

7. MARCADORS CARDIACS

Marina Canyelles Vich (1), Jaume Barallat Martínez de Osaba (2)

(1) Especialista en formació de Bioquímica Clínica. Servei de Bioquímica de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

(2) Facultatiu Especialista en Anàlisis Clíniques/Bioquímica. Laboratori Clínic Metropolitana Nord. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona.

1. PÈPTIDS NATRIURÈTICS

1. Introducció

Els pèptids natriurètics (PN) són pèptids amb diferents efectes biològics que es classifiquen en 3 famílies: PN de tipus A (auricular), de tipus B (brain) i de tipus C. Els de tipus A i B són de producció majoritària al cardiomiocit i tenen efecte sistèmic (1). Els seus efectes estan mediat per la unió a 3 tipus de receptors: 2 funcionals (els receptors s'expressen a sistema cardiovascular i altres òrgans com pulmó o ronyó entre d'altres), i un d'aclariment. Els PN són antagonistes del sistema renina-angiotensina-aldosterona causant una reducció de la resistència vascular perifèrica i un increment de la natriüresi i la diüresi (2).

Els PN de tipus B són els de major interès per la seva utilitat clínica. Es sintetitza en forma de pre-prohormona (pre-proBNP) i escindint-se el pèptid senyal per convertir-se en proBNP. La major part s'escindeix posteriorment a nivell intracel·lular o durant la seva secreció a la circulació donant lloc finalment a la porció aminoterminal del proBNP (NT-proBNP) i al BNP.

La secreció de BNP i NT-proBNP és equimolecular. Les seves vides mitges aproximades són de 21 minuts pel BNP i de 70 minuts pel NT-proBNP. Existeixen immunoassaigs per a mesurar ambdós pèptids, però degut a la seva superior vida mitja *in vivo* i la seva millor estabilitat *in vitro*, la determinació de NT-proBNP és més comuna(3).

1) Levin ER, Gardner DG, Samson WK. **Natriuretic peptides**. *N Engl J Med*. 1998;339:321---8.

2) Koller KJ, Goeddel DV. **Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors**. *Circulation*. 1992;86:1081---8.

3) D.A. Pascual-Figal, J. Casademont, J.M. Lobos, P. Piñera, A. Bayés-Genis, J. Ordóñez-Llanos, *et al*. **Documento de Consenso y recomendaciones sobre el uso de los péptidos natriuréticos en la práctica clínica**. *Rev Clín Esp*. 2016

Valors (pg/mL)	Interpretació
NT-proBNP	
< 300 (Urgències) < 125 (Ambulatori)	Insuficiència Cardíaca molt improbable
BNP	
< 100 (Urgències) < 35 (Ambulatori)	Insuficiència Cardíaca molt improbable

2. Literatura relacionada amb COVID-19

1) Chen T et al, **Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019:retrospective study**. *BMJ* 2020 → Els morts tenien una mitjana de NT-proBNP de 800 pg/mL vs els curats que la tenien de 72 pg/mL. El percentatge de pacients amb valors >285 pg/mL en els morts era del 85 % i en els curats del 18 %.

2) Inciardi RM et al, **Cardiac Involvement in a Patient with coronavirus disease 2019 (covid-19)**. *JAMA Cardiology* 2020 → Reporten el cas d'una dona que consulta a un servei d'urgències per fatiga severa de 2 dies d'evolució i que reporta haver tingut febre i tos la setmana anterior. La pacient ingressa a la UCI amb diagnòstic de sospita de miopericarditis. Evolució de les concentracions de NT-proBNP (pg/mL) durant els 7 dies d'ingrés (en el moment de la publicació la pacient seguia ingressada):

- i. Dia 1: 5647
- ii. Dia 2: 8465
- iii. Dia 3: 8133
- iv. Dia 4: 5113
- v. Dia 5: 2827
- vi. Dia 6: NA
- vii. Dia 7: NA

2. TROPONINES ULTRASENSIBLES

1. Introducció

El complex de troponina consta de tres polipèptids; Troponina I, Troponina C i, Troponina T, que juntament amb la actina i la miosina juguen un paper clau en la contracció muscular. Tant la troponina T com la troponina I presenten isoformes cardíaques, no presents en el múscul esquelètic, habitualment anomenades cTnT i cTnI, quantificables amb alta sensibilitat i especificitat mitjançant tècniques d'immunoassaig.

Incrementos tant de cTn-T com de cTn-I en sang reflecteixen necrosis de les cèl·lules miocardiàques però no indiquen el mecanisme subjacent (1). Els immunoassaigs actuals, anomenades proves d'alta sensibilitat, tenen la capacitat de detectar concentracions molt baixes d'aquestes cTn, mesurant el p99 de la població sana amb una precisió òptima (CV ≤ 10%) (2).

Quan hi ha dany miocardiàc i es produeix un alliberament de troponines cardíaques a circulació, la cinètica és la següent: augment significatiu de la concentració en les

primeres 2 – 3 hores post dany i pic al cap de 18 – 24 hores, podent romandre elevades durant un període de fins a 14 dies (3).

La semi vida de les troponines en circulació és molt curta, aproximadament de 2 hores. La majoria de guies clíniques sobre la utilització de troponines cardíques en el diagnòstic del IAM aconsellen fer servir punts de tall dobles, ajustats a valors de normalitat definits per cada laboratori, i algorismes cinètics acompanyats de variables clíniques.

La variabilitat biològica intraindividual i inter-individual és del 30,5% i 89,95% respectivament per a la Troponina T mesurada en sèrum. En el cas de la Troponina I la intraindividual és de 37,1 % per el plasma i 14,05 % per el sèrum; i la inter-individual és de 179,2 % en plasma i 63,75% en sèrum. (Valors obtinguts de la base de dades de la Societat Espanyola de Medicina del Laboratori – SEQML)

1) Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. **Biomarkers in acute cardiac disease. The present and the future.** *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(1):1-11

2) Apple FS, Sandoval Y, Jaffe AS, Ordonez-Llanos J. **Cardiac Troponin Assays: Guide to understanding analytical characteristics and their impact on clinical care.** *Clin Chem.* 2017AD;63(1):73-81

3) Santaló Bel M, Guinda Soldevila J, Ordóñez Llanos J. **Marcadores biológicos de necrosis miocárdica.** *Rev Esp Cardiol.* 2003;56(7):703-20

2. Literatura relacionada amb COVID-19 (en general la majoria d'estudis fan referència a Tnl i no a TnT)

1) Zhou F et al, **Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study.** *Lancet* 2020 → Els pacients que morien tenien significativament valors més alts de hsTnl. OR de 80,07 per valors >28 pg/mL (p<0,0001). 28 pg/ml és el p99.

2) Lippi G and Plebani M, **Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection;** *Clin Chem Lab Med* 2020 → Aquells pacients admesos a la UCI presenten Tnl 2.2 vegades superiors. Dels 8 estudis que inclou només dos troben clarament un augment de Tnl en els pacients amb COVID-19 (12% i 8%).

3) Shi S et al, **Association of Cardiac Injury with mortality in hospitalized patients with Covid-19 in Wuhan, China** *JAMA Cardiology* 2020 → 19,7% dels pacients amb COVID-19 manifestaven dany cardíac (demostrat per elevació de hsTnl). Els pacients amb afectació cardíaca presentaven valors de Tnl de 0,19 ug/L mentre que els que no en presentaven tenien uns valors <0,006. Els pacients amb afectació cardíaca tenien una mortalitat del 51,2% versus els que no en tenien, que només presentaven una mortalitat del 4,5%.

4) Guo T, et al **Cardiovascular Implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (covid-19)** *JAMA Cardiology* 2020 → No dona mitges ni mitjanes de valors però és un dels pocs estudis amb TnT. Increments de TnT

independentment de si els pacients presentaven patologia cardiovascular prèvia impliquen una major taxa de mortalitat:

- CVD + increment TnT → Mortalitat 69,4 %
- No CVD + increment TnT → Mortalitat 37,5 %
- CVD + No increment TnT → Mortalitat 13,3 %
- No CVD + No increment TnT → Mortalitat 7,6 %

5) Huang C et al, **Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China**. *Lancet* 2020 → Els pacients amb COVID-19 tenen uns valors de TnI incrementats un 12% respecte al valor de referència. Pacients a la UCI: mitjana 3,3 pg/mL i un 31% presenta >28 pg/mL (p99). Pacients NO UCI: mitjana 3,5 pg/mL i un 4% > 28 pg/mL

6) Inciardi RM et al, **Cardiac Involvement in a Patient with coronavirus disease 2019 (covid-19)**. *JAMA Cardiology* 2020 → Reporten el cas d'una dona que consulta a un servei d'urgències per fatiga severa de 2 dies d'evolució i que reporta haver tingut febre i tos la setmana anterior. La pacient ingressa a la UCI amb diagnòstic de sospita de miopericarditis. Evolució de les concentracions de hsTnT (ng/mL) (<0,01 ng/mL valor de referència) durant els 7 dies d'ingrés (en el moment de la publicació la pacient seguia ingressada):

- viii. Dia 1: 0,24
- ix. Dia 2: 0,59
- x. Dia 3: 0,78
- xi. Dia 4: 0,89
- xii. Dia 5: 0,76
- xiii. Dia 6: 0,65
- xiv. Dia 7: 0,63