



Revisión

Biomarcadores de detección y predicción de síndrome coronario agudo

Amparo Galán*, Antonio Curós y Vicente Valle

Servicios de Bioquímica y Cardiología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de diciembre de 2008

Aceptado el 5 de enero de 2009

On-line el 21 de mayo de 2009

Palabras clave:

Síndrome coronario agudo

Troponina

Fracción MB de la creatinasa

Proteína C reactiva de alta sensibilidad

Mieloperoxidasa

Factor de crecimiento placentario

Ligando soluble CD40

RESUMEN

El diagnóstico en urgencias del paciente con síntomas indicativos de síndrome coronario agudo (SCA) a menudo es complicado. La troponina o, en su defecto, la fracción MB de la creatinasa masa, son los marcadores bioquímicos de elección para el diagnóstico y la estratificación pronóstica del SCA; las guías de práctica clínica de las distintas sociedades científicas recomiendan de forma contundente su utilización. Se han descrito otros biomarcadores como la mioglobina, la proteína C reactiva de alta sensibilidad o los péptidos natriuréticos, pero con un menor grado de evidencia aunque su utilidad se reconoce en las guías de práctica clínica. En la enfermedad coronaria se precisan nuevos marcadores que permitan anticiparse con fiabilidad suficiente a la presentación clínica de la entidad. Hay marcadores tales como citocinas, moléculas de adherencia, reactantes de fase aguda, marcadores de rotura y desestabilización de la placa de ateroma, marcadores de isquemia y de estrés miocárdico que pueden proporcionar una rápida evaluación del riesgo global del paciente y ayudar a identificar futuros episodios. Posiblemente, su uso clínico disminuiría las consultas en la puerta de urgencias y ayudaría a la prevención de futuros efectos adversos. El objetivo de esta revisión es conocer la potencial utilidad clínica de nuevos biomarcadores de estratificación de riesgo en pacientes con SCA, así como profundizar en el conocimiento de la fisiopatología de este síndrome.

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Biomarkers for detection and prediction in acute coronary syndrome

ABSTRACT

Diagnosis of patients with suggestive symptoms of acute coronary syndrome (ACS), in an emergency department, is problematic. Troponine or CKMB are the gold standard biochemical markers to diagnose the ACS, and the clinical practice guidelines of the various scientific societies recommend their use with the best available evidence. Other biomarkers such as myoglobin, hs-PCR and natriuretic peptides, support the diagnosis of ACS although its recognition in clinical practice guidelines has a lower level of evidence. New biomarkers with sufficient reliability would be necessary to anticipate the clinical presentation of the entity. There are biomarkers such as inflammatory cytokines, cellular adhesion molecules, acute-phase reactants, plaque destabilization and rupture biomarkers, markers of myocardial ischemia and stretch, that may provide earlier assessment of the overall risk of the patient and help identify future events. Possibly, its clinical use would decrease the number of consultations in the emergency department and help prevent future adverse effects. The objective of this review is to study the potential clinical utility of new biomarkers of risk stratification in patients with ACS, as well as deepen the knowledge of the pathophysiology of this syndrome.

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Acute coronary syndrome

Troponine

MB Creatin-kinase

Myoglobin

High sensitivity PCR

Natriuretic peptides

Myeloperoxidase

Placental growth factor

Soluble CD40

El síndrome coronario agudo (SCA) es un conjunto de síntomas clínicos ocasionados por isquemia aguda de miocardio¹. Los avances en el conocimiento de la fisiopatología de la aterosclerosis y del desarrollo del SCA han ido evolucionando en los últimos años. Tradicionalmente, los marcadores enzimáticos de necrosis miocárdica (creatinasa [CK], actividad de la isoenzima MB de la CK o fracción MB de la CK [CKMB], aspartato aminotransferasa y lactatodeshidrogenasa [LDH]) han sido el método bioquímico de

elección utilizado por la Organización Mundial de la Salud para el diagnóstico del SCA². Desde el año 2000, la ESC (European Society of Cardiology) y el ACC (American College of Cardiology)³, así como otras sociedades científicas^{4,5}, otorgan especial relevancia a las alteraciones de los marcadores bioquímicos de necrosis miocárdica, troponina y CKMB-masa para realizar el diagnóstico de infarto agudo de miocardio (IAM). En la reciente guía de práctica clínica de la NACB (National Academy of Clinical Biochemistry)⁶ se ha establecido una recomendación de clase I con grado de evidencia A sobre el valor diagnóstico de la troponina como marcador de elección para el diagnóstico bioquímico del IAM; en su defecto, la CKMB-masa es una

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: agalan.germantrias@gencat.cat (A. Galán).

alternativa aceptable. Estos marcadores detectan o excluyen un daño miocárdico, pero valores de troponina dentro de los límites de la normalidad no son sinónimo de bajo riesgo coronario. Numerosos estudios clínicos⁷⁻¹¹ demuestran la participación del proceso inflamatorio en la patogénesis de la aterosclerosis, tanto en las fases iniciales como en la progresión y en las complicaciones de la placa de ateroma. Factores de transcripción nuclear, macrófagos y linfocitos participan y modulan los mecanismos inflamatorios asociados a la vulnerabilidad (formación, inestabilidad y rotura) de la placa de ateroma, que culmina en la erosión o rotura de ésta, hasta ocasionar a menudo un SCA. Recientes investigaciones¹²⁻¹⁵ han indicado que la presencia en sangre de marcadores de necrosis tales como citocinas, moléculas de adherencia, reactantes de fase aguda, marcadores de rotura y desestabilización de la placa de ateroma, marcadores de isquemia y de estrés miocárdico pueden proporcionar una rápida evaluación del riesgo global del paciente y ayudar a identificar futuros episodios. Posiblemente, el uso clínico de marcadores que identifiquen el riesgo coronario no sólo disminuiría las consultas en la puerta de urgencias, sino que ayudaría a la prevención de futuros episodios adversos.

El objetivo de esta revisión es conocer la potencial utilidad clínica de nuevos biomarcadores de estratificación de riesgo en pacientes con SCA, así como profundizar en el conocimiento de la fisiopatología de este síndrome.

Fisiopatogénesis del síndrome coronario agudo

El SCA es un síndrome de etiología heterogénea, aunque su causa más frecuente es la enfermedad arterial coronaria con erosión o rotura de la placa aterosclerótica, que libera enzimas proteolíticas capaces de activar las plaquetas circulantes y las proteínas de la coagulación, culminando en la formación de un trombo intracoronario¹⁶⁻¹⁸. Las enfermedades cardiovasculares de naturaleza aterotrombótica presentan una alta probabilidad de provocar un SCA o un accidente cardiovascular. La aterosclerosis es un trastorno inflamatorio crónico difuso y multisistémico que afecta al sistema vascular, al metabolismo y al sistema inmunitario y ocasiona manifestaciones locales y sistémicas.

De forma muy simple, el mecanismo de la aterogénesis incluiría:

- Acumulación de lipoproteínas y formación de la estría grasa en la pared arterial.
- Proceso inflamatorio: digestión de la grasa acumulada por macrófagos y otras células del sistema inmunitario.
- Crecimiento de la placa de ateroma: engrosamiento y formación de una cápsula fibrosa alrededor de la placa.
- Proteólisis: los macrófagos intentan digerir la placa de ateroma y la cápsula fibrosa, liberando enzimas proteolíticas que degradan proteínas.
- Trombosis: la cápsula y la placa se rompen. Las plaquetas y los factores de la coagulación se activan y se forman trombos que pueden obstruir el flujo sanguíneo.

Parece ser que el grosor de la placa de ateroma no es tan importante como el proceso inflamatorio en sí, que se produce en el interior de la arteria. La inflamación participa en la formación de la placa vulnerable (desgarro de la pared del vaso y formación de un coágulo capaz de producir un trombo). Por tanto, la inflamación desempeña un papel central en el inicio y en la progresión de la aterosclerosis, así como en las complicaciones trombóticas de la enfermedad, tal como se ha establecido en numerosos estudios clínicos y experimentales. No obstante, en todas las etapas de la aterosclerosis está implicada la acción de

Tabla 1

Biomarcadores implicados en la patogénesis del síndrome coronario agudo

I. Marcadores involucrados en el proceso de la inflamación vascular
I.1. Citocinas proinflamatorias: interleucina 6, interleucina 8, TNF- α
I.2. Marcadores de desestabilización de la placa de ateroma:
MMP-9
MPO
ICAM
MACV
I.3. Marcadores de rotura de la placa:
Ligando CD no soluble (CD40L)
PIGF
PAPP-A
IAP-1
I.4. Reactantes de fase aguda: PCR
II. Marcadores de isquemia
IMA
FFA
Colina
III. Marcadores de necrosis: TnT, TnI, CKMB
IV. Marcadores de disfunción miocárdica: BNP y NTproBNP

BNP: péptido natriurético cerebral; CKMB: fracción MB de la creatinina; FFA: *free fatty acids* 'ácidos grasos libres'; IAP-1: inhibidor del activador del plasminógeno de tipo 1; ICAM: *intercellular adhesion molecules* 'moléculas de adherencia intercelular'; IMA: albúmina modificada por la isquemia; MACV: molécula de adherencia a las células vasculares; MMP-9: metaloperoxidasa; MPO: mieloperoxidasa; NTproBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal; PAPP-A: proteína A plasmática asociada al embarazo; PCR: proteína C reactiva; PIGF: *placental growth factor* 'factor de crecimiento placentario'; TNF- α : *tumor necrosis factor alpha* 'factor de necrosis tumoral alfa'; Tn: troponina.

biomoléculas (tabla 1), cuya medición puede poner de manifiesto la identificación y la monitorización de las diferentes etapas de la enfermedad; la inflamación, la desestabilización de la placa, su rotura, la isquemia y la necrosis miocárdica, entre otras, y su disfunción permitirían identificar la contribución de cada uno de estos procesos en el SCA.

En la enfermedad coronaria se precisan nuevos marcadores que permitan anticiparse a su presentación clínica, y a la vez sirvan para identificar la población de riesgo y para estimar el riesgo global y el posible tratamiento poblacional. Se ha demostrado¹⁹ que la mitad de pacientes con episodios coronarios carecen de dislipidemia. Esto indica que deberían incluirse otros marcadores diferentes a las LDL (*low-density lipoprotein* 'lipoproteínas de baja densidad') para estudiar la enfermedad aterosclerótica. La utilidad de estos biomarcadores es identificar la población de riesgo y evaluar la placa vulnerable. No obstante, para que un biomarcador sea aplicable a la práctica clínica debería tener una reconocida fiabilidad analítica (sensibilidad, especificidad y reproducibilidad), tener establecidos valores de normalidad o puntos de corte, así como una demostrada sensibilidad y especificidad clínica.

Biomarcadores de detección y estratificación de riesgo en el síndrome coronario agudo

Evaluación del diagnóstico bioquímico de detección del infarto agudo de miocardio

Se ha documentado bien en las recientes guías de práctica clínica de la NACB⁶, así como en las de la ESC y el ACC, que en 2007 redefinieron los criterios del IAM⁵:

- En presencia de pruebas clínicas (síntomas o alteraciones en el electrocardiograma [ECG]), concentraciones de troponina sérica superiores al percentil 99 del intervalo de referencia del método (con óptima precisión analítica, coeficiente de

variación inferior al 10%) es indicativo de necrosis de miocardio. Si no se dispone de troponina, la medición de CKMB-masa es otra aceptable alternativa. La extracción de sangre debe llevarse a cabo al ingreso del paciente y entre las 6 y las 9 h (recomendación con grado de evidencia clase I).

- Para pacientes que acuden a urgencias dentro de las primeras 6 h de los síntomas puede utilizarse un marcador precoz; la mioglobina es el más estudiado con tal fin (recomendación con grado de evidencia clase II, B).
- La valoración de CK total, actividad de CKMB o de LDH no debe ser utilizada para tal fin.

En la evaluación de la estratificación precoz de riesgo en pacientes con síntomas clínicos de SCA:

- La troponina es el marcador de elección evidenciado claramente (recomendación con grado de evidencia clase I, A) para valorar el riesgo de eventos.
- Además, estas guías de práctica clínica⁶ recomiendan (recomendación con grado de evidencia clase II, A) analizar la proteína C reactiva (PCR) de alta sensibilidad (hs-PCR) junto con la troponina, así como los péptidos natriuréticos (péptidos natriuréticos cerebrales [BNP] o propéptidos natriuréticos cerebrales N-terminal [NTproBNP]), con un grado de evidencia menos certero (recomendación con grado de evidencia clase II, A).

PCR: la hs-PCR es el marcador de inflamación mejor conocido y más estudiado en el campo de las enfermedades cardiovasculares. Su potencial utilidad clínica se debe a su valor predictivo de enfermedad coronaria en la población aparentemente sana²⁰⁻²³. Incluso proporciona valores pronósticos semejantes a factores clásicos de riesgo cardiovascular, como el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad o el síndrome metabólico, entre otros^{24,25}. Esto indica que la hs-PCR es una determinación adicional para estimar el riesgo de enfermedad coronaria. En pacientes con enfermedad coronaria estable y en el SCA, la hs-PCR predice la recurrencia de episodios independientemente de las troponinas cardíacas²⁶⁻³⁰. Según las guías de práctica clínica de la American Heart Association³¹, la principal utilidad de la hs-PCR es como ayuda al estudio de estratificación de riesgo cardiovascular en la población sana con un riesgo moderado (del 10 al 20% en 10 años) (recomendación con grado de evidencia clase IIa, B). No hay un evidente consenso sobre el uso de este marcador con objetivos terapéuticos para monitorizar la respuesta al tratamiento con estatinas (recomendación con grado de evidencia clase III, C), y tampoco se recomienda su utilidad de forma indiscriminada para la valoración del riesgo cardiovascular (recomendación con grado de evidencia clase III, C). Sería de interés comprobar si la disminución de los valores de PCR reduce el riesgo de la enfermedad coronaria.

Péptidos natriuréticos: los BNP y los NTproBNP son marcadores útiles para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca³²⁻³⁴ y para su estratificación de riesgo³⁵⁻³⁸. Recientemente se ha comprobado su utilidad en la estratificación de riesgo de pacientes con SCA con o sin elevación del segmento ST³⁹. La valoración de BNP o de NTproBNP también se ha recomendado por la NACB (recomendación con grado de evidencia clase II, A) para valorar la estratificación precoz del riesgo⁶.

- La medida de *marcadores de isquemia* (albúmina modificada por la isquemia, ácidos grasos libres, colina), junto con la troponina y el ECG ayudan a la exclusión del SCA en pacientes con baja probabilidad clínica de este síndrome (recomendación con grado de evidencia clase II, B)⁶. La albúmina modificada por

la isquemia tiene muy baja especificidad diagnóstica⁴⁰, pero su empleo para el diagnóstico del SCA, junto con la troponina cardíaca y el ECG mejora la sensibilidad diagnóstica de estas pruebas hasta un 95%⁴¹.

- **Multimarcadores:** hay una recomendación de la NACB (recomendación con grado de evidencia clase II, B)⁶ respecto al uso de multimarcadores. La valoración conjunta de troponina, que indica el estado de necrosis, junto con hs-PCR, que proporciona información sobre el proceso inflamatorio y sobre la inestabilidad de la placa, y BNP o NTproBNP, que orientan sobre la activación neurohumoral, ayuda a completar la información sobre los diferentes mecanismos fisiopatológicos del proceso, así como la estratificación de riesgo del paciente con SCA⁴²⁻⁴⁶.
- No obstante, nunca deben tomarse decisiones terapéuticas sobre la base de mediciones aisladas de BNP, NTproBNP o PCR (recomendación con grado de evidencia clase III).

Marcadores bioquímicos en el seguimiento del síndrome coronario agudo

Para valorar la masa infartada y diagnosticar reinfartos deben medirse marcadores bioquímicos seriados. La CKMB es el marcador de elección para valorar el reinfarto (recomendación con grado de evidencia clase II, A); en su defecto, se deben determinar los valores de troponina. Determinaciones seriadas de troponina son aconsejables para hacer el seguimiento del paciente (recomendación con grado de evidencia clase II, C).

Futuros marcadores de estratificación de riesgo del síndrome coronario agudo

Los métodos que valoran troponina, CKMB-masa, mioglobina, hs-PCR y BNP o NTproBNP están estandarizados, su medición se lleva a cabo con unos tiempos de respuesta compatibles con la urgencia médica y hay suficientes pruebas (especialmente para troponina y CKMB-masa) de su alta fiabilidad diagnóstica, por lo que su uso es habitual en la práctica clínica. Sin embargo, muchos de los biomarcadores incluidos en la *tabla 1*, aunque posean un potencial valor en la estratificación del riesgo del SCA, aún no se han implementado de forma habitual en la práctica clínica, ya que, aunque hay multitud de estudios, no hay pruebas clínicas suficientes y los métodos de medición carecen de la estandarización requerida para ser incluidos en las guías de práctica clínica de las principales sociedades científicas. La mieloperoxidasa (MPO), marcador de destabilización de la placa, el PIGF (*placental growth factor* 'factor de crecimiento placentario') y el ligando CD no soluble (sCD40L), como marcadores de rotura de la placa, son los más estudiados.

MPO: la MPO es una hemoproteína tetramérica (peso molecular: 140 kD) formada por 2 cadenas pesadas y 2 ligeras. Está localizada en los gránulos azurófilos de los neutrófilos polimorfonucleares y en los macrófagos, formando parte del sistema inmunitario. La activación de los leucocitos produce secreción de MPO, enzima que genera especies reactivas de oxígeno al catalizar la conversión del peróxido de hidrógeno y cloruro a ácido hipocloroso. Durante la inflamación, estas células se activan y liberan la enzima MPO al foco inflamatorio, formándose radicales reactivos que provocan daño oxidativo en los lugares de la inflamación⁴⁷. Posteriormente, la MPO sale al fluido extracelular y a la circulación general.

En las placas ateromatosas de pacientes con angina inestable, IAM y enfermedades cardiovasculares hay presencia de neutrófilos y macrófagos, por lo que hay mayor cantidad de actividad de la

enzima⁴⁷. Dado que la MPO utiliza óxido nítrico como sustrato (sustancia con propiedades ateroprotectoras⁴⁸), es capaz de generar especies reactivas que dañan lípidos y proteínas. La MPO presente en las placas ateroscleróticas contribuye a la peroxidación lipídica y a la conversión de las LDL en una forma más aterogénica, así como a la oxidación de las HDL, que pierden capacidad para ser captadas por el colesterol y eliminadas por la bilis y favorece la producción de células espumosas. La MPO se acumula en las placas de ateroma de pacientes con enfermedades arteriales coronarias y con aterosclerosis y genera productos reactivos a los que se atribuye la inestabilidad y trombogenicidad de ésta, inhibiendo la función del endotelio vascular¹⁵. Además, la MPO activa las proteasas que pueden derivar en la formación de la placa inestable y de trombosis. También consume el óxido nítrico, favoreciendo la reducción endotelial de éste en los vasos ateroscleróticos, así como la vasoconstricción⁴⁹. Todo indica cómo la MPO participa en la progresión aterosclerótica y contribuye a la vulnerabilidad de la placa⁵⁰.

Los métodos de medición de MPO no están estandarizados en su totalidad. Se han comercializado varios enzimo-inmunoanálisis (EIA) y desde 2007 hay inmunoanálisis automatizados en distintos analizadores⁵¹.

La principal utilidad clínica de la MPO estriba en la estratificación de riesgo del paciente con SCA. Hay estudios que evalúan su papel como marcador de riesgo de SCA. Zhang et al⁵² hallaron actividades de MPO en sangre y leucocitos de pacientes con enfermedad arterial coronaria, verificada por angiografía, superiores a los de un grupo control. Los resultados hallados fueron independientes de otros factores estudiados como edad, sexo, hipertensión, concentración de LDL, tabaquismo, así como otros incluidos en el Framingham Global Risk Score. Baldus et al⁵³ valoraron la concentración de MPO en 1.090 pacientes con SCA inmediatamente del episodio y 6 meses después de éste, demostrando que este biomarcador es un predictor independiente de efectos cardíacos adversos. Resultados análogos han obtenido Brennan et al¹⁵ en un grupo de 604 pacientes que acudieron a urgencias. En un reciente trabajo publicado por Apple et al⁵⁴ se observa que en los pacientes con síntomas de SCA que presentan incrementos de troponina y MPO aumentan los episodios adversos en un 43%. Morrow et al⁵⁵ concluyen, en un estudio publicado en 2008 en el que seleccionaron 1.524 pacientes con SCA e hicieron su seguimiento durante 180 días, que la MPO puede ayudar a la troponina y a los BNP a predecir la presencia de efectos adversos mayores a corto plazo. La probabilidad de riesgo es proporcional al incremento de concentración de MPO y el valor es más significativo cuando se mide en las primeras 12 h del inicio de los síntomas⁵⁰.

Aunque la MPO participe en el proceso inflamatorio del SCA, la isquemia aparentemente no induce la activación de neutrófilos. Por tanto, la MPO es más un marcador de desestabilización de la placa que un marcador de estrés y de daño oxidativo. No obstante, aumentos de MPO no son específicos de enfermedad cardíaca, ya que la activación de neutrófilos y de macrófagos tiene lugar en cualquier proceso infeccioso, inflamatorio o de carácter infiltrante. Por esto, el uso de esta proteína como marcador se asocia a una especificidad diagnóstica limitada. Sin embargo, si se valora conjuntamente con la troponina, complementa y mejora notablemente la estratificación de riesgo^{15,53-55}.

PIGF: el PIGF es un componente del factor de crecimiento del endotelio vascular, se ha visto que regula las lesiones ateroscleróticas, tanto en estadios iniciales como avanzados^{56,57}, por lo que parece representar otro candidato importante para ser considerado como biomarcador de la inestabilidad de la placa de ateroma. La inhibición de los efectos del PIGF por bloqueo de su receptor en modelos animales suprime tanto el crecimiento de la placa aterosclerótica como su vulnerabilidad por la inhibición de la

infiltración celular inflamatoria. Estos datos evidencian que el PIGF puede actuar como promotor de la inflamación primaria y de la inestabilidad de la placa de ateroma⁵⁷. El PIGF es una proteína angiogénica de aproximadamente 50 kD formada por 149 aminoácidos y presenta una elevada similitud (40% del total de su secuencia de aminoácidos) con el factor de crecimiento endotelial vascular⁵⁸. El PIGF se descubrió inicialmente en placenta, donde representa la fuente primaria de su síntesis. Se expresa también en corazón, pulmón y tiroides. Además de sus funciones fisiológicas durante el embarazo, tiene otras funciones biológicas no conocidas con exactitud, pero parece tener propiedades proaterogénicas. Participa en los fenómenos iniciales del proceso inflamatorio, que incluye captación de los macrófagos circulantes en la lesión aterosclerótica, estimulación del crecimiento de las células de músculo liso y regulación de citocinas (como el factor de necrosis tumoral alfa) por los macrófagos^{57,59}. Estudios experimentales utilizando ratones deficientes en apolipoproteína E y PIGF han confirmado el efecto proaterogénico del PIGF, demostrando una reducción precoz del desarrollo de la placa aterosclerótica con disminución del contenido de macrófagos⁶⁰. Muchas de las sustancias que ayudan a diagnosticar el proceso inflamatorio que precede a la rotura y a la inestabilidad de la placa de ateroma son inestables en la circulación. El PIGF es una molécula que permanece estable en el torrente sanguíneo y puede ser un potencial biomarcador de la inestabilidad de la placa, de la isquemia miocárdica y del pronóstico de pacientes con SCA.

Hay pocos estudios clínicos que investiguen el potencial papel del PIGF como predictor de efectos adversos en el SCA. Heeschen et al han demostrado que la valoración plasmática del PIGF es un marcador independiente de efectos adversos en pacientes con sospecha de SCA⁶¹. Estudiaron un grupo de 547 pacientes con SCA confirmado angiográficamente: el 40,8% de los pacientes presentó elevaciones de PIGF y el porcentaje de episodios dentro de los 30 días fue del 14,8% en los pacientes con PIGF elevado, frente a un 4,9% en los que no presentaban elevación. Además, en este mismo estudio, al realizar un análisis multivariante se observó que la información pronóstica del PIGF es del mismo orden que la obtenida por otros marcadores como troponina T o el sCD40L⁶¹. Cuando se alarga el período de evolución estudiado se obtienen resultados análogos. En un estudio realizado por Lenderink et al⁶² en 544 pacientes en donde se evaluó el valor predictivo de este biomarcador durante un período de hasta 4 años, se concluyó que el PIGF es un marcador de estratificación de riesgo más que de inflamación.

El PIGF parece ser un potencial biomarcador de la rotura de la placa, isquemia y trombosis. Sería de interés continuar investigando esta molécula y potenciar la fiabilidad de los métodos de medida con objeto de que pueda ser incluida como marcador de estratificación en las guías de práctica clínica de las sociedades científicas.

Ligando soluble CD 40: el ligando CD40 unido a la membrana y el ligando CD40 soluble interactúan con el receptor molecular para el ligando CD40 presente no sólo en los linfocitos B (provocando proliferación, adherencia y diferenciación), sino en los monocitos, macrófagos y células endoteliales de músculo liso, favoreciendo la desestabilización de la placa⁶³. De esta unión deriva la liberación de metaloproteinasas, desestabilizadoras de la placa y se inicia el proceso de activación plaquetario que, a su vez, favorece la producción de más ligando CD40 soluble. Este hecho provoca una retroalimentación de los efectos proinflamatorios y protrombóticos en la vasculatura⁶⁴ que favorecen la trombosis coronaria⁶⁵. La autorregulación del sistema receptor CD40-ligando soluble CD40 hace pensar que desempeña un papel importante en el SCA. De hecho, se han hallado concentraciones elevadas del ligando soluble CD40 en pacientes con IAM, angina inestable y SCA^{66,67}.

En cuanto a su utilidad pronóstica, hay un estudio de Varo et al⁶⁸ donde se demuestra que la valoración de sCD40L, junto con la troponina, mejora la estratificación de riesgo del paciente con IAM. Heeschen et al asocian incrementos de sCD40L con una alta incidencia de episodios en pacientes que han experimentado angina inestable⁶⁵. De este modo, la concentración de sCD40L podría ayudar a identificar a pacientes con riesgo de trombosis, pudiendo ser útil como indicador de la inestabilidad de la placa en el SCA junto con los marcadores de isquemia coronaria. Sin embargo, otros autores discrepan sobre el valor pronóstico de esta molécula. Apple et al no encuentran relación entre la concentración plasmática elevada del ligando y los eventos adversos en pacientes que han tenido un SCA⁵⁴. Por otra parte, también se han encontrado elevaciones del ligando en otros procesos, como enfermedades inflamatorias, procesos autoinmunes, diabetes, ictus, entre otros, siendo por esto un marcador de baja especificidad⁶⁹. Hay EIA comercializados para medir el ligando soluble CD 40⁵¹, aunque aún no está descrito un principio de medida estandarizado ni materiales de referencia certificados para valorar este marcador.

Sería conveniente fabricar métodos de medición estandarizados para conocer e investigar este potencial marcador de riesgo y de pronóstico cardiovascular.

Conclusiones

- En el momento actual, las guías de práctica clínica de las distintas sociedades científicas coinciden en recomendar el uso de troponina, o en su defecto el de CKMB-masa, para el diagnóstico bioquímico de IAM y para la estratificación del riesgo en el SCA, especialmente sin elevación del segmento ST en el ECG. Su valoración detecta o excluye un daño miocárdico, pero una troponina o una CKMB-masa normales no son sinónimo de bajo riesgo coronario. Las determinaciones deben hacerse al ingreso y entre las 6 y las 9 h desde éste.
- En la enfermedad coronaria se precisan nuevos marcadores que permitan anticiparse a la presentación clínica de la entidad. Los futuros biomarcadores mencionados en esta revisión ayudan a una mejor comprensión de la fisiopatología del SCA y su utilización tiene un potencial interés clínico en la estratificación del riesgo del paciente con SCA. Sin embargo, a excepción de troponina, CKMB-masa, BNP o NTproBNP y hs-PCR, estos marcadores actualmente no se utilizan en la práctica clínica ya que, desde el punto de vista analítico, los métodos no están estandarizados en su totalidad y no proporcionan de forma sencilla y fiable la información clínica suficiente para ser sustituidos por los marcadores recomendados en las guías de práctica clínica de las principales sociedades científicas.
- Respecto a la hs-PCR, hay que destacar que, como indicador de inflamación, juega un papel fundamental en el SCA, ya que hay un estrecho vínculo entre el daño arterial, el proceso inflamatorio y la aterosclerosis coronaria. En una persona con cardiopatía los valores de hs-PCR son altos debido a que una de las características de la placa de ateroma es que contiene células inflamatorias. En pacientes con SCA, la hs-PCR es marcador pronóstico independiente y se suma a la predicción de riesgo que aporta la troponina. Específicamente, la hs-PCR aporta un valor pronóstico adicional en pacientes con troponinas cardíacas negativas y brinda información adicional a la obtenida a partir de los datos clínicos y el ECG.
- En pacientes que acuden a urgencias con sospecha de SCA, la valoración conjunta de troponina y hs-PCR ayuda al diagnóstico y mejora la estratificación de riesgo.
- En pacientes que acuden a urgencias con disnea aguda, la cuantificación del BNP o del NTproBNP puede ayudar a excluir una insuficiencia cardíaca. La combinación de troponina, hs-PCR y BNP o NTproBNP mejora aún más el riesgo de estratificación de riesgo del paciente con SCA.
- La MPO complementa el valor pronóstico de aquéllas. Además de las troponinas cardíacas, el ligando soluble CD40 puede ser útil para la valoración del tratamiento del síndrome coronario.
- Deberían realizarse más estudios clínicos para apoyar las bases de PIGF, ya que parece ser un potencial marcador de riesgo del SCA.

Bibliografía

1. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction—summary article: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1366-74.
2. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature. *Circulation*. 1979;59:607-9.
3. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Consensus document. Myocardial infarction redefined. A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J*. 2000;21:1502-13.
4. Galán A, Guillén E, Marín JL, Noguera, Padrós A, Rivas G. Recomendaciones para el uso de marcadores bioquímicos de lesión miocárdica. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular Comité Científico Comisión Magnitudes Biológicas relacionadas con la Urgencia Médica. *Química Clínica*. 2003;22:29-32.
5. Thygesen K, Alpert JS, White HD, White on behalf of the Joint ESC/ACF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *European Heart J*. 2007;28:2525-38.
6. National Academy of Clinical Biochemistry. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory medicine practice guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Clin Chem*. 2007;53:552-74.
7. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420:868-74.
8. Buffon A, Biasucci L, Liuzzo G, D'Onofrio G, Crea F, Maseri A. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med*. 2002;347:5-12.
9. Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE, Siscovick DS, Mouton CP, Rifai N, et al. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: Prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. *J Am Med Assoc*. 2002;288:980-7.
10. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: Prospective study and updated meta-analyses. *Brit Med J*. 2000;321:199-204.
11. Udani SM, Dieter RS. Inflammation in renal atherosclerotic disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008;6:873-81.
12. Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:375-425.
13. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med*. 1994;331:417-24.
14. Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G, Altamura S, Caligiuri G, Monaco C, et al. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation*. 1996;94:874-7.
15. Brennan ML, Penn MS, Van Lente F, Nambi V, Shishehbor MH, Aviles RJ, et al. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N Engl J Med*. 2003;349:1595-604.
16. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med*. 1992;326:310-8.
17. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med*. 1992;326:242-50.
18. Lee RT, Libby P. The unstable atheroma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:1859-67.
19. Ridker PM, Brown NJ, Vaughan DE, Harinson DG, Mehta JL. Established and emerging plasma biomarkers in the prediction of first atherothrombotic events. *Circulation*. 2004;109(Suppl):IV6-IV19.
20. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997;336:973-9.
21. Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H, Doring A, et al. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: Results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation*. 1999;99:237-42.

22. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2002;347:1557–65.
23. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation.* 1998;98:731–3.
24. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000;342:836–43.
25. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, Coresh J, Folsom AR, Heiss G, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation.* 2004;109:837–42.
26. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: A TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in Myocardial Infarction.* *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:1460–5.
27. Heeschen C, Hamm CW, Bruegger J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: A comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 Antiplatelet Therapy in Unstable Angina Refractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:1535–42.
28. Mueller C, Buettner HJ, Hodgson JM, Marsch S, Perruchoud AP, Roskamm H, et al. Inflammation and long-term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients. *Circulation.* 2002;105:1412–5.
29. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) investigators. *Circulation.* 1998;98:839–44.
30. Zebrack JS, Anderson JL, Maycock CA, Horne BD, Bair TL, Muhlestein JB. Usefulness of high-sensitivity C-reactive protein in predicting long-term risk of death or acute myocardial infarction in patients with unstable or stable angina pectoris or acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2002;89:145–9.
31. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon III RO, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation.* 2003;107:499–511.
32. Clerico A, Lervasi G, Del Chicca MG, Emdin M, Maffei S, Nannipieri M, et al. Circulating levels of cardiac natriuretic peptides (ANP and BNP) measured by highly sensitive and specific immunoradiometric assays in patients with different degrees of heart failure. *J Endocrinol Invest.* 1998;21:170–9.
33. Januzzi JL, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, et al. The N-terminal pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol.* 2005;95:948–54.
34. Galán A, Muñoz M, Buño A, Díaz R, Guevara P, Guillén E, et al. Recomendaciones para la utilización de los péptidos natriuréticos en el diagnóstico y seguimiento de la insuficiencia cardíaca. *Quím Clín.* 2007;26:29–36.
35. Clerico A, Emdin N. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: A review. *Clin Chem.* 2004;50:30–50.
36. Silver MA, Maisel A, Yancy CW, McCullough PA, Burnett JC, Francis GS, et al. BNP consensus panel: A clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring and therapeutic roles of natriuretic peptides y cardiovascular diseases. *CHF.* 2004;105(Suppl 3):1–30.
37. Pfister R, Schneider CA. Natriuretic peptides BNP and NT-proBNP: Established laboratory markers in clinical practice or just perspectives?. *Clin Chim Acta.* 2004;349:25–38.
38. Apple FS, Panteghini M, Ravkilde J, Mair J, Wu AH, Tate J, et al. Quality specifications for B-type natriuretic peptide assays. *Clin Chem.* 2005;51:486–93.
39. Chapelle JP. Multiparametric evaluation of cardiac risk in acute coronary syndromes: Value of biological blood markers. *Bull Mem Acad R Med Belg.* 2007;162:207–16.
40. Keating L, Bengler JR, Beetham R, Bateman S, Veysey S, Kendall J, et al. The PRIMA study: Presentation ischaemia-modified albumin in the emergency department. *Emerg Med J.* 2006;23:764–8.
41. Sinha MK, Roy D, Gaze DC, Collinson PO, Kask JC. Role of "Ischemia modified albumin," a new biochemical marker of myocardial ischemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *Emerg Med J.* 2004;21:29–34.
42. Sabatine M, Morrow D, De Lemos JA, Gibson M, Murphy S, Rifai N, et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: Simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation.* 2002;105:1760–3.
43. James SK, Armstrong P, Barnathan E, Califf R, Lindahl B, Siegbahn A, et al. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome: A GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:916–24.
44. Morrow DA, De Lemos JA, Sabatine MS, Murphy SA, Demopoulos L, DiBattiste P, et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST elevation MI: BNP and prognosis in TACTICS-TIMI 18. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1264–72.
45. James SK, Wallentin L, Armstrong PW, Barnathan ES, Califf RM, Lindahl B, et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary disease: A GUSTO IV substudy. *Circulation.* 2003;108:275–81.
46. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease.* *N Engl J Med.* 2000;343:1139–47.
47. Sugiyama S, Okada Y, Sukhova G, Virmani R, Heinecke J, Lobby P. Macrophage myeloperoxidase regulation by granulocyte macrophage colony-stimulating factor in human atherosclerosis and implications in acute coronary syndromes. *Am J Pathol.* 2001;158:879–91.
48. Nicholls SJ, Hazen SL. The role of myeloperoxidase in the pathogenesis of coronary artery disease. *Jpn J Infect Dis.* 2004;57:S21–2.
49. Hazen SL. Myeloperoxidase and plaque vulnerability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:1143–6.
50. Brennan ML, Penn MS, Van Lente F, Nambi V, Shishebor MH, Aviles RJ, et al. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N Engl J Med.* 2003;349:1595–604.
51. Apple F, Jaffe A. Cardiac function. En: Burtis C, Ashwood E, Bruns D, editors. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics.* 4.º ed. St Louis: Elsevier Saunders; 2006. p. 1619–70.
52. Zhang R, Brennan ML, Fu X, Aviles R, Pearce G, Penn M, et al. Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease. *JAMA.* 2001;286:1595–603.
53. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, Zeiher AM, Eiserich JP, Munzel T, CAPTURE Investigators, et al. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 2003;108:1440–5.
54. Apple FS, Pearce LA, Chung A, Ler R, Murakami MAM. Multiple biomarker use for detection of adverse events in patients presenting with symptoms suggestive of acute coronary syndrome. *Clin Chem.* 2007;53:874–81.
55. Morrow DA, Sabatine MS, Brennan ML, De Lemos JA, Murphy SA, Ruff CT, et al. Concurrent evaluation of novel cardiac biomarkers in acute coronary syndrome: Myeloperoxidase and soluble CD40 ligand and the risk of recurrent ischaemic events in TACTICS-TIMI 18. *Eur Heart J.* 2008;29:1096–102.
56. Maglione D, Guerriero V, Viglietto G, Delli-Bovi P, Persico MG. Isolation of a human placenta cDNA coding for a protein related to the vascular permeability factor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991;88:9267–71.
57. Luttun A, Tjwa M, Moons L, Wu Y, Angelillo-Scherrer A, Liao F, et al. Revascularization of ischemic tissues by PIGF treatment, and inhibition of tumor angiogenesis, arthritis and atherosclerosis by anti-Flt1. *Nat Med.* 2002;8:831–40.
58. Lyer S, Acharya KR. Role of placenta growth factor in cardiovascular health. *Trends Cardiovasc Med.* 2002;12:128–34.
59. Autier M, Luttun A, Tjwa M, Carmeliet P. Placental growth factor and its receptor, vascular endothelial growth factor receptor-1: Novel targets for stimulation of ischemic tissue revascularization and inhibition of angiogenic and inflammatory disorders. *J Thromb Haemost.* 2003;1:1356–70.
60. Khurana R, Moons L, Shafi S, Luttun A, Collen D, Martin JF, et al. Placental growth factor promotes atherosclerotic intimal thickening and macrophage accumulation. *Circulation.* 2005;111:2828–36.
61. Heeschen C, Dimmeler S, Fichtlscherer S, Hamm CW, Berger J, Simoons M. Prognostic value of placental growth factor in patients with acute chest pain. *JAM.* 2004;291:435–41.
62. Lenderink T, Heeschen C, Fichtlscherer S, Dimmeler S, Hamm CW, Zeiher AM, et al. Elevated placental growth factor levels are associated with adverse outcomes at four-year follow-up in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:307–11.
63. Schönbeck U, Libby P. CD40 signaling and plaque instability. *Circ Res.* 2001;89:1092–103.
64. Szmítko PE, Wang C-H, Weisel RD, De Almeida JR, Anderson TJ, Verma S. New markers of inflammation and endothelial cell activation. Part 1. *Circulation.* 2003;108:1917–23.
65. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm C, Van den Brand M, Boersma E, Sèller A, et al. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2003;348:1104–11.
66. Aukrust P, Müller F, Ueland T, Berget T, Aaser E, Brunsvig A, et al. Enhanced levels of soluble and membrane-bound CD40 ligand in patients with unstable angina. *Circulation.* 1999;100:614–20.
67. Garlachs CD, Eskafi S, Raaz D, Schmidt A, Ludwig J, Herrmann M, et al. Patients with acute coronary syndromes express enhanced CD40 ligand/CD154 on platelets. *Heart.* 2001;86:649–55.
68. Varo N, De Lemos J, Lobby P, Morrow D, Murphy S, Unzò R, et al. Soluble CD40L: Risk prediction after acute coronary syndromes. *Circulation.* 2003;108:1049–52.
69. Apple F, Wu A, Mair J, Ravkilde J, Panteghini M, Tate J, et al. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. *Clin Chem.* 2005;51:810–24.