

Mioglobina: utilidad como marcador precoz del IAM en el dolor torácico

F. Olaz Preciado*; S. Serrano Rodríguez**; P. Chueca Rodríguez***; A. Zabalegui Goicoechea***; M.T. Rubio Obanos*, D. Ruiz Ribó**; M.E. Carrasco del Amo****.
Hospital «Reina Sofía» Tudela (Navarra)

RESUMEN

La aplicación de nuevas terapéuticas en el infarto agudo de miocardio (IAM), pone de manifiesto la necesidad de un diagnóstico precoz del mismo.

Analizamos la utilidad de las determinaciones seriadas de mioglobina (Mio) mediante técnicas de látex (RAPITEX-MIOGLOBIN BEHRING) en comparación con la fracción MB de la creatinfosfokinasa (MB) en 55 pacientes que acudieron a nuestra Sección de Urgencias por clínica de dolor torácico. La sensibilidad de la Mio al ingreso fue de 68.5% frente al 26% para la MB, con una especificidad del 89% y 97%, respectivamente.

A las 4 horas del comienzo del dolor la sensibilidad fue del 88% y 47%. Al cabo de 12 horas todos los pacientes con IAM tuvieron Mio y MB positivas (sensibilidad de 100%).

El estudio demostró que la determinación de Mio por látex es un parámetro útil y precoz en el diagnóstico de IAM, de fácil realización en cualquier laboratorio clínico.

PALABRAS CLAVE:

Mioglobina, CPK-MB, IAM, Dolor torácico.

INTRODUCCION

La terapéutica del infarto agudo de miocardio (IAM) ha sufrido una auténtica revolución en los últimos años con la aplicación de las terapéuticas trombolíticas¹⁻⁶; sin embargo el factor tiempo (4 horas) es un importante condicionante de la aplicación de las mismas.

Los cuadros clínicos atípicos o los electrocardiogramas no concluyentes²⁻⁷ han obligado a buscar marcadores biológicos que nos confirmen el diagnóstico⁸.

* Servicio de M. Interna (Cardiología). Méd. Adjuntos
** Sección de Urgencias. Jefe Sección - Méd. Adjunto
*** Sección de Laboratorio. Jefe Sección - Méd. Adjunto
**** Servicio de Farmacia. Jefe Servicio

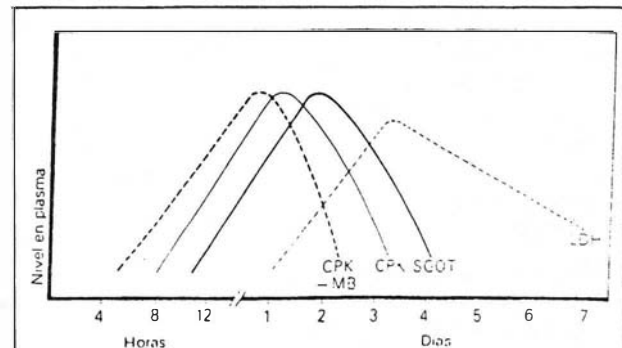
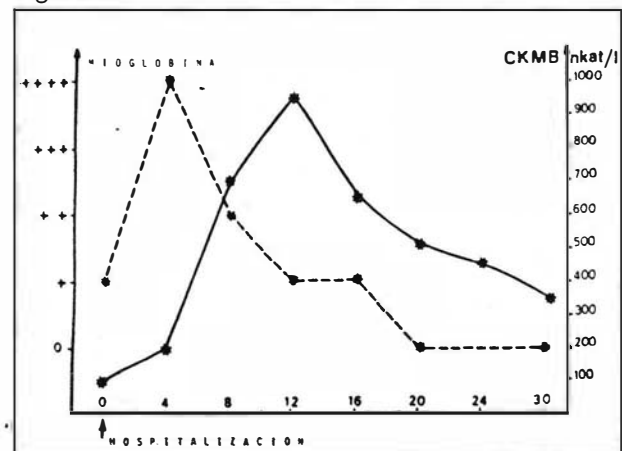


Figura 1

Las enzimas clásicas creatinfosfokinasa (CK); fracción MB de creatinfosfokinasa (CK-MB) presentan frente a una gran fiabilidad el inconveniente de lo tardío de su ascenso (Fig. 1)⁹⁻¹¹. Es por ello que desde hace bastante tiempo viene siendo objeto de estudio la determinación sérica de mioglobina (Mio), cuyo ascenso es más precoz que las anteriores (Fig. 2)^{9, 10, 12}. Frente a las determinaciones clásicas por radio-inmunoanálisis, recientemente se ha comercializado una técnica que utiliza aglutinación por látex (Rapitex-Mioglobin Behring) extremadamente sencilla y que la

Figura 2



hace asequible a cualquier laboratorio^{11, 13, 14}; por lo que decidimos evaluar su utilidad en el ambiente de nuestro trabajo (Hospital de Area) como marcador precoz del IAM.

PACIENTES Y METODOS

El estudio ha sido realizado sobre un grupo de 73 pacientes: 53 varones y 20 mujeres con edad media de 50+6 años. 55 de ellos acudieron a nuestra Sección de Urgencias aquejando dolor torácico.

Los pacientes fueron clasificados en 4 grupos según el riesgo de padecer IAM (Fig. 3).

GRUPO I (supuestos): n=12 Dolor típico mayor de 30' y/o cambios ECG sugestivos de I.A.M.
GRUPO II (alto riesgo): n=17 Dolor típico mayor de 30' y cambios ECG no diagnósticos de I.A.M.
GRUPO III (medio riesgo): n=21 Dolor atípico o angina menor de 30' asociado a hallazgos anormales ECG no diagnósticos de I.A.M.
GRUPO IV (bajo riesgo): n=5 Dolor atípico o asintomático con ECG normal.

Figura 3

Se estableció un grupo control de 18 sujetos sanos donantes de sangre.

A su ingreso los pacientes fueron asignados a los grupos de riesgo anteriormente establecidos, estimando asimismo otros parámetros de interés como el intervalo dolor-asistencia.

Ningún paciente recibió medicación por vía intramuscular o fue sometido a maniobras que elevaran inespecíficamente la Mio. Dentro del protocolo analítico se determinó: CK, CK-MB y Mio.

La CK se determinó utilizando el método cinético optimado según las recomendaciones de la Sociedad Alemana de Química Clínica (reactivos ENI); para la CK-MB se utilizó el método inmunológico (reactivos MERCK). La mioglobina se midió cualitativamente mediante la técnica de Látex (Rapitex-Mioglobina de Behring).

En aquellos cuyo intervalo dolor-asistencia fue inferior a dos horas se procedió a la determinación seriada a las 2, 4, 6 y 12 horas del comienzo del dolor.

Definimos como patrón enzimático de IAM la elevación de la fracción CK-MB por encima del 6% de CK total, en presencia de CK total mayor del doble del valor normal.

En ausencia de alteración enzimática se definió el IAM por la presencia de dolor torácico típico y aparición de signos de necrosis aguda en el E.C.G.

A la muestra se le aplicaron los siguientes tests esta-

dísticos: sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VP+) y negativo (VP-).

RESULTADOS

El intervalo medio dolor-asistencia fue de 8 horas con amplio rango entre 30 minutos y 48 horas.

Existe una fuerte asociación entre el mayor riesgo de padecer IAM grupos I y II y los intervalos más cortos (Tabla 1).

Tabla 1

INTERVALO DOLOR - ASISTENCIA					
INTERVALO	I	II	III	IV	TOTAL
2H	3	1	1	1	6
2-4H	8	13	5	1	27
4-6H	1	—	4	—	5
6-24H	—	3	10	1	14
24-48H	—	—	1	2	3

De los 55 pacientes en 19 se confirmó IAM (34%). Los otros 18 constituyen el grupo control. La distribución por grupos fue (11/12: 92%) para el I; (7/17: 41%) para el II; (1/21: 5%) para el III y (0/23: 0%) para los grupos IV y control.

En la Tabla 2 se recogen de forma acumulativa los resultados sucesivos en el tiempo comparando la mioglobina con la CK-MB, en los pacientes que acudieron a nuestra Sección de Urgencias.

Analizando globalmente los resultados encontramos una (S) del 100% para mioglobina y CK-MB en el diagnóstico final de IAM (19/19).

En cuanto a la mioglobina en 6 pacientes encontramos falsos positivos (E:89%) con unos VP+, VP- del 76 y del 100% respectivamente.

Para la CK-MB la E fue del 98% y los VP+ y VP- del 95% y 100%.

En el momento del ingreso 13 de los 19 pacientes con IAM fueron Mio positivo (S: 68%), mientras la MB fue positiva solamente en 5 (S: 26%).

De los 8 pacientes con Mio (+) y MB (-) al ingreso 4 pertenecían al grupo I, con IAM supuesto, en los cuales la utilidad del Mio pudiera cuestionarse, mientras los otros 4 pertenecían al grupo II o de alto riesgo, en el cual los hallazgos clínicos y electrocardiográficos no permitieron confirmar el diagnóstico.

Uno de los pacientes del grupo I, presentó un episodio de Angina de Prinzmetal de 30 minutos de duración con posterior normalización del ECG al ceder el dolor con tratamiento convencional, objetivándose en el ECG la aparición de un ritmo idioventricular ace-

Tabla 2. Capacidad Diagnóstica Mioglobina-CPK MB. Resultados Acumulativos.

INTERVALO DOLOR-ASIST.	N		N	Mio (+)	MB (+)	SENSIBILIDAD (%)		ESPECIFICIDAD (%)		V.PREDICT. (+)		V.PREDICT. (-)	
						Mio	MB	Mio	MB	Mio	MB	Mio	MB
INGRESO	55	IAM	19	13	5	68'5	26	89	97	76,5	83	84	71'5
		NO	36	4	1								
2 Horas	6	IAM	4	2	—	50	0	100	100	100	0	50	33
		NO	2	—	—								
4 Horas	33	IAM	17	15	8	88	47	87'5	94	88	89	87'5	62'5
		NO	16	2	1								
6 Horas	38	IAM	19	19	12	100	63	89'5	95	90'5	92'3	100	72
		NO	19	2	1								
12 Horas	41	IAM	19	19	19	100	100	87'5	96	86'5	95	100	100
		NO	24	3	1								
> 12 Horas	55	IAM	19	19	19	100	100	89	97	82'5	95	100	100
		NO	36	4	1								
> 12 Horas INCLUIDO GRUP. CONTR.	73	IAM	19	19	19	100	100	89	98	76	95	100	100
		NO	54	6	1								

lerado (RIVA), lo que sugiere la presencia de trombolisis espontánea. En este paciente la MB fue normal y la Mio positiva, si bien ésto pudiera ser debido a una mayor sensibilidad de la Mio para detectar mínimas zonas de necrosis miocárdica.

En el Ecocardiograma de este paciente se objetivó una pequeña zona de aquinesia correspondiente al segmento apical, encontrándose en el estudio hemodinámico la presencia de 2 lesiones severas en el tercio proximal de la descendente anterior.

Dado que la eficacia terapéutica de los agentes trombolíticos se sitúa en el rango de las 4 horas, decidimos evaluar en este tiempo nuestros resultados comparativos entre las dos enzimas objeto de estudio (Tabla 3).

La S global de la mioglobina fue del 88% (15/17) con una E del 87.5%. Por el contrario la CK-MB obtuvo una S del 47% y una E del 94%.

Los VP (+) y (-) para la Mio fueron del 88% y del 87.5%, frente al 89% y 62.5% de la CK-MB.

De los dos pacientes con Mio (-) a las 4 horas solamente uno presentó MB (+), no encontrando una causa justificada para ello. En el paciente con Mio y MB negativos, pudiera deducirse que la aparición de IAM hubiese sido posterior al comienzo de la clínica anginosa.

En todos los pacientes la Mio fue (+) a las 6 horas, mientras la MB persistía (-) en 7.

De los 6 pacientes con Mio falso positivo, uno presentó un tromboembolismo pulmonar agudo con insuficiencia cardíaca y otro presentó una taquiarritmia por fibrilación auricular a 180 por minuto, no encontrándose otros hallazgos de interés en el resto.

DISCUSION

Clásicamente el diagnóstico de IAM ha sido realizado en base a los datos clínicos, electrocardiográficos y enzimáticos. En ocasiones la clínica y el ECG no son suficientes para llegar al diagnóstico correcto^{2, 3, 7, 16}, siendo entonces de gran ayuda las determinaciones enzimáticas⁸. La necrosis celular conlleva la pérdida de sus propiedades de membrana, con la posterior liberación de enzimas al torrente circulatorio. Así de forma rutinaria han sido utilizadas las determinaciones de CK, MB, GOT, LDH y sus isoenzimas.

Recientes estudios¹⁻⁶ han demostrado que los nuevos métodos terapéuticos como la fibrinólisis y/o angioplastia han permitido disminuir el tamaño del IAM, mejorando la función ventricular y disminuyendo a su vez la mortalidad, determinándose la importancia de

Tabla 3. Resultados a las 4 horas.

GRUPO	N		N	Mio (+)	MB (+)	SENSIBILIDAD (%)		ESPECIFICIDAD (%)		V.PREDICT. (+)		V.PREDICT. (-)	
						Mio	MB	Mio	MB	Mio	MB	Mio	MB
I	11	IAM	10	9	5	90	50	0	100	90	100	0	16'5
		NO	1	1	—	93'5	44	78	100	88	100	87'5	50
II	14	IAM	6	6	2	100	33'5	87'5	100	86	100	100	66'5
		NO	8	1	—								
III	6	IAM	1	—	1	0	100	60	80	0	50	75	100
		NO	5	2	1	0	100	71'5	85'5	0	50	83	100
IV	2	IAM	—	—	—	—	—	100	100	—	—	100	100
		NO	2	—	—								
TOTAL	33	IAM	17	15	8	88	47	87'5	94	88	89	87'5	62'5
		NO	16	2	1								

aplicar este tratamiento en el menor intervalo de tiempo posible desde el comienzo de la clínica¹⁻¹⁷. Esto ha traído consigo la necesidad de disponer de marcadores que nos permitan el diagnóstico del IAM de forma precoz.

Es evidente que tanto el ECG como la CK, MB, GOT y LDH, pueden ser normales o no concluyentes en la fase inicial del IAM¹⁰.

La Mio es una hemoproteína de peso molecular 17.800 dalton, específica del músculo esquelético y cardíaco. Numerosos estudios han valorado la utilidad de la Mio en el diagnóstico precoz del IAM⁸⁻¹⁴; la Mio aumenta a partir de los primeros 90 minutos del IAM, con un pico máximo entre las 4 y 12 horas^{9, 10, 12, 18-22}, normalizándose entre las 36 y 48 horas; sin embargo su determinación por Radio inmunoanálisis (RIA) la vea para hospitales sin alta tecnología. La aparición de un nuevo método de determinación de Mio mediante aglutinación en látex^{11, 13, 14} ha hecho de éste un parámetro precoz y sencillo que no requiere disponer de medios especiales de laboratorio, permitiendo a la vez su empleo de forma urgente.

De los 55 pacientes que acudieron a nuestra Sección de Urgencias por dolor torácico, 19 presentaron IAM, con una prevalencia del 34%, cifra no valorable si tenemos en cuenta que éstos no fueron seleccionados de forma consecutiva. Otros autores han encontrado cifras del 42%¹⁰. Sólo 11 de los 19 pacientes (58%) fueron incluidos en el grupo de IAM supuesto (clínica y elevación del segmento ST). Por el contrario Gibler et al¹⁰ encontraron elevación del mismo en el 86% de sus pacientes (18/21).

El tiempo medio empleado en nuestro estudio para la determinación de la Mio por el método de látex fue

de 12 +3 minutos, frente a las 2 horas necesarias para la obtención por el método RIA^{5, 7, 8}.

La alta sensibilidad de la Mio en el diagnóstico de IAM, queda confirmada en nuestro estudio, ya que el 100% de los pacientes presentó Mio (+). Valores semejantes han sido comunicados por otros autores tanto con el método RIA como por látex, no encontrando diferencias entre ambos¹³, aunque el método de látex permitió un diagnóstico más precoz^{8, 10, 11, 13, 22, 23}.

Seis pacientes fueron falsos positivos con una E de 89%, similar a los encontrados previamente por otros autores, cuyos resultados oscilaron entre el 64 y 100%^{8, 10, 11, 13, 22, 23}.

Los VP (+) y (-) fueron del 76% y del 100% respectivamente.

La Mio ha sido referida como menos E que la MB en el diagnóstico de IAM, con una S similar³. En nuestro estudio esto se confirma, ya que la S de la MB fue de 100% con una E de 98%. Esto hace de la Mio un método válido para el diagnóstico de IAM, pero igualmente útil para su exclusión en presencia de resultados negativos dentro de las 12 primeras horas.

La Mio presenta una mayor ventaja diagnóstica sobre la MB cuanto más precoz es la fase del IAM. Así podemos ver cómo en el momento del ingreso, 13 de los 19 pacientes presentaron Mio (+) (S: 68.5%) mientras solamente en 5 la MB fue (+) (S: 26%), manteniéndose estas diferencias a las 4 horas del comienzo del dolor con 15 y 8 respectivamente (S: 88% y 47%). Numerosas publicaciones han demostrado la mayor precocidad de la Mio a la hora de detectar un IAM con respecto a la MB^{8, 10-11, 24-25}, especialmente cuando la muestra fue obtenida tras un período corto de tiempo

después del episodio isquémico^{8, 26}, igualándose a partir de las 6 horas del ingreso hospitalario¹⁰.

En nuestro estudio, los análisis obtenidos a las 6 horas, muestran una mayor S de Mio (100%) con respecto a la MB (63%), resultado lógico si tenemos en cuenta que el punto de referencia ha sido el comienzo del dolor y no el momento del ingreso hospitalario.

Se han descrito numerosas causas de falsos positivos^{10, 22, 23} como se detalla en la Tabla IV, aunque en nuestros pacientes sólo dos (TEP y FA paroxística) pudieron ser explicados.

Tabla 4

ETIOLOGIA FALSOS POSITIVOS MIOGLOBINA

- Angina
- Arritmia
- Cardioversión eléctrica
- Cirugía extracorpórea
- Cirugía no cardíaca
- Crisis de gran mal
- Etilismo severo
- Ejercicio vigoroso
- Fracturas múltiples
- Intoxicación digitalica
- Inyecciones intramusculares
- Insuficiencia renal
- Miopatías no especificadas
- Oclusión vascular aguda
- Pericarditis
- Reanimación Cardio-Pulmonar
- Shock
- Traumatismo muscular
- Rhabdomyolisis

La Mio presentó un alto VP+ a las 4 horas (88%) en los pacientes de los grupos I y II. Asimismo el VP- en los grupos III y IV fue del 83%.

CONCLUSIONES

La determinación de la Mio Sérica es un método útil para el diagnóstico precoz del IAM, con una elevación (S: 88% y E: 87.5%) a las 4 horas del comienzo de la sintomatología, aun cuando reconocemos lo reducido de la muestra.

La técnica posee falsos positivos, pero su negatividad en determinaciones seriadas a las 12 horas, excluye la probabilidad de IAM, (VP-: 100%).

La interpretación de la positividad de la prueba debe realizarse siempre teniendo en cuenta el contexto clínico, y a su vez depende de la prevalencia de enfermedad; creemos de utilidad la clasificación previa de los pacientes en diferentes grupos de riesgo.

Agradecimientos:

- A Ana C. Falces por su impropia labor en la confección de este trabajo.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Gissi (grupo italiano per lo studio della streptochinasi nell'infarcto miocardio). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1:397-401.
- 2 Isam. Study group: A prospective trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction (ISAM). *N Engl J Med* 1986; 314:1465-71.
- 3 O'Neill W, Timmis GC, Bourdillon PD, et al. A prospective randomized clinical trial of intracoronary streptokinase versus coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1986; 314:812-18.
- 4 Koren G, Weiss AT, Hasin Y, et al. Prevention of myocardial damage in acute myocardial ischemia by early treatment with intravenous streptokinase. *N Engl J Med* 1984; 313:1384-89.
- 5 Sheehan FM, Mathey DS, Schofer J, et al. Factor that determine recovery of left ventricular function after thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1985; 71:1121-28.
- 6 Torres Martínez G, Rodríguez García P, Palagón Sánchez E, et al. Trombolisis intravenosa en el infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol* 1987; 40:425-30.
- 7 Applebaum D, Weiss AT, Koren G, et al. Feasibility of pre-hospital fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *Am J Emerg Med* 1986; 4:201-4.
- 8 Grenadier E, Keidar S, Kahana L, et al. The roles of serum myoglobin, total CK and CK-MB isoenzyme in the acute phase of myocardial infarction. *Am Heart J* 1983; 105:408-16.
- 9 Gilkeson G, Stone MJ, Watermann M, et al. Detection of myoglobin by radioimmunoassay in human serum: its usefulness and limitations as an emergency room screening test for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1978; 95:70-7.
- 10 Gibler WB, Gibler CD, Weinschenker, et al. Myoglobin as an early indicator of acute myocardial infarction. *Ann Emerg Med* 1987; 16:851-6.
- 11 Chapelle JP, Heusghem C. Semi-quantitative estimation of serum myoglobin by a rapid latex agglutination method. An emergency screening test for acute myocardial infarction. *Clin Chim Acta* 1985; 145:143-50.
- 12 Stone MJ, Willerson JT, Gómez-Sánchez CE, Watermann MR. Radioimmunoassay of myoglobin in human serum. Results in patients with acute myocardial infarction. *J Clin Invest* 1975; 56:1334.
- 13 Noregaard-Hansen K, Hangaard J, Norgaard-Pedersen B. A Rapid latex agglutination test for detection of elevated levels of myoglobin in serum and its value in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Scand J Clin Lab Invest* 1984; 44:99-103.
- 14 Koch CD, Kalmbach Ch. Latex-Myoglobin assay as a diagnostic test in patients with acute myocardial infarction. *Arztl Lab* 1982; 28:381-5.
- 15 De Wood MA, Spares J, Notskern, et al. Medical and surgical management of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1979; 44:1356-64.

¹⁶ Mc Lennan BA, Mc Master A, Webb SW, et al. High dose intravenous streptokinase in acute myocardial infarction-short and long term prognosis. *Br Heart J* 1986; 55:231-9.

¹⁷ Kennedy JW, Ritchie RL, Davis KB, et al. The Western Washington randomized trial of intracoronary streptokinase; a 12 month follow up. *N Engl Med* 1985; 312:1073-8.

¹⁸ Witherspoon R, Shuler SE, Garcia MM, Zollinger LA. Assessment of serum myoglobin as a marker for

acute myocardial infarction. *J Nuc Med* 1979; 20:115-9.

¹⁹ Chapelle JP, Albert A, Smeets JP, Boland J, Heugshem C, Kulbertus HE. Serum myoglobin determinations in the assessment of acute myocardial infarction, *Eur Heart J* 1982; 3:122-9.

²⁰ Noregaard-Hansen K, Lindo KE, Ludvigsen CV, Norgaard-Pedersen B. Serum myoglobin compared with creatine-kinase in patients with acute myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1980; 207:265-70.