

## Poder pronóstico precoz de la mioglobina en los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST

CLAUDIO C. HIGA<sup>‡</sup>, MAURICIO G. COHEN\*, ADRIÁN CAÑAL, ANDRÉS DINI, ESTEBAN ZUANICH, PATRICIA BLANCO, MARTA GARCÍA BEN, PATRICIA DOMEQ, MARCELO EL BIS, RUBÉN KEVORKIÁN\*, MARIO CIRUZZI\*<sup>†</sup>, ARTURO CAGIDE\*, en representación de Investigadores del estudio MARC. Área de Investigación de la Sociedad Argentina de Cardiología

### RESUMEN

#### Antecedentes

La mioglobina es un marcador precoz de necrosis miocárdica. Sin embargo, su valor pronóstico aún no se ha aclarado en forma prospectiva en las primeras horas de evolución de pacientes con síndromes coronarios agudos (SCA) sin supradesnivel del segmento ST.

#### Objetivos

Determinar la relación entre los valores de mioglobina al ingreso y la ocurrencia de muerte o infarto a los 30 días en pacientes con SCA sin supradesnivel del ST.

#### Material y métodos

Se realizó un estudio de cohortes prospectivo y multicéntrico que incluyó 366 pacientes para evaluar el valor pronóstico de la mioglobina en el momento de la admisión. Se determinó también la concentración de troponina T, la proteína C reactiva (PCR) y la CK-MB masa a las 12 horas del comienzo de los síntomas. Las determinaciones fueron realizadas a doble ciego por un laboratorio central e independiente. El punto final primario fue muerte y/o reinfarto no fatal a los 30 días. Se realizó un análisis multivariado para determinar la asociación entre los niveles de mioglobina y el punto final clínico.

#### Resultados

La mediana de tiempo síntomas-admisión fue de 4 horas. La tasa de eventos a los 30 días fue del 10,1%. De acuerdo con la regresión logística, se observó una asociación entre los niveles elevados de mioglobina al ingreso y los eventos clínicos (OR 3,5 [IC 95% 1,6-7,6]), independiente de marcadores clínicos y bioquímicos convencionales.

#### Conclusiones

La elevación precoz de la mioglobina agrega información pronóstica independiente a marcadores clínicos y bioquímicos convencionales y además se asocia con mala evolución clínica a los 30 días en pacientes con SCA sin supradesnivel del ST.

REV ARGENT CARDIOL 2005;73:185-191.

Recibido: 26/10/2004

Aceptado: 21/03/2005

Dirección para separatas:

Dr. Claudio Higa.

Av. Corrientes 4347

Piso 11, Depto 32 -

(1195) Buenos Aires, Argentina

e-mail: chiga@fibertel.com.ar

### Palabras clave

> Mioglobina - Pronóstico - Síndromes coronarios agudos

### ANTECEDENTES

Durante la última década, los marcadores serológicos como las troponinas se convirtieron en herramientas vitales para el diagnóstico y la estratificación del riesgo en pacientes con síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST. (1-4) Tanto organismos europeos como norteamericanos reconocen a la troponina elevada como una variable de alto riesgo y recomiendan su determinación en todo síndrome coronario agudo. (5, 6) Sin embargo, un valor de troponina negativo dentro de las primeras 6 horas de evolución del cuadro coronario exige otra medición duran-

te las siguientes 6 a 12 horas. En pacientes que se encuentran dentro de las primeras 6 horas de evolución, las guías de práctica clínica proponen el uso de otros marcadores como la mioglobina o CK-MB. (5, 6)

Estudios recientes confirman que la mayor parte de los pacientes con cuadros coronarios agudos ingresan dentro de las primeras 6 horas de evolución, (7, 8) período en el que la troponina presenta una sensibilidad menor. (4, 9)

La mioglobina es una proteína citosólica de bajo peso molecular (17.000 daltons) extensamente estudiada por su valor en la detección precoz del infarto agudo de miocardio (IAM). (1, 10-18) Sin embargo, su

especificidad es relativa dado que también se libera del músculo esquelético. Más aún, el valor pronóstico de la mioglobina en el síndrome coronario agudo sin elevación persistente del segmento ST durante las primeras horas de evolución se ha estudiado relativamente poco en la era actual. (19)

El objetivo del estudio MARC (Marcadores de Riesgo en Síndromes Coronarios Agudos) fue evaluar prospectivamente el valor pronóstico de la mioglobina precoz en comparación con la troponina T, la proteína C reactiva y la CK-MB masa.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Diseño

Se trata de un estudio de cohortes, prospectivo y multicéntrico, en el que se incluyeron pacientes que ingresaron con angina de pecho CF NYHA III-IV dentro de las 12 horas de evolución, con cambios en el ECG, incluidos depresión del segmento ST, inversión de la onda T o supradesnivel transitorio del segmento ST (< 30 minutos). Se incluyeron además pacientes sin cambios electrocardiográficos que tuvieran antecedentes coronarios definidos, como revascularización o infarto previos. Se excluyeron pacientes con supradesnivel persistente del segmento ST, candidatos a tratamiento de reperfusión, IAM en los 30 días previos, antecedentes de intervención coronaria percutánea o cirugía de revascularización coronaria en los 3 meses previos, creatinina  $\geq 2$  mg/dl, angina secundaria, traumatismo o cirugía no cardíaca reciente.

El punto final fue muerte o IAM no fatal (reinfarto si ingresara por IAM) dentro de los 30 días de la inclusión. Se definió infarto por los criterios de la Organización Mundial de la Salud (dolor isquémico > 20 minutos de duración, ECG diagnóstico y/o elevación de enzimas cardíacas por encima del valor máximo normal en al menos dos muestras sucesivas por el laboratorio local).

Todos los eventos fueron adjudicados por un Comité de Eventos Clínicos Independiente, sin conocimiento de los resultados de los marcadores. A su vez, los integrantes del Laboratorio Central donde se realizaron las determinaciones serológicas desconocían los datos clínicos de los pacientes.

El estudio MARC fue concebido y desarrollado por el Área de Investigación de la Sociedad Argentina de Cardiología. Tanto el protocolo de investigación como el consentimiento informado fueron revisados y aprobados por el Comité de Ética, Docencia e Investigación en cada uno de los centros participantes. Todos los pacientes sin excepción firmaron el consentimiento informado previo a su enrolamiento.

### Aspectos bioquímicos

Se obtuvieron muestras de 10 ml de sangre venosa periférica en el momento de la admisión (tan pronto como fuera posible) y al cumplirse las 12 horas del inicio de los síntomas. Se determinaron los niveles de la mioglobina en las muestras tanto de admisión como de las 12 horas del dolor. Los niveles de troponina T, la CK-MB masa y la proteína C reactiva se determinaron solamente en las muestras de 12 horas del inicio del dolor.

Las muestras se recolectaron en tubos sin conservantes ni anticoagulantes y se centrifugaron a 2.500 rpm durante 15 minutos. Todas las muestras se almacenaron temporalmente en un congelador a  $-20^{\circ}\text{C}$ , hasta su transporte al Laboratorio Central, donde se conservaron a  $-70^{\circ}\text{C}$  hasta su procesamiento.

## ABREVIATURAS

CHECKMATE	Chest Pain Evaluation by Creatine Kinase-MB, Myoglobin and Troponin I Study
CK-MB	Isoenzima MB de la creatinfosfoquinasa
ECG	Electrocardiograma
IAM	Infarto agudo de miocardio
NYHA	New York Heart Association
SCA	Síndrome coronario agudo
TACTICS	Treat Angina with Aggrastat and Determinate Cost of Therapy with Invasive or Conservative Therapy
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Ischemia/Infarction

La mioglobina, la troponina T y la CK-MB masa se determinaron por un inmunoensayo automatizado (electroquimioluminiscencia de Roche Diagnostic en el instrumento ELECSYS 2010). La prueba se basa en el principio sándwich con dos anticuerpos monoclonales diferentes dirigidos contra mioglobina, la troponina T y la CK-MB masa humana. El proceso tiene una duración de 9 minutos. Se realizaron diluciones para concentraciones superiores al intervalo de medición.

- Mioglobina: intervalo de medición: 21-3.000 ng/ml. Coeficiente de variación total del método: 4,5%. El valor de corte pronóstico  $\geq 110$  ng/ml para mioglobina se seleccionó en base al estudio de De Lemos y colaboradores. (19)
- Troponina T: intervalo de medición: 0,01-25,00 ng/ml (definido por el límite de detección y el máximo de la curva *master*). Coeficiente de variación total del método: 7,6%. Valor de corte: 0,1 ng/ml. También otro valor sugerido por el manufacturador de 0,03 ng/ml, concentración mínima detectable con un coeficiente de variación del 10%.
- CK MB masa: intervalo de medición: 0,1-500 ng/ml. Coeficiente de variación total del método: 2,5%. Valores de referencia: 5 ng/ml para hombres y 3 ng/ml para mujeres.
- Proteína C reactiva: se determinó por método turbidimétrico en forma cuantitativa mediante analizador BM/Hitachi. Rango de medición: 0,3-24 mg/ml. Coeficiente de variación total del método: 3,6%. Valor límite normal: < 5 mg/dl.

### Análisis estadístico

Las variables discretas se expresaron como porcentajes y las continuas como medianas con el rango intercuartil. Las características basales de los pacientes con elevación o no de mioglobina se compararon mediante la prueba de chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher para variables categóricas y la prueba de suma de rangos de Wilcoxon para variables continuas. Las mismas pruebas se utilizaron para los análisis univariados de la asociación entre cada posible factor de riesgo considerado y el punto final combinado. Se realizó un análisis de regresión logística con selección *stepwise* para la predicción del punto final combinado, considerando como posibles predictores las variables que alcanzaran una asociación con  $p < 0,10$  en los análisis univariados. En los análisis de regresión la mioglobina se consideró de dos formas: como variable continua luego de aplicarle la transformación logarítmica natural debido a que la distribución de mioglobina tiene una fuerte asimetría positiva y como variable con dos categorías usando como punto de corte el anteriormente mencionado de 110 ng/ml. Para medir la asociación entre los factores de riesgo y el punto final se calculó la razón de chance u *odds ratio* (OR) y su intervalo de confianza (IC) al 95% sin ajustar y ajustado por los otros factores de

riesgo que resultaron significativos. Las pruebas estadísticas se hicieron a dos colas y se consideraron significativos valores de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Entre septiembre de 2000 y noviembre de 2002 se incorporó un total de 402 pacientes en 19 centros médicos. El presente análisis se realizó en 366 pacientes (91%) con datos clínicos y bioquímicos completos. Cabe destacar que no se observaron diferencias significativas respecto del punto final entre los pacientes analizados y los 36 pacientes excluidos del análisis. Las características clínicas se presentan en la Tabla 1.

La mediana entre el inicio de los síntomas y la obtención de la primera muestra de sangre fue de 4 horas (2,0-7,5). El rango de las concentraciones de mioglobina osciló entre 20 y 2.681 ng/ml con una mediana de 55 (38-102) ng/ml. En el 22,7% de los casos, la mioglobina de admisión fue  $\geq 110$  ng/ml. La mediana de las concentraciones de mioglobina fue significativamente mayor en los pacientes que presentaron el punto final en comparación con los pacientes sin eventos mayores [90 (46-191) ng/ml *versus* 53 (38-95) ng/ml,  $p = 0,026$ ].

La mediana entre el inicio de los síntomas y la segunda muestra fue de 12 horas. (12, 14) En dichas muestras se hallaron niveles elevados de troponina T

en el 41% de los pacientes, de CK-MB masa en el 40%, de proteína C reactiva en el 44,4% y de mioglobina en el 14,2%.

Tal como se muestra en la Tabla 1, los pacientes con mioglobina de admisión elevada tenían mayor probabilidad de ser hombres y de presentar infradesnivel del segmento ST, mayor frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica y diastólica más elevada, de constituir la mayor proporción de pacientes con insuficiencia cardíaca y de tener concentraciones de troponina T, CK-MB masa y proteína C reactiva más altas.

La incidencia de muerte a los 30 días fue del 4,6%, de reinfarto no fatal del 5,5% y de eventos combinados (muerte/reinfarto no fatal) del 10,1%. La mortalidad a los 30 días fue del 10,8% para los pacientes con mioglobina  $\geq 110$  ng/ml y del 2,8% para los pacientes con mioglobina  $< 110$  ng/ml ( $p = 0,005$ ). La incidencia del punto final combinado (muerte/reinfarto) fue del 21,7% para los pacientes con mioglobina elevada y de 6,7% para aquellos con mioglobina normal (OR = 3,8, IC 95%: 1,9-7,7,  $p = 0,0001$ ). Por lo tanto, la sensibilidad y la especificidad de los niveles de mioglobina  $\geq 110$  ng/ml para la predicción de muerte y/o infarto a los 30 días fueron del 49% y del 80%, respectivamente. Asimismo, la mioglobina elevada agregó información significativa en la predicción de eventos en aquellos pacientes con

TABLA 1  
Características basales

	Total n = 366	Mioglobina de admisión		p
		< 110 ng/ml n = 283	$\geq 110$ ng/ml n = 83	
Edad (años)	67 (55-76)	67 (54-76)	71 (59-78)	0,19
Sexo masculino (%)	68,3	64,2	82,9	0,002
Hipertensión (%)	67,5	66,1	72,3	0,29
Diabetes mellitus (%)	17,8	17,0	20,5	0,46
Hipercolesterolemia (%)	48,6	48,4	49,4	0,87
Tabaquismo (%)	20,5	20,1	21,7	0,76
Antecedentes				
Infarto de miocardio (%)	26,5	25,8	28,9	0,57
Angina previa (%)	26,8	25,1	32,5	0,18
ACV (%)	4,4	3,2	8,4	0,06
Insuficiencia renal (%)	0,3	0	1,2	0,23
IPC (%)	13,1	14,8	7,2	0,07
CRM (%)	10,9	11,0	10,8	0,98
Frecuencia cardíaca (lpm)	75 (63,85)	72 (60,84)	80 (70,96)	0,0006
Presión arterial sistólica (mm Hg)	140 (120-160)	140 (120-160)	150 (130-170)	0,014
Presión arterial diastólica (mm Hg)	80 (70-90)	80 (70-90)	90 (80-93)	0,015
Infradesnivel del segmento ST (%)	32,2	27,2	49,4	0,0001
Inversión de la onda T (%)	28	28	24,1	0,38
Elevación del segmento ST (%)	9,3	8,8	10,8	0,58
Clase Killip > 1 (%)	9,4	7,6	16,0	0,028
Marcadores cardíacos a las 12 horas				
Mioglobina (ng/ml)	51 (37-76)	44 (34-61)	107 (70-197)	< 0,0001
Troponina T (ng/ml)	0,03 (0,01-0,37)	0,01 (0,01-0,14)	0,63 (0,23-1,19)	< 0,0001
CK-MB (ng/ml)	2,68 (1,25-10,8)	1,97 (1,07-5,0)	21,1 (8,5-45,7)	< 0,0001
PCR (mg/dl)	4,1 (3,0-8,6)	3,7 (3,0-7,4)	6,8 (3,0-14,0)	< 0,0001

IPC: Intervención percutánea coronaria. CRM: Cirugía de revascularización miocárdica.

troponina T > 0,10 ng/ml a las 12 horas (OR 5,9, IC 1,9-18,3, p = 0,002) (Figura 1).

De acuerdo con la curva ROC, el valor de corte con mayor suma de sensibilidad y especificidad para los valores de mioglobina fue de 116 ng/ml.

En el análisis univariado, solamente angina previa, infradesnivel o supradesnivel del segmento ST y los cuatro marcadores bioquímicos mostraron asociación estadísticamente significativa con el punto final. El análisis multivariado mostró que la mioglobina de admisión  $\geq 110$  ng/ml agrega información independiente para predecir el punto final primario a los otros predictores (OR ajustado 3,5, IC 95%: 1,6-7,6; p = 0,002) (Tabla 2).

Analizada la mioglobina de admisión como variable continua (aplicando transformación logaritmo natural), se asoció al punto final en forma significativa (OR 1,5, IC 95%: 1,1-2,1; p = 0,026). Al ajustarse por las otras variables, presentó una asociación positiva,

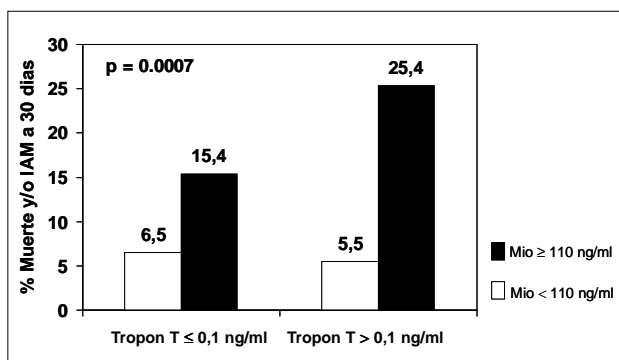


Fig. 1. Valor aditivo de la mioglobina en pacientes con troponina T  $\leq 0,1$  ng/ml y troponina T > 0,1 ng/ml.

pero sin alcanzar valores estadísticamente significativos (Tabla 2).

#### Mioglobina a 12 horas de los síntomas

Si bien a las 12 horas de los síntomas, la mioglobina  $\geq 110$  ng/ml se asoció significativamente con muerte/IAM a los 30 días (OR 2,6 IC 95%: 1,1-5,6; p = 0,027), luego del ajuste multivariado la asociación no alcanzó a ser estadísticamente significativa (p = 0,11). Si la mioglobina a las 12 horas se considera variable continua, los resultados son similares: la asociación con el punto final primario es estadísticamente significativa (p = 0,019), pero no hay información suficiente para poder afirmar que el marcador agregue información a los otros predictores considerados (p = 0,14) (Tabla 3).

#### DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio muestran que la mioglobina tiene valor pronóstico en la fase precoz del síndrome coronario agudo independientemente de otras variables clínicas y bioquímicas importantes, como la troponina T, la proteína C reactiva y la CK-MB masa. Nuestros datos son consistentes con las recomendaciones del American College of Cardiology y la American Heart Association con respecto a su uso en las primeras 6 horas del inicio del dolor, tiempo de evolución de la mayor parte de los pacientes que ingresan con síndromes coronarios agudos. (5) Un dato de interés es que según nuestras observaciones, la mioglobina a las 12 horas de iniciado los síntomas, a diferencia de la obtenida en la admisión, carece del valor pronóstico independiente.

Nuestros hallazgos son similares a los resultados del subestudio del TIMI 11B y TACTICS-TIMI 18, en el cual la mioglobina mostró un valor independiente

TABLA 2  
Mioglobina a la admisión y otros predictores univariados y multivariados de muerte o IAM a los 30 días

	Análisis univariado		Análisis multivariado			
	p	OR (IC 95%)	Con log mioglobina p	OR (IC 95%)	Con mioglobina $\geq 110$ p	OR (IC 95%)
Logaritmo mioglobina admisión (ln ng/ml)	0,026	1,5 (1,1-2,1)	0,15	1,3 (0,9-2,0)		
Mioglobina admisión $\geq 110$ ng/ml	0,0001	3,8 (1,9-7,7)			0,0016	3,5 (1,6-7,6)
Angina previa	0,019	2,3 (1,1-4,6)	0,006	2,9 (1,4-6,2)	0,007	2,9 (1,3-6,2)
Infradesnivel ST	0,027	2,2 (1,1-4,3)	0,41 <sup>+</sup>		0,62 <sup>+</sup>	
Supradesnivel ST	0,039	2,6 (1,05-6,5)	0,036	3,1 (1,1-8,7)	0,025	3,4 (1,2-9,8)
PCR > 5 ng/dl*	0,0016	3,5 (1,6-7,5)	0,004	3,2 (1,4-7,2)	0,012	2,8 (1,3-6,4)
Troponina T > 0,033 ng/dl*	0,020	2,4 (1,1-5,1)	0,54 <sup>+</sup>		0,96 <sup>+</sup>	
CK-MB Hombres > 5 ng/dl	0,029	2,2 (1,1-4,6)	0,24 <sup>+</sup>		0,92 <sup>+</sup>	
Mujeres > 3 ng/dl*						

En esta tabla se informan sólo los predictores con p < 0,10 en los análisis univariados.

\* Troponina T, PCR y CK-MB dosadas a las 12 horas del inicio de los síntomas.

<sup>+</sup> El valor p se obtuvo agregando una variable a los cuatro predictores elegidos por el método *stepwise*.

TABLA 3  
*Mioglobina a 12 horas del comienzo de los síntomas y otros predictores univariados y multivariados de muerte o IAM a los 30 días*

	Análisis univariado		Análisis multivariado			
	p	OR (IC 95%)	Con log mioglobina p	OR (IC 95%)	Con mioglobina $\geq$ 110 p	OR (IC 95%)
Logaritmo mioglobina a las 12 horas (ln ng/ml)	0,019	1,8 (1,1-2,8)	0,14	1,4 (0,9-2,4)		
Mioglobina a las 12 horas $\geq$ 110 ng/ml	0,027	2,6 (1,1-5,9)			0,11	2,0 (0,8-5,0)
Angina previa	0,019	2,3 (1,1-4,6)	0,014	2,6 (1,2-5,7)	0,011	2,7 (1,3-5,9)
Infradesnivel ST	0,027	2,2 (1,1-4,3)	0,37 <sup>+</sup>		0,38 <sup>+</sup>	
Supradesnivel ST	0,039	2,6 (1,05-6,5)	0,028	3,2 (1,1-9,2)	0,021	3,4 (1,2-9,8)
PCR > 5 ng/dl*	0,0016	3,5 (1,6-7,5)	0,002	3,6 (1,6-8,3)	0,002	3,6 (1,6-8,3)
Troponina T > 0,033 ng/dl*	0,020	2,4 (1,1-5,1)	0,47 <sup>+</sup>		0,40 <sup>+</sup>	
CK MB Hombres > 5 ng/dl	0,029	2,2 (1,1-4,6)	0,22 <sup>+</sup>		0,20 <sup>+</sup>	
Mujeres > 3 ng/dl*						

En esta tabla se informan sólo los predictores con  $p < 0,10$  en los análisis univariados.

\* Troponina T, PCR y CK-MB dosadas a las 12 horas del inicio de los síntomas.

<sup>+</sup> El valor  $p$  se obtuvo agregando una variable a los cuatro predictores elegidos por el método *stepwise*.

de la edad, el sexo, de la presencia de diabetes, de cambios del segmento ST y de niveles elevados de troponina I y CK-MB. Sin embargo, fueron estudios de intervención (el estudio TIMI 11B evaluó la eficacia de la enoxaparina *versus* heparina no fraccionada y el estudio TACTICS TIMI 18 comparó la estrategia invasiva precoz *versus* conservadora precoz) con criterios de inclusión y exclusión estrictos. (20) MARC en cambio, fue un registro observacional, en el cual el sesgo de selección es mínimo, por lo que conformó una población más cercana al mundo real. Por otra parte, en nuestro estudio, la mediana del tiempo síntomas-extracción de las muestras de sangre fue de sólo 4 horas, mientras que en el TIMI 11B la mediana del intervalo síntomas-aleatorización fue de 14 horas y no se dispone de la misma información en los sueros de los pacientes incorporados en TACTICS TIMI 18. (20)

En el estudio de Sanchis y colaboradores, en pacientes no seleccionados con síndromes coronarios agudos, la elevación concomitante de la mioglobina y la troponina T tuvo valor pronóstico independiente, pero no así los marcadores en forma individual. (21)

En un estudio previo de Holmvang y colaboradores, la mioglobina, la troponina T y la troponina I fueron predictores sólo en el análisis univariado. Sólo el sexo femenino y los cambios electrocardiográficos fueron predictores independientes luego del ajuste multivariado. (22)

El North-Wurttemberg Infarction Study (NOWIS) analizó la mioglobina y la troponina T en 370 pacientes con sospecha diagnóstica de síndrome coronario agudo. A las 4 horas de la admisión, ambos marcadores mostraron una asociación significativa con eventos hospitalarios, pero estos datos no fueron ajustados por otros predictores clínicos. (23)

En el estudio CHECKMATE, la estrategia combinada de utilizar la determinación conjunta de la mioglobina, la CK-MB y la troponina I detectó más eventos en pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo, que otra que combinó sólo la CK-MB y la troponina I. Este estudio analizó el valor de una estrategia de multimarcadores más que el valor independiente de cada marcador en forma individual. (24)

El estudio MARC confirma el valor pronóstico precoz e independiente de la mioglobina en pacientes no seleccionados con síndromes coronarios agudos. De esta manera, se constituye en una herramienta valiosa en el amplio segmento de pacientes que ingresan dentro de las primeras horas de evolución, período durante el cual marcadores como las troponinas o la CK-MB carecen de suficiente sensibilidad.

Por otro lado, en pacientes de Unidad de Dolor Precordial, niveles elevados de mioglobina podrían detectar más precozmente pacientes con síndromes coronarios de riesgo, con lo que se evitarían demoras en la toma de decisiones. La estratificación se complementaría con un marcador más específico (pero no tan precoz) como la troponina T. Debemos aclarar que nuestros resultados no son extrapolables a este tipo de población, lo cual hace necesario comprobar esta combinación en futuras investigaciones. Como ya se mencionó, en el trabajo de Sanchis y colaboradores la asociación de estos dos marcadores constituyó el mayor predictor de riesgo. (20)

Los resultados de nuestro estudio tienen fundamento en que la mioglobina es una proteína citoplasmática, de manera tal que ante una injuria de membrana, se libera más rápidamente que otras proteínas estructurales como la troponina T. Otro mecanismo hipotético sería el de su liberación a la circulación, secundaria a una isquemia severa pero reversible sin lesión de membrana celular.

### Limitaciones

Por motivos logísticos se debió optar por un único dosaje de troponina T, CK-MB masa y proteína C reactiva, a las 12 horas del inicio de los síntomas, en lugar de hacerlo en la admisión, a fin de asegurar su mejor capacidad pronóstica. (5)

La asociación no significativa con mal pronóstico de la mioglobina de admisión (como variable cuantitativa), de la mioglobina y la troponina T a las 12 horas del dolor, cuando se ajustaron por otras variables independientes, puede deberse al bajo poder de las pruebas estadísticas en los análisis multivariados para muestras del tamaño de la estudiada (366 pacientes, 37 eventos).

### Integrantes del estudio MARC

*Directores:* Higa C., Cohen M.

*Comité Asesor:* Cagide A., Nau G., Elizari M., Girotti L., Ciruzzi M., Kevorkián R.

*Comité de Puntos Finales Clínicos Independiente:* Oliveri R., Blanco P.

*Comité de Estudios Funcionales:* Masoli O., Castellano J. L., Lewcowicz M.

*Comité de Análisis Electrocardiográfico:* Dini A., Jahke C., Makhoul S., Cerdán J., Toledo N.

*Laboratorio Central (Laboratorio Central del Hospital Alemán):* Pagano P., Piorno P., Lafage M., Firpo M., Costa A., Domecq P.

Análisis Estadístico: Marta García Ben.

#### *Centros Participantes*

Clínica Bazterrica: Castillo Costa G., Mauro V., Barrero C.

Clínica Constituyentes: Ramos S., Nul D.

Clinica de la Pequeña Familia (Junín, Pcia. de Bs. As.): Córdoba N., Caldirola S.

Clínica Mater Dei: Cañal A., El Bis M., Carabajales J., Calviño R.  
Corporación Médica de San Martín: Farras A., Memoli R., Ahuad Guerrero A.

Hospital Alemán: Giorgini J., Rodríguez Pagani C., Nau G.

Hospital Carrillo: Rizzo M., Quiroga M.

Hospital Central de Mendoza: Campana B., Del Valle Tuma H., Batalla E., Juri J. C.

Hospital Churruca: Masuelli M., Cevallos C., Consoli M.

Hospital de Clínicas: Rojas F., Pízzela M., Bagnasco R., Martínez Martínez J.†, Lerman J.

Hospital Eva Perón: Deluso D., Sinisi A.

Hospital Israelita: Reyna C., Pino D., Soifer S.

Hospital Militar Central: Molinengo A., Bolaños A., Esper R.

Hospital Posadas: Romera G., Balestrini A.

Hospital Ramos Mejía: Dini A., Cerdán J., Toledo N.

Hospital Santojanni: Zuanich E., Strumminger M., Prieto N.

Institutos Médicos Antártida: Giorgi M., Schygiel P., Sokn F.  
Instituto Sacre Coeur: Makhoul S., Jahke C., Martínez L., Tuda M.

Policlínico Bancario: Lewcowicz M., Scalice A., Teijeira V., Muryan S.

### Agradecimientos

A la Sra. Liliana Capdevila, por su paciencia y predisposición.

Al Dr. Juan Krauss, por su decisivo apoyo.

A ROCHE Argentina, por la provisión para el estudio de los recursos bioquímicos, logísticos y de impresión gráfica.

### SUMMARY

Prognostic Value of Myoglobin in Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes

#### Background

Myoglobin is an early marker for myocardial necrosis. The prognostic value of myoglobin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes (ACS) within the first hours of symptoms is poorly defined.

#### Objective

Our purpose was to determine the relationship of myoglobin levels at admission and 30-day death/MI among patients (pts) with non ST-elevation ACS.

#### Research Design and Methods

A total of 366 pts with non ST-elevation ACS were enrolled in a prospective multicentric cohort study. Myoglobin levels were measured at hospital admission. A second serum sample at 12 hours of symptom onset was used to measure troponin T, C-reactive protein, and CK-MB mass. Measurements were blinded and centralized. The study endpoint was death or MI at 30 days. Multivariable analysis was used to assess the association between myoglobin and the clinical endpoint.

#### Results

Median time from the onset of symptoms was 4 hours. Death or myocardial infarction occurred in 10.1 % of patients at 30 days. By stepwise logistic regression, the association of admission myoglobin and Death/MI at 30 days (OR 3.5 [95% CI: 1.6 - 7.6]) was independent of other clinical and biochemical markers.

#### Conclusions

ACS patients with early elevated myoglobin are at higher risk for 30 day death and MI. Early myoglobin sampling adds incremental information independently of standard clinically utilized markers.

**Key words:** Myoglobin - Prognosis - Acute coronary syndromes

### BIBLIOGRAFÍA

1. Roberts R, Fromm RE. Management of acute coronary syndromes based on risk stratification by biochemical markers: an idea whose time has come. *Circulation* 1998;98:1831-3.
2. Christenson RH, Duh SH, Newby LK, Ohman EM, Califf RM, Granger CB, et al. Cardiac troponin T and cardiac troponin I: relative values in short-term risk stratification of patients with acute coronary syndromes. GUSTO-IIa Investigators. *Clin Chem* 1998;44:494-501.
3. Lüscher MS, Thygesen K, Ravkilde J, Heickendorff L. Applicability of cardiac troponin T and I for early risk stratification in unstable coronary artery disease. TRIM Study Group. *Thrombin Inhibition in Myocardial ischemia. Circulation* 1997;96:2578-85.
4. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreyman G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 1997;337:1648-53.
5. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al; American College of Cardiology; American Heart

- Association. Committee on the Management of Patients With Unstable Angina. 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.
6. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, et al; Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002;23:1809-40.
  7. Goldberg RJ, Steg PG, Sadiq I, Granger CB, Jackson EA, Budaj A, et al. Extent of, and factors associated with, delay to hospital presentation in patients with acute coronary disease (the GRACE registry). *Am J Cardiol* 2002;89:791-6.
  8. Yarzebski J, Goldberg RJ, Gore JM, Alpert JS. Temporal trends and factors associated with extent of delay to hospital arrival in patients with acute myocardial infarction: the Worcester Heart Attack Study. *Am Heart J* 1994;128:255-63.
  9. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, Granger CB, Katus HA, Hamm CW, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1333-41.
  10. Kontos MC, Anderson FP, Schmidt KA, Ornato JP, Tatum JL, Jesse RL. Early diagnosis of acute myocardial infarction in patients without ST-segment elevation. *Am J Cardiol* 1999;83:155-8.
  11. Srinivas VS, Cannon CP, Gibson CM, Antman EM, Greenberg MA, Tanasijevic MJ, et al. Myoglobin levels at 12 hours identify patients at low risk for 30-day mortality after thrombolysis in acute myocardial infarction: a Thrombolysis in Myocardial Infarction 10B substudy. *Am Heart J* 2001;142:29-36.
  12. Jernberg T, Lindahl B, James S, Ronquist G, Wallentin L. Comparison between strategies using creatine kinase-MB(mass), myoglobin, and troponin T in the early detection or exclusion of acute myocardial infarction in patients with chest pain and a nondiagnostic electrocardiogram. *Am J Cardiol* 2000;86:1367-71, A5.
  13. de Winter RJ, Koster RW, Sturk A, Sanders GT. Value of myoglobin, troponin T, and CK-MBmass in ruling out an acute myocardial infarction in the emergency room. *Circulation* 1995;92:3401-7.
  14. Kontos MC, Anderson FP, Hanbury CM, Roberts CS, Miller WG, Jesse RL. Use of the combination of myoglobin and CK-MB mass for the rapid diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J Emerg Med* 1997;15:14-9.
  15. Jurlander B, Clemmensen P, Wagner GS, Grande P. Very early diagnosis and risk stratification of patients admitted with suspected acute myocardial infarction by the combined evaluation of a single serum value of cardiac troponin-T, myoglobin, and creatine kinase MB(mass). *Eur Heart J* 2000;21:382-9.
  16. Polanczyk CA, Lee TH, Cook EF, Walls R, Wybenga D, Johnson PA. Value of additional two-hour myoglobin for the diagnosis of myocardial infarction in the emergency department. *Am J Cardiol* 1999;83:525-9.
  17. Zimmerman J, Fromm R, Meyer D, Boudreaux A, Wun CC, Smalling R, et al. Diagnostic marker cooperative study for the diagnosis of myocardial infarction. *Circulation* 1999;99:1671-7.
  18. De Lemos JA, Antman EM, Giugliano RP, Morrow DA, McCabe CH, Charlesworth A, et al. Very early risk stratification after thrombolytic therapy with a bedside myoglobin assay and the 12-lead electrocardiogram. *Am Heart J* 2000;140:373-8.
  19. Cañal A, El Bis M, Higa C, Zeballos C, Masuelli M, Consoli M y col. Poder pronóstico independiente y precoz de la mioglobina en los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST. Comparación con la troponina T, proteína C reactiva y CPK MB masa. *Rev Argent Cardiol* 2004;72:143 (Abstract).
  20. de Lemos JA, Morrow DA, Gibson CM, Murphy SA, Sabatine MS, Rifai N, et al. The prognostic value of serum myoglobin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Results from the TIMI 11B and TACTICS-TIMI 18 studies. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:238-44.
  21. Sanchis J, Bodi V, Llacer A, Facila L, Nunez J, Bertomeu V, et al. Usefulness of concomitant myoglobin and troponin elevation as a biochemical marker of mortality in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2003;91:448-51.
  22. Holmvang L, Luscher MS, Clemmensen P, Thygesen K, Grande P. Very early risk stratification using combined ECG and biochemical assessment in patients with unstable coronary artery disease (A thrombin inhibition in myocardial ischemia [TRIM] substudy). The TRIM Study Group. *Circulation* 1998;98:2004-9.
  23. Stork TV, Wu AH, Muller-Bardorff M, Gareis R, Muller R, Hombach V, et al; North-Wurttemberg Infarction Study (NOWIS) Group. Diagnostic and prognostic role of myoglobin in patients with suspected acute coronary syndrome. North-Wurttemberg Infarction Study (NOWIS) Group. *Am J Cardiol* 2000;86:1371-4, A5.
  24. Newby LK, Storrow AB, Gibler WB, Garvey JL, Tucker JF, Kaplan AL, et al. Bedside multimarker testing for risk stratification in chest pain units: The chest pain evaluation by creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I (CHECKMATE) study. *Circulation* 2001;103:1832-7.