cuando el paciente desarrolla dolor torácico recurrente. (3)

La Sociedad Europea de Cardiología recomienda usar el algoritmo de 0h/3h (Figura 25), que requiere el empleo de la escala GRACE como criterio de alta o exclusión diagnóstica de infarto. (3)

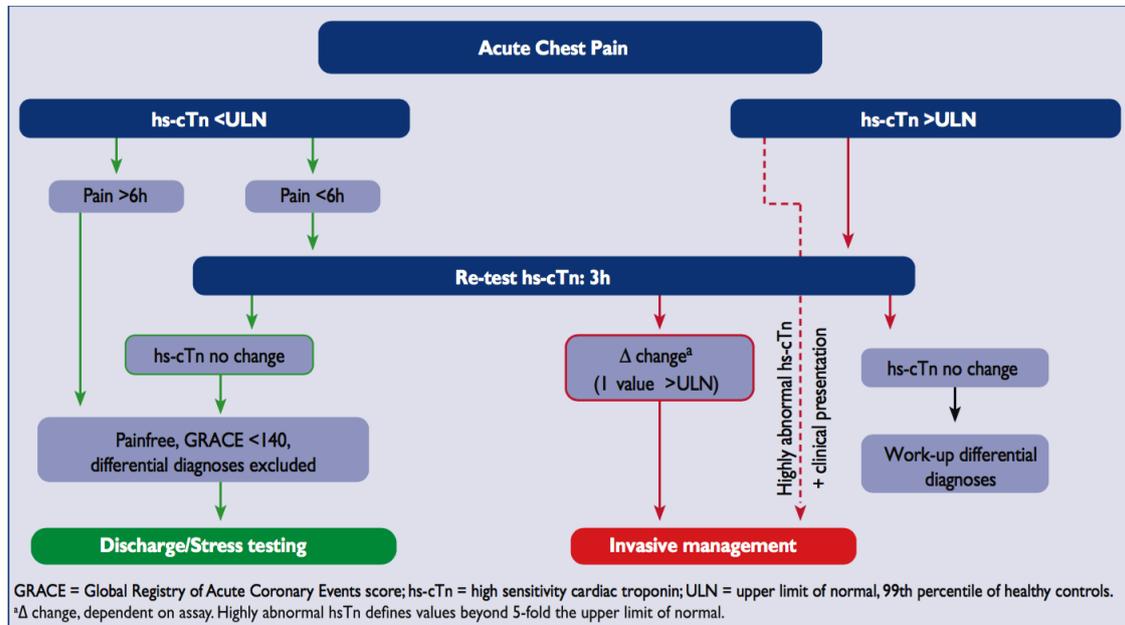


Figura 25. Algoritmo 0h/3h de “admisión” y “alta” en el SCASET usando hs-cTn (3)

La escala GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events), es un sistema sólido y ampliamente estudiado prospectivamente (en más de 20.000 pacientes de múltiples bases de datos), que estratifica el riesgo de mortalidad intrahospitalaria y de 6 meses a 3 años post-hospitalización en pacientes con SCA. (43)

Incluye 8 variables recogidas de la historia, el examen físico, el ECG y los datos de laboratorio(44): edad, frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica, creatinina, paro cardíaco al ingreso, desviación del segmento ST en el ECG, enzimas cardíacas anormales o elevadas, y la clasificación de Killip(45)(que proporciona una estimación clínica de la severidad de los trastornos circulatorios en el tratamiento del infarto agudo de miocardio).

Recientemente la escala GRACE ha sido mejorada por la GRACE 2.0, que permite la sustitución de la clasificación de Killip por el uso de diuréticos, y de la creatinina sérica por la historia de fallo renal. (46)

Como alternativa al algoritmo de 0h/3h, la Sociedad Europea de Cardiología, recomienda la evaluación de los pacientes con sospecha de SCASEST, mediante el algoritmo de 0h/1h, siempre que se disponga de un sistema de detección de hs-cTn validado (ya que los puntos de corte son específicos de cada sistema, y actualmente los puntos de corte de otros sistemas no validados están en desarrollo y por tanto se desconocen) . (Figura 26) Este algoritmo permite descartar el diagnóstico de IAMSEST prácticamente en el momento de la presentación si la concentración de hs-cTn en la primera muestra es muy baja. También puede descartarse el IAMSEST si los niveles basales son bajos y no hay un

aumento sustancial tras 1 hora, en la segunda muestra. Los pacientes tendrán alta probabilidad de IAMSEST, con un valor predictivo positivo del 75-80%, cuando presenten un nivel basal de hs-cTn moderado o alto, o cuando se muestre un claro aumento entre la primera y la segunda muestra. (3) Cuando no se cumplan los criterios de una u otra categoría, el paciente deberá continuar siendo estudiado si no se identifica ninguna otra causa de elevación de las troponinas, y en la mayoría de los casos deberá tomarse una tercera muestra (normalmente a las 3h). (3)

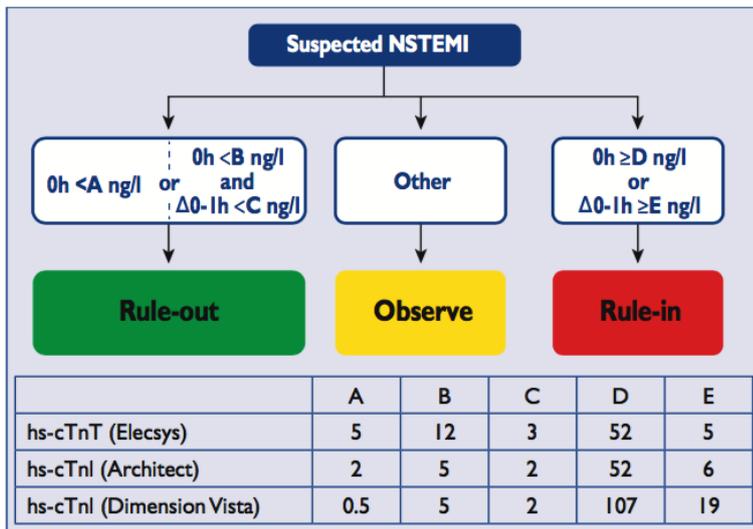


Figura 26. Algoritmo 0h/1h de “admisión” y “alta” en el SCASET usando hs-cTn. (3)

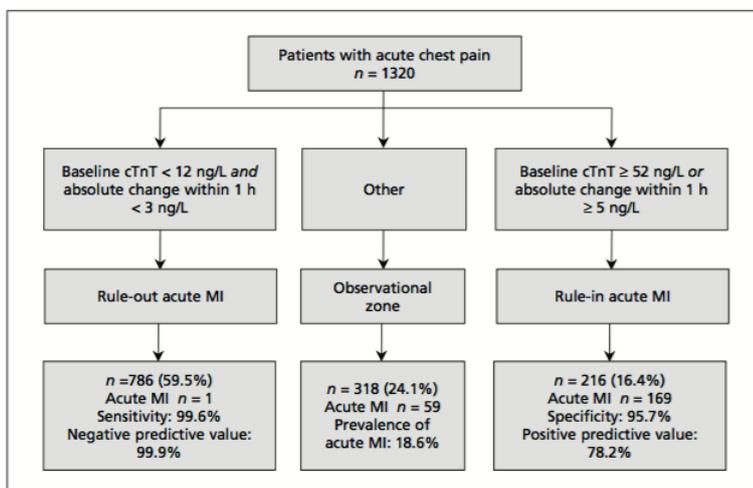


Figura 27. Algoritmo 0h/1h para el diagnóstico precoz del IAM usando troponina cardiaca T de alta sensibilidad (hs-cTnT) (3)

El algoritmo de 0h/1h suscitó el escepticismo de muchos expertos (3, 47), por lo que su seguridad ha sido ampliamente estudiada desde su aparición. (48, 49)

En 2015 Tobias R. et al, publicaron un estudio internacional multicéntrico (47) llevado a cabo en 6 centros de 3 países (Suiza, España e Italia) desde 2009 a 2013, con el objetivo de validar el algoritmo de 0h/1h usando hs-cTnT para el diagnóstico del IAM en pacientes con SCASEST. Se excluyó a los pacientes con elevación de ST porque se considera que los BMs tienen valor limitado en estos pacientes.

El algoritmo usaba el sistema Elecsys, con los puntos de corte específicos correspondientes. (Figura 27) (Sistema Elecsys. Figura 26).

El estudio concluyó que la sensibilidad y el valor predictivo negativo para descartar el IAM mediante el algoritmo 0h/1h fueron del 99,6% y del 99,9%, respectivamente, y que un 59,9% de los pacientes podrían darse de alta tras sólo 1 hora en urgencias (aunque recordaba que el algoritmo siempre debe

usarse con una evaluación clínica completa). Para el diagnóstico de IAM, la especificidad y el valor predictivo positivo fueron del 95,7% y del 78,2%, respectivamente. (47)

Se comparó el algoritmo con otros métodos diagnósticos como la evaluación estándar de la concentración de hs-cTnT en una única muestra sumada a la evaluación del ECG de 12 derivaciones, y se demostró la superioridad del algoritmo, donde valor predictivo negativo, y particularmente valor predictivo positivo, fueron significativamente más altos (la evaluación estándar presentó un VPN del 98,6% y un VPP del 39,9%). Se demostró

también que el algoritmo era capaz de asignar un proceso definitivo (“admisión” o “alta”) al 75,9% de los pacientes, lo que supone una efectividad mucho mayor que otros protocolos recientemente desarrollados y mencionados también en las Guías Clínicas de la SEC (3), como el que combina la escala TIMI (Trombolisis in Miocardial Infarction) con la medición de los niveles basales de hs-cTn y a las 2 horas, el abordaje del marcador-dual, que combina la hs-cTn con la copeptina, capaz de descartar el IAM en un 20-40% de los pacientes, (3, 47), o el protocolo de alta publicado en 2015 por Carlton et al (50), que incorpora una evaluación del riesgo estructurada mediante la combinación de la escala de Goldman modificada y una única muestra sanguínea tomada en la presentación del paciente para medir la hs-cTn (Tabla 5) y que es capaz de descartar precozmente el diagnóstico de IAM y dar de alta al 40% de los pacientes con sospecha de SCA .

Además, se estudió la mortalidad acumulada a los 30 días (Figura 28.A) y a los 2 años (Figura 28.B), documentándose, con una mortalidad del 0,0% a los 30 días en el grupo de pacientes dados de alta con IAM descartado, la seguridad de este método diagnóstico.(47)

Los hallazgos de este estudio confirman la viabilidad del “alta” segura y el “diagnóstico” rápido del algoritmo en 3/4 pacientes que se presentan en urgencias con sospecha de IAM. (47)

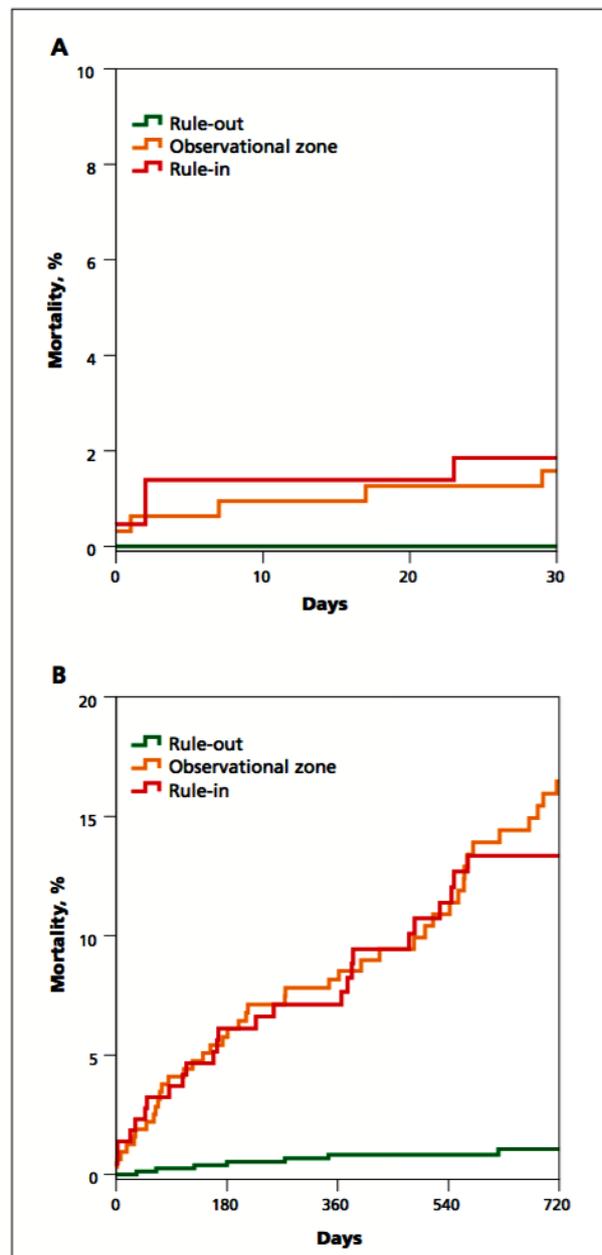


Figura 28. Curvas de Kaplan-Meier para mostrar la mortalidad acumulada a los 30 días (A) y a los 2 años (B) de seguimiento para la clasificación de “rule out”-“alta” (n=786), “zona de observación” (n=318) y “rule in”-“admisión/diagnóstico” (n=216) determinados mediante el algoritmo 0h/1h

Las implicaciones médicas del diagnóstico precoz son un inicio de los fármacos antiplaquetarios, anticoagulantes y antiisquémicos más temprano, y una transferencia más rápida a la angiografía coronaria o a la revascularización; y las de el alta acelerada incluyen la identificación más rápida de la causa alternativa de dolor torácico sin necesidad de la monitorización continua, o el alivio de la ansiedad del paciente, así como beneficios económicos y posibilidad de redistribución de los recursos en los departamentos de urgencias. (3, 47)

	0h/3 h algorithm	0h/1 h algorithm
Negative predictive value for acute MI	98–100%	98–100%
Positive predictive value for acute MI	Unknown, depending on delta change and assay	75–80%
Effectiveness ³	++	+++
Feasibility	++ requires GRACE score	+++
Challenges	Pain onset cannot be reliably quantified in many patients	Cut-off levels are assay-specific and different from the 99th percentile
Validation in large multicentre studies	+	+++
Additional advantages	Already used clinically	Shorter time to decision

GRACE = Global Registry of Acute Coronary Events; MI = myocardial infarction.
³Effectiveness is quantified by the percentage of consecutive chest pain patients clearly classified as rule-out or rule-in of acute MI (i.e., approximately 60% for the 0 h/3 h algorithm and approximately 75% for the 0 h/1 h algorithm).

Tabla 4. Comparación algoritmos 0h/1h y 0h/3h (3)

Modified Goldman risk score	1 point for each variable present
Typical new-onset chest pain at rest	
Pain the same as previous myocardial infarction	
Pain not relieved by glyceryl trinitrate (GTN) spray within 15 min	
Pain lasting more than 60 min	
Pain occurring with increasing frequency	
Hypotension (systolic blood pressure <100 mm Hg)	
Acute shortness of breath	
Pain within 6 weeks of a myocardial infarction or revascularisation	
Modified Goldman total	
Trust ADP	
Low risk* (Suitable for discharge)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Modified Goldman score ≤1 2. Non-Ischaemic ECG 3. Presentation high-sensitivity troponin T <14 ng/L
Not low risk	<ol style="list-style-type: none"> 1. Modified Goldman score >1 2. Ischaemic ECG 3. Presentation high-sensitivity troponin T ≥14 ng/L

Tabla 5. Escala modificada de Goldman y TRUST ADP: protocolo diagnóstico acelerado TRUST (Triage Rule-out Using high-Sensitivity Troponin) (50)

4.3.2.3. Otras líneas de investigación en biomarcadores cardiacos

El IAM es una patología inflamatoria de etiología multifactorial, como factores de inmunización, medioambientales o genéticos. La incidencia del IAM muestra una agregación familiar obvia de un gran número de genes de susceptibilidad, que juegan un papel importante en el desarrollo de la enfermedad (51, 52), aunque la patogénesis exacta del IAM aún no está clara. La complejidad de los procesos involucrados en el IAM ha abierto un campo de investigación amplio y de gran interés, siendo la vía genética de su patogénesis un foco de estudio para muchos investigadores actualmente.

En esta línea de investigación han sido ampliamente estudiados los microRNAs (miRNAs), pequeños RNAs no codificantes que controlan post-transcripcionalmente la expresión de genes mediante la inhibición de la traducción de proteínas o la degradación de los mRNAs diana, pero no ha sido hasta el descubrimiento reciente de que además de su papel intracelular pueden ser exportados por las células y circular por la sangre en formas estables cuando se ha abierto la posibilidad de usar los microRNAs circulantes como biomarcador en la detección de enfermedades cardiacas (53).

Los microRNAs tienen un papel importante tanto en la lesión cardiaca y vascular como en su reparación, y podrían reflejar susceptibilidad a las enfermedades cardiovasculares. Así, se ha demostrado que el daño cardiaco producido después de un IAM aumenta los niveles circulantes de varios miRNAs derivados del miocardio como el miRNA-1, miRNA-133, miRNA-499 o el miRNA-208, mientras que los pacientes con enfermedad arterial coronaria o diabetes mostraron niveles reducidos de miRNAs endoteliales, como miRNA-126(3).

Tras la demostración en varios estudios (54, 55) del importante rol que desempeña en la homeostasis vascular y la respuesta inflamatoria, el microRNA-19a ha sido objeto de una reciente investigación (56) sobre la asociación de los niveles circulantes de microRNA19a y la susceptibilidad de presentar un IAM con resultados muy prometedores en cuanto a valor diagnóstico, algo que no se había hecho hasta entonces si bien los estudios sobre microRNA se basaban en investigar sus funciones.

Se estudió un total de 156 pacientes con IAM y 145 controles sanos, midiendo los niveles de algunos índices bioquímicos que se han empleado clásicamente como indicadores de riesgo de IAM como lipoproteína a (Lpa), nitrógeno ureico en sangre (BUN), creatinina sérica (Scr), ácido úrico en suero (SUA), glucosa sanguínea (Glu), colesterol total (CHOL), triglicéridos (TG), lipoproteínas de alta densidad (HDL), LDL, apolipoproteína A1 (ApoA1) y apolipoproteína b (ApoB), para calcular la posible correlación entre los niveles de microRNA19a y los factores de riesgo de IAM. (56)

Se calcularon las odds ratios (ORs) y los intervalos de confianza (CIs) al 95% de los índices bioquímicos de riesgo de IAM (Tabla 6) y sólo se encontró una relación significativa entre microRNA-19a y la ApoA1 (OR (CI 95%): 0.008 (0.000, 0.678), $p < 0.05$), lo que indica que el microRNA-19a podría regular la síntesis y acumulación de HDL mediante la ApoA1 (Figura 29), lo que sugiere que el microRNA-19a podría ser un biomarcador independiente para la susceptibilidad de IAM.(56)

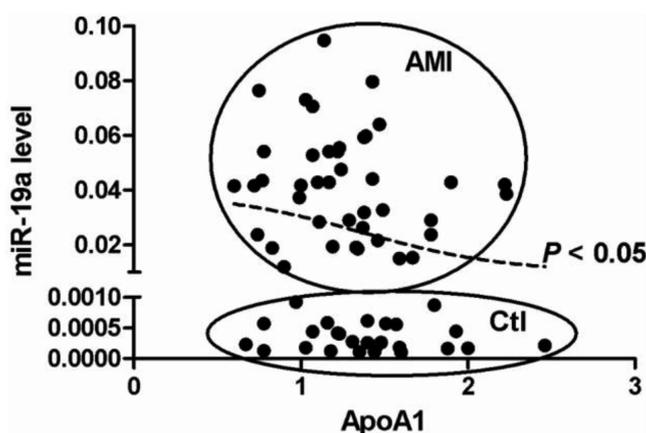


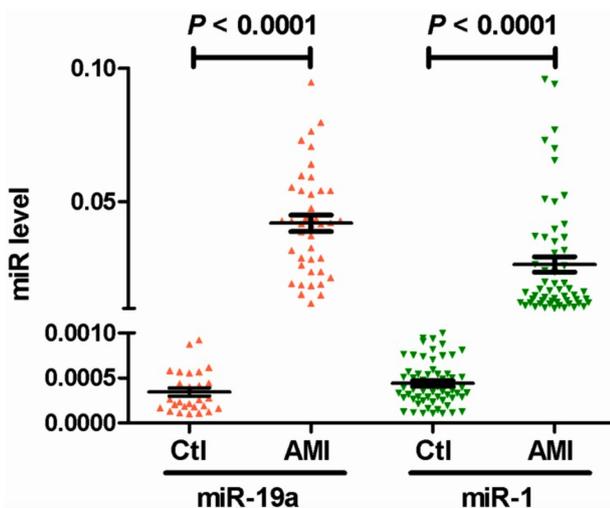
Figura 29. Correlación entre microRNA-19a y ApoA1 (56)

Group Indicators	Ctl	AMI	<i>p</i>	OR (95% CI)
Lpa (mg/L)	146.44 ± 21.24	189.36 ± 34.19	0.066	1.007 (1.000, 1.015)
BUN (mmol/L)	5.34 ± 0.24	7.95 ± 2.04	0.605	0.794 (0.332,1.901)
Scr (µmol/L)	68.45 ± 4.93	97.75 ± 4.01	0.313	1.030 (0.972, 1.092)
SUA (µmol/L)	307.74 ± 22.05	355.61 ± 18.98	0.120	1.014 (0.996, 1.031)
Glu (mmol/L)	5.88 ± 0.52	5.94 ± 0.35	0.130	1.370 (0.911, 2.059)
Chol (mmol/L)	4.93 ± 0.15	4.10 ± 0.17	0.087	0.268 (0.059, 1.213)
TG (mmol/L)	1.29 ± 0.16	1.42 ± 0.13	0.272	2.743 (0.453, 16.619)
HDL (µmol/L)	1.62 ± 0.08	1.33 ± 0.09	0.750	0.516 (0.009, 30.205)
LDL (µmol/L)	2.78 ± 0.16	2.39 ± 0.13	0.214	0.349 (0.066, 1.835)
ApoA1 (g/L)	1.39 ± 0.08	1.26 ± 0.06	0.033	0.008 (0.000, 0.678)
ApoB (g/L)	0.86 ± 0.03	1.34 ± 0.49	0.057	7.594 × 10 ³ (0.778, 7.417 × 10 ⁷)

Tabla 6. Análisis correlacional entre los niveles de microRNA-19a y los factores de riesgo de IAM (56)

El diagnóstico de IAM fue confirmado después mediante los biomarcadores troponinas de alta sensibilidad (hs-TnI), mioglobina (MYO), creatínkinasa (CK), CK-MB y péptido natriurético cerebral (BNP), y no se encontraron diferencias significativas en hipertensión, hiperlipidemia y diabetes mellitus entre los pacientes con IAM y los controles.

Para dar más fuerza a los resultados, los niveles circulantes de microRNA-19a se compararon con los de microRNA-1, cuya relación con el IAM era ya bien conocida (57), demostrándose una elevación de los niveles de microRNA-19a circulantes aproximadamente 122 veces mayores en IAM que en el grupo control ($p < 0.0001$) frente a una elevación inferior de microRNA-1 de sólo 60 veces más en IAM (Figura 30)



Finalmente se usó el análisis mediante curva ROC para evaluar el poder predictivo y la exactitud diagnóstica para IAM de los niveles plasmáticos de microRNA19a, obteniéndose un área bajo la curva (AUC) de 0.997 (95% CI = 0.000 – 1.000, $p < 0.0001$) después de comparar los niveles de microRNA-19a en los pacientes con IAM y los controles. (Figura 31 A)

Figura 30. Niveles circulantes de microRNA-19a y microRNA-1 en pacientes con IAM. (56)

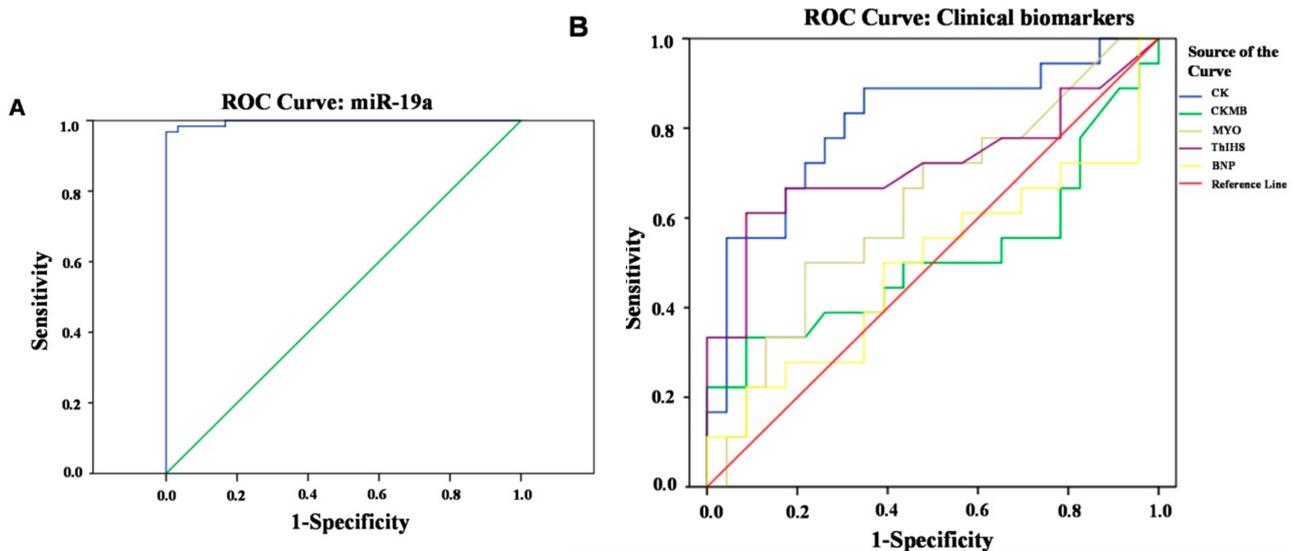


Figura 31. Análisis mediante curva ROC de microRNA-19a (A) y los biomarcadores conocidos (B) (56)

Cuando se comparó este resultado con las curvas ROC de los cinco biomarcadores más empleados actualmente en el diagnóstico precoz del IAM (CK, CK-MB, MYO, hs-TnI y BNP) los resultados fueron: AUC para CK 0.812 (95% CI = 0.672 – 0.951), CK-MB 0.511

(95% CI = 0.317 – 0.704), MYO 0.628 (95% CI = 0.454 – 0.802), hs-TnI 0.717 (95% CI = 0.543 – 0.891), y BNP 0.493 (95% CI = 0.305 – 0.681) (Figura 31B). Estos resultados demostraron que el microRNA19a es un marcador mucho más preciso para la presencia de IAM que los biomarcadores empleados clásicamente, por lo que podría ser un nuevo biomarcador de diagnóstico precoz y conducir a estrategias de prevención eficaces en el IAM, aunque para desarrollar finalmente esta propuesta se necesitarían estudios multicéntricos aleatorizados con muestras mayores.

Otro de los estudios más recientes al respecto, publicado en junio/2015 por Gong XJ et al, (58) propone la consideración de la proteína S100A4 como nuevo biomarcador para la detección temprana del IAM. Las proteínas S100 son una familia de proteínas de unión al calcio que desempeñan un papel crucial en el manejo de este ion en diferentes tejidos (59). Algunas de estas proteínas tienen una elevada expresión en el tejido cardíaco, habiéndose demostrado recientemente una expresión elevada de S100A4 en el tejido cardíaco dañado así como su papel protector en el mismo contrarrestando los daños producidos por la isquemia cardíaca (60).

En el estudio de casos-controles de Gong XJ et al. (58) se midieron mediante inmunoensayo enzimático los niveles circulantes de S100A4 de 173 pacientes de edad media 58,3 años que se diagnosticaban de IAM, una media de 8 horas después del comienzo del dolor, así como los niveles de S100A4 de otros 173 controles sanos de edad media 57 años, resultando los niveles en suero de S100A4 significativamente más altos en pacientes con IAM [89.6 (4.3-214.6) pg/ml] comparados con los controles [11.8 (0-41.5) pg/ml] ($p < 0.001$). Además, el estudio demostró que niveles de S100A4 > 41.5 pg/ml tienen una sensibilidad del 76.3% y una especificidad del 87.5% para la predicción del IAM (Figura 32) por lo que la detección de niveles elevados en plasma de S100A4 podría considerarse como un nuevo marcador fiable para la detección temprana de IAM, siendo necesario un estudio de cohortes prospectivo más prolongado para poder establecer una relación causal entre ambos factores.

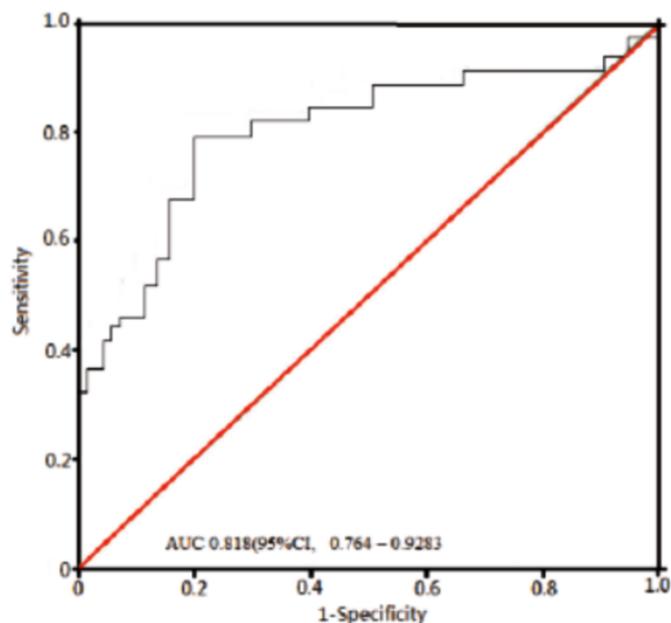


Figura 32. Curva ROC usada para la definición del valor de corte de S100A4 que mejor caracteriza a los grupos IAM y control (58)

5. TABLAS COMPARATIVAS DE DISTINTOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE DETECCIÓN TEMPRANA DE ISQUEMIA CARDIACA

PARÁMETRO ELECTROCARDIOGRÁFICO	Sensibilidad	Especificidad
ECG clásico esfuerzo	26% (13-15)	95% (13-15)
Electrocardiograma básico 12 derivaciones	28-65% (9)	Limitaciones (9)
Colocación óptima electrodos IAM anterior	36 (elevación ST) 59% (18) 86 (descenso ST) 74% (18)	Sin datos *
HFQRS-RMS esfuerzo	63% (13-15)	68% (13-15)
HFQRS	75% +/- 6% (12)	80% +/- 6% (12)
CEB	85'3-94'4% (9) (*)	92'5-93% (9) (*)
RAZ	88% (12)	Sin datos *
Electrodo poliuretano monitorización ambulatoria	94'84-99'7% (33)	Sin datos *
Colocación óptima electrodos IAM inferior	L4 (elevación ST) 94% (18) L63 (descenso ST) 100% (18)	Sin datos *
Colocación óptima electrodos IAM posterior	L56 (descenso ST) 91% (18) L111 (ascenso ST) 78% (18)	Sin datos *

Tabla 7. Sensibilidad y especificidad de los parámetros electrocardiográficos estudiados más importantes. Realización propia a partir de los artículos indicados. Sin datos *: datos no disponibles en los estudios revisados. (*) Valores comparados con el ECG clásico

BIOMARCADOR	Detección post-IAM	Pico	Sensibilidad	Especificidad
Isoformas CK	8-12 h (39)	24-36 h (39)	+ Sin datos *	Baja, CK-MB más específica (1, 39)
cTn	6h (1, 3)	8h (1, 3)	++, 20-50% (39)	++ cTnI (1, 3)
hs- cTn Algoritmo 0h/1h	0h (3)	1h (3)	+++ , 50-90% (39) 99,6% (47)	++ 95,7% (47)
S100A4	8 h (58)	Sin datos *	76,5% (58)	87,5% (58)
BNP, NT-proBNP	Sin datos *	Sin datos *	BNP>NT-proBNP (39-40)	NT-proBNP>BNP (39-40)

Tabla 8. Dinámica de detección, sensibilidad, y especificidad de los biomarcadores estudiados más importantes. Realización propia a partir de los artículos indicados. Sin datos *: datos no disponibles en los estudios revisados.

6. CONCLUSIONES

El diagnóstico precoz de la isquemia miocárdica en el contexto del síndrome coronario agudo debe ser considerado un objetivo en los servicios de emergencia hospitalaria y prehospitalaria, por lo que no deben ignorarse los resultados de los múltiples estudios que hablan de mejoras reales y factibles en la capacidad de detección de los sistemas diagnósticos de isquemia miocárdica.

Los nuevos sistemas de alta sensibilidad para la detección de las troponinas cardíacas, con una sensibilidad del 50-99,6% (que supone una mejora con respecto al ECG clásico del 20-30%) y una especificidad del 95,7%, son ya una realidad implantada en la mayor parte de Europa, sin embargo otros parámetros tan eficaces o más para el diagnóstico precoz del paciente con sospecha de síndrome coronario agudo, como el nuevo biomarcador eléctrico cardíaco, que se acerca al ECG clásico permitiendo una utilización ambulatoria más sencilla, o los sistemas de detección de QRS de alta frecuencia, que consigue un aumento de la sensibilidad del ECG clásico de alrededor de un 30%, están aún muy lejos incluso de ser ampliamente conocidos por la comunidad médica. La expansión del área torácica estudiada mediante la colocación de más electrodos en la superficie corporal es un sistema ampliamente investigado que ha demostrado ofrecer muy buenos resultados. La implantación en los servicios de urgencias de cualquiera de los nuevos parámetros electrocardiográficos o de los nuevos biomarcadores séricos como parte de un protocolo establecido, podría aumentar la capacidad diagnóstica del electrocardiograma clásico de 12 derivaciones y la medición de los biomarcadores conocidos, disminuyendo así tanto la morbi-mortalidad asociada a los episodios de isquemia cardíaca como los costes sanitarios asociados a los mismos.

Es una necesidad que la comunidad médica se haga eco de los nuevos avances en el diagnóstico del síndrome coronario agudo y que se invierta, tanto docente como económicamente, en su estudio e implantación.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo j, editores. Harrison principios de medicina interna. Vol 2. 18a ed. México: McGraw hill; 2012.
2. Ciril Rozman Borstnar, Francesc Cardellach López. Farreras-Rozman: Medicina Interna. Vol 1. 17a ed. España: Elsevier; 2012.
3. Marco Roffi, Carlo Patrono, Jean-Philippe Collet, Christian Mueller, Marco Valgimigli, Felicita Andreotti, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2015. Disponible en: <http://eurheartj.oxfordjournals.org>.
4. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33:2551–2567.
5. Rubini Gimenez M, Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T, Wildi K, Haaf P, et al. Sex-specific chest pain characteristics in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med* 2014;174:241 – 249.
6. Deshpande A, Birnbaum Y. ST-segment elevation: Distinguishing ST elevation myocardial infarction from ST elevation secondary to nonischemic etiologies. *World journal of cardiology*. 2014;6(10):1067-79.
7. Jim MH, Chan AO, Tsui PT, Lau ST, Siu CW, Chow WH, et al. A new ECG criterion to identify takotsubo cardiomyopathy from anterior myocardial infarction: role of inferior leads. *Heart and vessels*. 2009;24(2):124-30.
8. Tamura A, Watanabe T, Ishihara M, Ando S, Naono S, Zaizen H, et al. A new electrocardiographic criterion to differentiate between Takotsubo cardiomyopathy and anterior wall ST- segment elevation acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 2011;108(5):630-3.
9. Schreck DM, Fishberg RD. Diagnostic accuracy of a new cardiac electrical biomarker for detection of electrocardiogram changes suggestive of acute myocardial ischemic injury. *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc.* 2014;19(2):129-44.
10. Das MK, Saha C, El Masry H et al. Fragmented QRS on a 12-lead ECG: a predictor of mortality and cardiac events in patients with coronary artery disease. *Heart Rhythm*, 2007; 4: 1385–1392.
11. Pietrasik G, Zareba W. QRS fragmentation: diagnostic and prognostic significance. *Cardiology Journal*. 2012;19(2):114-21.
12. Amit G, Granot Y, Abboud S. Quantifying QRS changes during myocardial ischemia: Insights from high frequency electrocardiography. *Journal of Electrocardiology*. 2014;47(4):505-11.
13. Rosenmann D, Mogilevski Y, Amit G, Davrath LR, Tzivoni D. High-frequency QRS analysis improves the specificity of exercise ECG testing in women referred for angiography. *Journal of Electrocardiology*. 2013;46(1):19-26.
14. Gomis P, Caminal P. Evaluation of very low amplitude intra-QRS potentials during the initial minutes of acute transmural myocardial ischemia. *Journal of Electrocardiology*. 2014;47(4):512
15. Conti A, Alesi A, Casula C, et al. High-frequency QRS analysis compared to conventional ST-segment analysis in patients with chest pain and normal ECG referred for exercise tolerance test. *Cardiology Journal [serial online]*. n.d.;22(2):141-149

16. Rahman MA, Gedevarishvili A, Birnbaum Y, Sarmiento L, Sattam W, Kulecz WB, et al. Highfrequency QRS electrocardiogram predicts perfusion defects during myocardial perfusion imaging. *Journal of Electrocardiology*. 2006;39(1):73-81
17. Amit G, Toren Y, Davrath LR, Toledo E, Abboud S. The costeffectiveness of stress testing using high-frequency QRS analysis. *Int J Med Eng Inform* 2013;5(1):68–80.
18. Kornreich F, Montague T, Rautaharju P. Body surface potential mapping of ST segment changes in acute myocardial infarction. Implications for ECG enrollment criteria for thrombolytic therapy. *Circulation*. 1993;87(3):773-82.
19. Oraili S, Maleki M, Tavakolian AA, Eftekhazadeh M, Kamangar F, Mirhaji P. Prevalence and outcome of ST-segment elevation in posterior electrocardiographic leads during acute myocardial infarction. *J Electrocardiol*. 1999;32(3):275-8.
20. Rasoul S, Roolvink V, Ottervanger JP, van 't Hof A. Myocardial infarction without ECG abnormalities: consider occlusion of the circumflex coronary artery. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*. 2012;156(13):A4158.
21. Wung SF, Lux RL, Drew BJ. Thoracic location of the lead with maximal ST-segment deviation during posterior and right ventricular ischemia: comparison of 18-lead ECG with 192 estimated body surface leads. *J Electrocardiol*. 2000;33 Suppl:167-74.
22. Wung SF, Drew B. Comparison of 18-lead ECG and selected body surface potential mapping leads in determining maximally deviated ST lead and efficacy in detecting acute myocardial ischemia during coronary occlusion. *J Electrocardiol*. 1999;32 Suppl:30-7.
23. Kinch JW, Ryan TJ. Right ventricular infarction. *The New England journal of medicine*. 1994;330(17):1211-7.
24. Nair R, Glancy DL. ECG discrimination between right and left circumflex coronary arterial occlusion in patients with acute inferior myocardial infarction: value of old criteria and use of lead aVR. *Chest*. 2002;122(1):134-9.
25. Horacek BM, Warren JW, Penney CJ, MacLeod RS, Title LM, Gardner MJ, et al. Optimal electrocardiographic leads for detecting acute myocardial ischemia. *J Electrocardiol*. 2001;34 Suppl:97- 111.
26. Kania M, Zaczek R, Zavala-Fernandez H, Janusek D, Kobylecka M, Królicki L, et al. ST-segment changes in high-resolution body surface potential maps measured during exercise to assess myocardial ischemia: a pilot study. *Archives of Medical Science*. 2014;6:1086-90.
27. Janusek D, Kania M, Zaczek R, Kobylecka M, Chojnowski M, Królicki L, et al. Evaluation of T-wave alternans in high-resolution ECG maps recorded during the stress test in patients after myocardial infarction. *Archives of Medical Science*. 2014.
28. Kew HP, Jeong DU. Variable threshold method for ECG R-peak detection. *Journal of medical systems*. 2011;35(5):1085-94.
29. Mischke K, Zarse M, Perkuhn M, Knackstedt C, Markus K, Koos R, et al. Telephonic transmission of 12-lead electrocardiograms during acute myocardial infarction. *Journal of telemedicine and telecare*. 2005;11(4):185-90.
30. Samaras T, Karavasiliadou S, Kouidi E, Sahalos JN, Deligiannis A. Transtelephonic electrocardiographic transmission in the preparticipation screening of athletes. *International journal of telemedicine and applications*. 2008:217909.

31. Park S-B, Noh Y-S, Park S-J, Yoon H-R. An improved algorithm for respiration signal extraction from electrocardiogram measured by conductive textile electrodes using instantaneous frequency estimation. *Medical & Biological Engineering & Computing*. 2008;46(2):147-58.
32. Amit G, Granot Y, Abboud S. Quantifying QRS changes during myocardial ischemia: Insights from high frequency electrocardiography. *Journal of Electrocardiology*. 2014;47(4):505-11.
33. Lee J, Heo J, Lee W, Lim Y, Kim Y, Park K. Flexible Capacitive Electrodes for Minimizing Motion Artifacts in Ambulatory Electrocardiograms. *Sensors*. 2014;14(8):14732-43.
34. Ulbrich M, Muhlsteff J, Sipila A, Kamppi M, Koskela A, Myry M, et al. The IMPACT shirt: textile integrated and portable impedance cardiography. *Physiological measurement*. 2014;35(6):1181-96.
35. Weder M, Hegemann D, Amberg M, Hess M, Boesel LF, Abacherli R, et al. Embroidered electrode with silver/titanium coating for long-term ECG monitoring. *Sensors*. 2015;15(1):1750-9.
36. Xie L, Yang G, Mantysalo M, Jonsson F, Zheng LR. A system-on-chip and paper-based inkjet printed electrodes for a hybrid wearable bio-sensing system. *Conference proceedings : Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Annual Conference*. 2012;2012:5026-9.
37. Yang G, Xie L, Mantysalo M, Chen J, Tenhunen H, Zheng LR. Bio-patch design and implementation based on a low-power system-on-chip and paper-based inkjet printing technology. *IEEE transactions on information technology in biomedicine : a publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. 2012;16(6):1043-50.
38. Yang G, Chen J, Xie L, Mao J, Tenhunen H, Zheng LR. A hybrid low power biopatch for body surface potential measurement. *IEEE journal of biomedical and health informatics*. 2013;17(3):591-9.
39. Antoine Kossaify, Annie Garcia, Sami Succar, Antoine Ibrahim, Nicolas Moussallem, Mikhael Kossaify and Gilles Grollier. Perspectives on the Value of Biomarkers in Acute Cardiac Care and Implications for Strategic Management. *Biomarker Insights* 2013;8 115–126
40. Sociedad Brasileña de Cardiología. Expert Group on Biomarkers. Departamento de Cardiología Clínica (DCC); Departamento de Insuficiência Cardíaca (DEIC). Biomarkers in Cardiology – Part 1 – In Heart Failure and Specific Cardiomyopathies. *Arq Bras Cardiol*. 2014; 103(6):451-459
41. Collinson PO, Gaze DC, Morris F, Morris B, Price A, Goodacre S. Comparison of biomarker strategies for rapid rule out of myocardial infarction in the emergency department using ACC/ESC diagnostic criteria. *Ann Clin Biochem*. 2006 Jul;43(Pt 4):273-80.
42. Dohi T, Maehara A, Brener SJ, Génereux P, Gershlick AH, Mehran R, Gibson CM, Mintz GS, Stone GW. Utility of peak creatine kinase-MB measurements in predicting myocardial infarct size, left ventricular dysfunction, and outcome after first anterior wall acute myocardial infarction (from the INFUSE-AMI trial). *Am J Cardiol*. 2015 Mar 1;115(5):563-70. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.12.008. Epub 2014 Dec 18.
43. Fox KAA, Eagle KA, Gore JM, et al. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009-GRACE. *Heart* 2010;96:1095-1101
44. GRACE ACS Risk and Mortality Calculator. Disponible en: <http://www.mdcalc.com/grace-acs-risk-and-mortality-calculator/>

45. Grupo de Trabajo de la ESC para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica (2008). Desarrollada en colaboración con la Heart Failure Association (HFA) de la ESC y aprobada por la European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). “Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica (2008)”. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61(12):1329.e1-1329.e70
46. GRACE 2.0. ACS Risk and Mortality Calculator. Disponible en: <http://gracescore.org/WebSite/WebVersion.aspx>
47. Tobias Reichlin MD, Raphael Twerenbold MD, Karin Wildi MD, Maria Rubini Gimenez MD, Nathalie Bergsma MD, Philip Haaf MD, et al. Prospective validation of a 1-hour algorithm to rule-out and rule-in acute myocardial infarction using a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *CMAJ*, May 19, 2015, 187(8)
48. Reichlin T, Schindler C, Drexler B, et al. One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. *Arch Intern Med* 2012;172:1211-8.
49. Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, et al. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 2011;124:136-45.
50. Carlton EW, Cullen L, Than M, et al. A novel diagnostic protocol to identify patients suitable for discharge after a single high-sensitivity troponin. *Heart* 2015;101: 1041–1046.
51. Tousoulis D, Kampoli AM, Papageorgiou N, Androulakis E, Antoniadis C, Toutouzas K, Stefanadis C. Pathophysiology of atherosclerosis: the role of inflammation. *Curr Pharm Des.* 2011 Dec; 17(37):4089-110.
52. Kathiresan S, Srivastava D. Genetics of human cardiovascular disease. *Cell.* 2012 Mar 16; 148(6):1242-57.
53. Fichtlscherer S, Zeiher AM, Dimmeler S. Circulating microRNAs: biomarkers or mediators of cardiovascular diseases? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011 Nov;31(11):2383-90.
54. Qin X, Wang X, Wang Y, Tang Z, Cui Q, Xi J, Li YS, Chien S, Wang N. MicroRNA-19a mediates the suppressive effect of laminar flow on cyclin D1 expression in human umbilical vein endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 Feb 16; 107(7):3240-4.
55. Zhou P, Liu F, Luo Q, Sun Y, Ding F, Chen B. Effect of Baitouweng Decoction on intestinal miR-19a expression in mice with ulcerative colitis. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2012 Nov; 32(11):1597-9.
56. Jianfeng Zhong, Yuan He, Wenjiang Chen, Xiaorong Shui, Can Chen, and Wei Lei. Circulating microRNA-19a as a Potential Novel Biomarker for Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Int J Mol Sci.* 2014 Nov; 15(11): 20355–20364.
57. Ai J, Zhang R, Li Y, Pu J, Lu Y, Jiao J, et al. Circulating microRNA-1 as a potential novel biomarker for acute myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010 Jan 1; 391(1): 73-7.
58. Gong XJ, Song XY, Wei H, Wang J, Niu M. Serum S100A4 levels as a novel biomarker for detection of acute myocardial infarction. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015 Jun;19(12):2221-5.
59. Imbalzano E, Mandraffino G, Casciaro M, Quartuccio S, Saitta A, Gangemi S. Pathophysiological mechanism and therapeutic role of S100 proteins in cardiac failure: a systematic review. *Heart Fail Rev.* 2016 Jan 30.

60. Schneider M, Kostin S, Strøm Cc, Aplin M, Lyngbaek S, Theilade J, et al. S100A4 is upregulated in injured myocardium and promotes growth and survival of cardiac myocytes. *Cardiovasc Res* 2007; 75: 40-50.