

## **Rendimiento de la proteína ligadora de ácidos grasos del miocito para el diagnóstico de infarto de miocardio.**

### **Autores:**

**Dr. Álvaro Idrovo<sup>1</sup>, Dr Luis A.Cortés<sup>2</sup>, Víctor Aldana<sup>3</sup>, Dr. Sergio Vasquez<sup>3</sup>, Dr. Daniel Isaza<sup>4</sup>, Dr. Rodolfo Dennis<sup>5</sup>.**

Especialista Medicina Interna. Fellow Cardiología. Universidad del Rosario. Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología<sup>1</sup>. Especialista Emergenciología<sup>2</sup>. Especialista Medicina Interna, Cardiología<sup>3</sup>. Especialista en Cardiología. Jefe Servicio Cardiología y Unidad de Cuidado Intensivo Coronario. Profesor Titular. Facultad de Medicina. Universidad del Rosario. Fundación Cardioinfantil – Instituto Cardiología<sup>4</sup>. Especialista Medicina Interna, Neumología. Magister Epidemiología. Jefe Servicio de Medicina Interna. Universidad del Rosario. Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología<sup>5</sup>.

Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología

Colegio Mayor Nuestra Señora del Rosario  
Facultad de Medicina  
Bogotá D.C. – Colombia 2015

**UNIVERSIDAD**

Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario

**FACULTAD**

Medicina

**DEPARTAMENTO**

Ciencias Médicas

**TITULO**

**Rendimiento de la proteína ligadora de ácidos grasos del miocito en el servicio de urgencias para el diagnóstico de infarto de miocardio.**

**LINEA DE INVESTIGACION**

Investigación en Diagnóstico Cardiovascular

**INSTITUCION**

Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología

**TIPO DE INVESTIGACIÓN**

Investigación Postgrado

**Investigadores**

Dr. Álvaro Idrovo

Dr. Luis A. Cortés

Dr. Víctor G. Aldana

Dr. Sergio H. Vásquez L

Dr. Daniel Isaza R.

Dr. Rodolfo Dennis V.

**ASESOR TEMÁTICO**

Dr. Daniel Isaza

**ASESOR METODOLÓGICO**

Dr. Rodolfo Dennis

## **Nota de Salvedad de Responsabilidad Institucional**

**“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.**

## **Agradecimientos**

Directivas Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología  
Drs. Reinaldo Cabrera Q.E.P.D., Camilo Cabrera, Santiago Cabrera.

Departamento Cardiología, Urgencias Fundación Cardioinfantil – Instituto de  
Cardiología

Laboratorio Biopass

A Dios por prestarnos la vida  
A nuestras familias por su ayuda infinita  
A nuestros maestros y pacientes

<b>Contenido</b>	<b>Página</b>
1. Título	01
2. Resumen	
3. Introducción	10
4. Justificación	11
5. Planteamiento del Problema	12
6. Marco Teórico	13
6.1. Infarto Agudo de Miocardio	13
6.2. Biomarcadores de infarto	14
6.3. Troponinas (T e I)	14
6.4. Creatin Cinasa específica de (CK-MB)	15
6.5. Proteína ligadora de ácidos grasos del miocito (h-FABP)	15
7. Objetivos	17
7.1. Objetivo Principal	17
7.2. Objetivos Secundarios	17
8. Hipótesis	18
8.1. Hipótesis Nula	18
8.2. Hipótesis Alterna	18
9. Metodología	19
9.1. Tipo y diseño general del estudio	19
9.2. Población y referencia de la muestra	19
9.3. Selección y tamaño de la muestra	19
9.4. Criterios de inclusión	20
9.5. Criterios de exclusión	20
9.6. Plan de reclutamiento	20
9.7. Variables independientes	20
9.8. Variable dependiente	20
9.9. Procedimiento para la recolección de la información	21
9.10. Toma de las muestras	21

<b>Contenido</b>	<b>Página</b>
9.11. Análisis de las muestras en el laboratorio	21
9.12. Métodos para el control de calidad de los datos	22
9.13. Métodos y asignación a los grupos de estudio	22
10. Procedimiento para garantizar aspectos éticos en las investigaciones con sujetos humanos.	24
11. Plan de análisis de los resultados	25
12. Conflictos de interés	26
13. Financiación	27
14. Referencias bibliográficas	28
Anexo 1:	
Consentimiento informado	31
Cronograma de actividades	35
Presupuesto	36

## **Lista de Gráficas**

## **Página**

Gráfica metodología

23

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar la eficacia diagnóstica de CardioDetect (Proteína ligadora de ácidos grasos del miocito) contra la troponina I en la detección temprana del Infarto Agudo de Miocardio, en un grupo de pacientes con dolor torácico típico agudo en el servicio urgencias de la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología.

**Métodos:** Estudio de prueba diagnóstica, de corte transversal en el servicio de urgencias de la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología. Se evaluó el rendimiento diagnóstico de la proteína ligadora de ácidos grasos del miocito en 38 pacientes (28 pacientes con diagnóstico de infarto agudo de miocardio y 10 pacientes con diagnóstico de angina inestable) quienes consultaron al servicio de urgencias de la Fundación Cardioinfantil dentro de las 3 primeras horas de inicio de los síntomas.

**Resultados:** El promedio de edad fue de 63 años. De los 28 pacientes con síndrome coronario tipo infarto agudo de miocardio, CardioDetect® resultó positiva en 27 ocasiones, mientras que resultó positiva en 1 de 10 pacientes con diagnóstico final de angina inestable, calculándose sensibilidad y valor predictivo positivo de 96.4%, especificidad y valor predictivo negativo de 90%, LR positivo 9.64 y LR negativo 0.04. En cuanto a la troponina, de los 28 pacientes con infarto agudo de miocardio, mostró positividad en 15 casos mientras en los pacientes con diagnóstico final de angina inestable no hubo positividad en ningún paciente, calculándose entonces sensibilidad del 53%, especificidad de 100%, VPP 100% y valor predictivo negativo 43.5%.

## ABSTRACT

**Objective** To evaluate the diagnostic efficacy of CardioDetect (Heart type fatty acid binding protein) against Troponin I in the early detection of myocardial infarction in patients with acute chest pain in the emergency department of the Cardioinfantil Foundation – Cardiology Institute .

**Materials and methods:** Diagnostic test study, cross-sectional in the emergency department of the Cardioinfantil Foundation - Cardiology Institute. The diagnostic performance of the myocyte fatty acid binding protein was evaluated in 38 patients (28 patients with a diagnosis of acute myocardial infarction and 10 patients with a diagnosis of unstable angina) who consulted the emergency department of the Cardioinfantil Foundation within 3 first hours of onset of symptoms.

**Results:** The average age was 63 years. Of the 28 patients with acute myocardial infarction coronary syndrome, Cardiodetect® was positive in 27 occasions, while it was positive in 1 of 10 patients with a final diagnosis of unstable angina, with a sensitivity and a positive predictive value of 96.4%, specificity and value Predictive negative of 90%, likelihood ratio positive 9.64 and likelihood ratio negative 0.04. As for troponin, of the 28 patients with acute myocardial infarction, it showed positivity in 15 cases, whereas in patients with a final diagnosis of unstable angina, there was no positivity in any patient, with a sensitivity of 53%, specificity of 100% Positive predictive value of 100%, negative predictive value of 43.5%.

### 3. INTRODUCCIÓN

El dolor torácico es una de las principales causas de consulta en los servicios de urgencias y especialmente en centros de referencia como nuestra institución. De la misma manera en los Estados Unidos es la segunda causa de ingreso hospitalario, de los cuales solo un escaso porcentaje se confirma finalmente en infarto agudo de miocardio<sup>1</sup>.

El infarto agudo de miocardio es una de las principales causas de muerte en el mundo, muchas de las muertes podrían ser evitadas si el tratamiento se inicia de manera oportuna. Las primeras horas de evolución del infarto de miocardio son vitales para detener el daño del tejido miocárdico<sup>2</sup>.

La alta tasa de eventos coronarios agudos y el tiempo dependiente de los desenlaces finales en relación con el inicio de las intervenciones clínicas que se realicen en estos pacientes, ameritan que se realicen estudios para tratar de identificar pacientes con infarto agudo de miocardio de manera temprana en nuestros servicios agregando que la identificación y diferenciación de infarto agudo de miocardio de la angina inestable, la otra entidad que comprende el espectro del síndrome coronario agudo sin elevación de segmento ST, matiza un cambio en el pronóstico del paciente y en algunos casos especiales de la intervención terapéutica.

El diagnóstico de infarto agudo de miocardio en ciertos escenarios clínicos es difícil porque depende, a pesar de los avances tecnológicos, de un juicio clínico crítico adecuado y de valorar adecuadamente los síntomas del paciente (lo cual es la base más importante de nuestro ejercicio médico) para complementarlos con ayudas diagnósticas como las imágenes en cardiología, el electrocardiograma y los biomarcadores de daño miocárdico.

A través del tiempo se han desarrollado múltiples biomarcadores de daño miocárdico para el diagnóstico temprano de infarto agudo de miocardio, se ha perseguido el biomarcador ideal el cual debería tener una concentración considerable en el miocardio,

ausencia de su concentración en tejidos no cardiacos, liberación rápida sérica al momento de la isquemia, correlación con el daño isquémico, rápido reporte, barato y fácil de procesar, teniendo hoy en día la troponina ultrasensible como “gold estándar” porque cumple muchas de las características anteriores pero se sigue en el desarrollo de nuevas moléculas que buscan superar sus características operativas.

A través de la historia se han identificado biomarcadores que se fueron utilizando con mejores rendimientos diagnósticos con el pasar del tiempo iniciando en 1954 con el uso de la AST (aspartato aminotransferasa)<sup>26</sup>, posteriormente en 1955 la LDH (lactato deshidrogenasa)<sup>26,27</sup>, poco específicas para infarto agudo de miocardio, en 1960 inició el uso de CK – Total (creatin quinasa)<sup>26,28</sup> con posterior desarrollo en 1972 de su isoforma CK – MB, en 1985 CK – MB masa la cual era más específica para tejido cardiaco que las anteriores, hasta llegar a 1963 cuando llega el descubrimiento de la troponina; desde entonces se ha desarrollado en los años 80 y los 90 hasta tres generaciones de troponinas hasta llegar en 2007 a la troponina de 4ta generación y la quinta generación en 2010 la cual es llamada troponina ultrasensible por su especial muy alta sensibilidad<sup>30</sup>.

Posteriormente se han tratado de desarrollar nuevos biomarcadores que superen y/o complementen el valor diagnóstico de la troponina para el diagnóstico de infarto agudo de miocardio.

El presente trabajo tiene como objetivo determinar la capacidad operativa de la proteína ligadora de ácidos grasos del miocito (CardioDetect®) en el servicio de urgencias para la detección temprana de infarto agudo de miocardio.

## 4. JUSTIFICACIÓN

El diagnóstico precoz del síndrome coronario agudo basado en muestras para identificar biomarcadores contribuiría a la atención oportuna de los pacientes, facilitando el triage adecuado de estos pacientes, direccionando su manejo y aproximación clínica, agilizando el traslado a unidades de cuidado coronario y promoviendo el descongestionamiento de los servicios de urgencias.

La h-FABP es una nueva proteína citosólica con el potencial para el diagnóstico precoz de Infarto Agudo de Miocardio, la detección temprana de reinfarto, detección de reperfusión y la estimación del tamaño del infarto. Sin embargo, existe incertidumbre en la práctica clínica sobre su valor adicional en comparación con los marcadores disponibles en la actualidad como la mioglobina, CK-MB o troponinas.

Algunos estudios han demostrado que estos biomarcadores (con la excepción de la mioglobina) son relativamente insensibles para la detección precoz del IAM en las primeras 6 h después del inicio de los síntomas, limitando la aproximación diagnóstica en este intervalo de tiempo. Las terapias de reperfusión en este intervalo de tiempo se asocian con las mayores reducciones en las tasas de morbilidad y mortalidad.

A través de la historia, los biomarcadores de daño miocárdico han evolucionado en sus capacidades operativas volviéndose cada vez más sensibles y específicos para la detección temprana de infarto agudo de miocardio sin embargo, a pesar de estos avances, existen falsos negativos con el uso de troponina dado la ventana no diagnóstica en las primeras 3 horas de iniciado los síntomas anginosos, por lo que consideramos que es muy importante determinar si en este período existe otro biomarcador que supere a la troponina y permita detectar infartos agudo de miocardio aún más temprano para así tratar de modificar el curso de la enfermedad en un estadio fisiopatológico precoz, por lo cual deseamos probar las características operativas de la proteína ligadora de ácidos grasos del miocito en este escenario y compararlo contra la troponina.

## 5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la mayoría de los casos la sintomatología del infarto agudo de miocardio es muy difusa, se estima que uno de cada cinco casos sintomáticos presenta un infarto. En la mitad de los casos el electrocardiograma no permite un diagnóstico confiable. Esta dificultad para establecer el diagnóstico retrasa el inicio del tratamiento, lo cual puede ser decisivo para el paciente.

El dolor torácico en ocasiones representa un verdadero reto diagnóstico, manifestándose de diferentes maneras y correspondiendo con causas diversas, hasta el momento no se han identificado pruebas paraclínicas que permitan orientar tempranamente el diagnóstico en estos pacientes.

Los biomarcadores cardíacos se han transformado en una de las herramientas diagnósticas más importantes; permitiendo acortar el tiempo de diagnóstico. Además brindan una ayuda sustancial en la estratificación de los pacientes en las primeras fases de isquemia.

Si bien ha existido un avance importante en el tiempo en el desarrollo de biomarcadores de daño miocárdico, los cuales son cada vez más sensibles y específicos, se necesitan identificar pruebas que detecten isquemia miocárdica cada vez más precoz desde el inicio de los síntomas, porque esto conllevará a tomar decisiones críticas e interrumpir la historia natural de la enfermedad de manera temprana lo cual impactaría positivamente en el pronóstico de los pacientes.

El rendimiento operativo de la hFABP en el diagnóstico temprano del infarto agudo de miocardio, establecido dentro de las primeras tres horas de inicio de los síntomas, tendría mayor sensibilidad y especificidad que la troponina I actual patrón de oro para el diagnóstico de infarto agudo de miocardio.

## 6. MARCO TEÓRICO

El infarto de miocardio es la principal causa global de mortalidad y morbilidad, siendo considerada como la pandemia más importante del siglo XXI<sup>3</sup>. De la misma manera se calcula que para el año 2030 la enfermedad cardiovascular continuará siendo la principal causa de mortalidad por encima de los eventos cerebro vasculares, infección por VIH/SIDA y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En nuestro medio se desconoce la proporción exacta de pacientes que fallecen antes de consultar a una institución de salud, en estados unidos se cree esta cifra podría ser entre 300.000 y 400.000 pacientes al año<sup>4</sup>.

Se ha optimizado la atención pre-hospitalaria, las ayudas diagnósticas y las unidades de cuidado coronario. Demostrando que las intervenciones realizadas tempranamente en el curso de un evento coronario disminuyen las tasas de muerte intrahospitalaria, la aparición de arritmias y la morbilidad generada por el infarto de miocardio<sup>5</sup>.

### 6.1. Infarto Agudo de Miocardio

El termino infarto de miocardio podría ser usado cuando existe evidencia de necrosis en un escenario clínico compatible con isquemia de miocardio. Estas manifestaciones clínicas están representadas por un incremento de las troponinas como biomarcadores cardiacos por encima del percentil 99th junto con evidencia de alguno de los siguientes: síntomas de isquemia, cambios electrocardiográficos secundarios a isquemia, presencia de ondas q patológicas, evidencia de alteraciones contractilidad por ecocardiografía o perdida de la viabilidad miocárdica en estudios de medicina nuclear<sup>6</sup>.

Es obligatorio en todo paciente con sospecha clínica de un síndrome coronario agudo la realización de un electrocardiograma de 12 derivaciones inmediatamente después del ingreso hospitalario<sup>7,8</sup>. Las ondas T picudas hiperagudas son las primeras manifestaciones de una obstrucción coronaria aguda, sin embargo muy frecuentemente no se encuentran presentes cuando el paciente ingresa. La presencia de elevación del segmento ST es la principal característica que indica la presencia de lesión<sup>9</sup>.

La especificidad diagnóstica de los criterios clínicos y del electrocardiograma, especialmente en las fases iniciales, es baja. Mostrando un mayor rendimiento en los

eventos coronarios con elevación del ST, pero cuando no existen alteraciones de este se hacen necesarias valoraciones seriadas de los biomarcadores para realizar el diagnóstico<sup>10</sup>.

## 6.2. Biomarcadores de infarto

La interrupción de la irrigación sanguínea hacia el miocardio provoca falta de oxígeno y deterioro del metabolismo energético, lo que debilita marcadamente la membrana del sistema celular del miocardio ocasionando la permeabilidad de las mismas. Esta permeabilidad celular permite la liberación de proteínas desde el tejido miocárdico necrosado al torrente sanguíneo, por lo cual se pueden perder:

- Troponinas (Tn T – Tn I)
- Creatin Cinasa específica de (CK-MB)
- Proteína ligadora de ácidos grasos del miocito (h-FABP)

La detección de estos biomarcadores cardiacos en el torrente sanguíneo permite determinar el diagnóstico de necrosis del musculo cardiaco que clínicamente se representa como infarto de miocardio<sup>11</sup>.

## 6.3. Troponinas (T e I)

Las troponinas forman parte de la proteína de unión de tropomiosina del aparato contráctil de los miocitos cardiacos, por lo cual son específicas en la necrosis miocárdica<sup>12</sup>. Los análisis cuantitativos actuales han permitido que estas muestras ofrezcan un método más sensible tanto para el diagnóstico del infarto agudo de miocardio como para la estratificación del riesgo<sup>13</sup>. En la actualidad son los marcadores de mayor utilidad clínica dadas su alta sensibilidad y especificidad, cercanas al 97% posterior a la sexta hora de iniciados los síntomas; estas características hacen obligatorio que en pacientes con un biomarcador negativo dentro de las primeras seis horas de inicio de los síntomas sugestivos de un síndrome coronario agudo, deban repetirse las muestras entre ocho y doce horas de comienzo del cuadro (I-B)<sup>7,8</sup>.

El diagnóstico con biomarcadores con troponina en pacientes con síndrome coronario agudo ha sido un componente esencial en la evaluación y cuidado de estos pacientes, confiriendo importantes implicaciones terapéuticas y pronósticas<sup>13</sup>.

#### **6.4. Creatin Kinasa específica de (CK-MB)**

Son las muestras alternativas a las troponinas. Tal como ocurre con las troponinas un valor positivo es definido como un incremento mayor al percentil 99th sobre el límite superior de lo normal<sup>14</sup>. Estas mediciones deben ser tomadas al momento de la primera valoración del paciente y entre 6 y 9 horas posterior a esta para demostrar el incremento o la caída de los niveles séricos. Ocasionalmente pueden requerirse nuevas tomas 12 a 24 horas después cuando no han mostrado un incremento y la sospecha clínica para infarto de miocardio es alta<sup>15</sup>. La medición de CK total no es recomendada en la actualidad para el diagnóstico, por su distribución en músculo esquelético amplia y la falta de especificidad de esta enzima.

#### **6.5. Proteína ligadora de ácidos grasos del miocito (h-FABP)**

La h-FABP es una proteína enzimática de bajo peso molecular (14-15kDa) que actúa como transportadora de ácidos grasos. Esta se encuentra en corazón, músculo esquelético y plasma; la concentración en miocitos cardiacos es diez veces mayor que en el músculo esquelético, con concentraciones que están aproximadamente 0.5mg/g de peso húmedo del tejido cardíaco<sup>16</sup>.

En condiciones normales la h-FABD no está presente en el plasma o líquido intersticial, la lesión miocárdica conduce a la rápida liberación de h-FABP en la circulación con aumento de los niveles séricos. Se libera en la sangre después de 1,5 horas del inicio de los síntomas de un infarto, alcanzando su pico alrededor de las 6 horas y retornando a los valores basales a las 24 horas posteriores<sup>17</sup>. Estas características de h-FABP la convierten en una excelente candidata potencial para la detección de infarto agudo de miocardio.

La h-FABP tiene un considerable parecido con la mioglobina (generalmente como marcador temprano de miocardio en lesiones dentro de las 6 h), en términos de tamaño,

ubicación dentro de la célula, liberación y cinética<sup>18</sup>. Sin embargo, si se compara a la mioglobina, la concentración h-FABP en el músculo cardíaco es mayor que en el músculo esquelético. Estas ventajas hacen a la h-FABP potencialmente más adecuada como marcador cardíaco que la mioglobina<sup>19</sup>.

El uso de la h-FABP como un marcador para el diagnóstico precoz de la lesión miocárdica se basa en las siguientes características<sup>20</sup>: 1) la presencia de esta proteína soluble en el miocardio en alta concentración; 2) el confinamiento virtual al espacio citoplásmico, 3) pequeño tamaño molecular, 4) especificidad tisular, con una distribución relativa de h-FABP fuera del corazón similar a la de la creatina quinasa músculo cerebro (CK-MB) y 5) la liberación anticipada en plasma y orina, dentro de las 2 primeras horas después del inicio de la lesión miocárdica.

## 7. OBJETIVOS

### 7.1. *Objetivo Principal:*

- Determinar el rendimiento diagnóstico de CardioDetect (Proteína ligadora de ácidos grasos del miocito) en la detección temprana del Infarto Agudo de Miocardio, en un grupo de pacientes con dolor torácico típico agudo en el servicio urgencias de la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología.

### 7.2. *Objetivos Secundarios*

- Determinar el rendimiento diagnóstico de CardioDetect (Proteína ligadora de ácidos grasos del miocito) entre pacientes con un infarto agudo de miocardio divididos entre pacientes adultos y adultos mayores de 75 años de edad.
- Identificar la sensibilidad y especificidad diagnóstica de CardioDetect en pacientes de alto riesgo para enfermedad coronaria definidos por el puntaje de riesgo cardiovascular calculado por la escala de riesgo del Framingham.
- Comparar el valor predictivo positivo de Cardiodetect contra el de la troponina I sérica en el diagnóstico de infarto agudo de miocardio.

## 8. HIPÓTESIS

### **Hipótesis Alterna:**

Al comparar el rendimiento diagnóstico de la proteína ligadora de ácidos grasos – CardioDetect en el infarto agudo de miocardio, contra un patrón de oro como el cateterismo cardiaco, la proteína ligadora de ácidos grasos discrimina más allá de lo esperado por el simple azar.

### **Hipótesis Nula:**

Al comparar el rendimiento diagnóstico de la proteína ligadora de ácidos grasos – CardioDetect en el infarto agudo de miocardio, contra un patrón de oro como el cateterismo cardiaco, la proteína ligadora de ácidos grasos no discriminará el diagnóstico.

## **9. METODOLOGÍA**

### *9.1. Tipo y diseño general del Estudio*

Se realizará un estudio de prueba diagnóstica, de corte transversal en el servicio de urgencias de la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología.

### *9.2. Población de referencia y muestra*

#### *Definiciones operacionales*

El estudio incluirá 276 (doscientos setenta y seis) sujetos de investigación. Divididos en 2 grupos, cada uno con 138 (ciento treinta y ocho) sujetos, un grupo conformado por los pacientes con diagnóstico de infarto agudo de miocardio corroborado por cateterismo cardiaco según los criterios de Asociación Americana del Corazón (AHA) y del Colegio Americano de Cardiología (ACC) y el segundo grupo por pacientes con cateterismo cardiaco negativo para enfermedad coronaria.

### *9.3. Selección y tamaño de la muestra*

El tamaño de la muestra esta basado en la probabilidad diagnostica de la proteína ligadora de ácidos grasos del miocito (CardioDetect), representados por su sensibilidad y especificidad. Para su cálculo se utilizó el software Episet v 1.1.

Asumiendo de la literatura que la sensibilidad y especificidad de la FABP es cercana al 90% para la detección de infarto agudo de miocardio en las primeras 6 horas<sup>21</sup>, con un error de tipo I (FP) de 0.05, con nivel de confianza de 95%, y precisión del 5% alrededor del estimativo, este estudio necesitará aproximadamente ciento treinta y ocho (138) sujetos con un infarto agudo de miocardio y ciento treinta y ocho (138) sujetos sin un infarto agudo de miocardio.

#### *9.4 Criterios de inclusión:*

- Pacientes adultos de 18 años o mayores que se presenten a urgencias de la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología.
- Síntomas clínicos dados por dolor torácico típico de inicio menor o igual a 3 horas, que acepten participar en la investigación con la firma del consentimiento informado.

#### *9.5. Criterios de exclusión:*

- Dolor torácico de origen no coronario, por ejemplo embolia pulmonar, neumonía, costocondral.
- Pacientes con enfermedad renal crónica con tasa de filtración glomerular calculada por Cockcroft Gault  $< 30$  ml/min, enfermedades musculares crónicas.

#### *9.6. Plan de reclutamiento:*

Una vez identificado cada paciente con dolor torácico típico dentro de las 3 primeras horas de iniciado el cuadro, se informará sobre el estudio y se invitará a participar de la investigación, con el respectivo diligenciamiento del consentimiento informado.

#### *9.7. Variable independiente:*

Infarto agudo de miocardio

#### *9.8. Variables dependientes:*

Proteína ligadora de ácidos grasos del miocito  
Troponina I  
Edad de diagnóstico de la enfermedad  
Extensión y severidad de la enfermedad coronaria  
Puntaje de riesgo cardiovascular por escala de Framingham

#### *9.9. Procedimiento para la recolección de la información:*

A cada uno de los pacientes se le explicará el estudio, posterior a su aceptación y firma del consentimiento informado previamente diseñado y aprobado por el Comité de Ética de la Fundación Cardioinfantil. Se realizará un registro inicial de la información por el Dr Álvaro Idrovo, Luis A Cortés, Víctor Aldana y Sergio Vasquez, quienes posteriormente consignarán los informes en una base de datos del programa Excel.

#### *9.10 Toma de las muestras:*

Se obtendrán las muestras en una sola toma, de una vena periférica de uno de los miembros, tomada durante las primeras 3 horas de inicio del dolor torácico, en tubos de vacío con heparina de litio o EDTA (tubo tapa roja, verde o lila) llenados completamente, en caso de no ser posible, la cantidad mínima de suero será de 1 ml.

#### *9.11. Análisis de las Muestras:*

Las muestras séricas obtenidas para el análisis de los biomarcadores; debidamente rotuladas se enviarán al laboratorio clínico de la FCI-IC en una nevera hermética previamente aprobada por el laboratorio para la conservación correcta de estas. En el laboratorio clínico la bacterióloga designada para el procesamiento centrifugará los especímenes y separará el suero del coágulo dentro de las 4 horas que siguen a la recogida. Las muestras hemolizadas se rechazarán. En el caso de que la muestra se hemolice se procederá a tomar nueva muestra previa autorización del paciente. Las muestras serán almacenadas en congelación a -70 °C hasta su procesamiento. Los

resultados serán impresos en el respectivo formato por medio del sistema de información del laboratorio Athenea.

Estos resultados serán anexados a la base de datos del programa Excel. Al finalizar la recolección de la información, se efectuará el análisis estadístico correspondiente, se redactará el documento final para ser presentado ante la Universidad del Rosario y subsiguientemente se construirá un artículo en una revista indexada.

#### *9.12. Métodos para el control de calidad de los datos:*

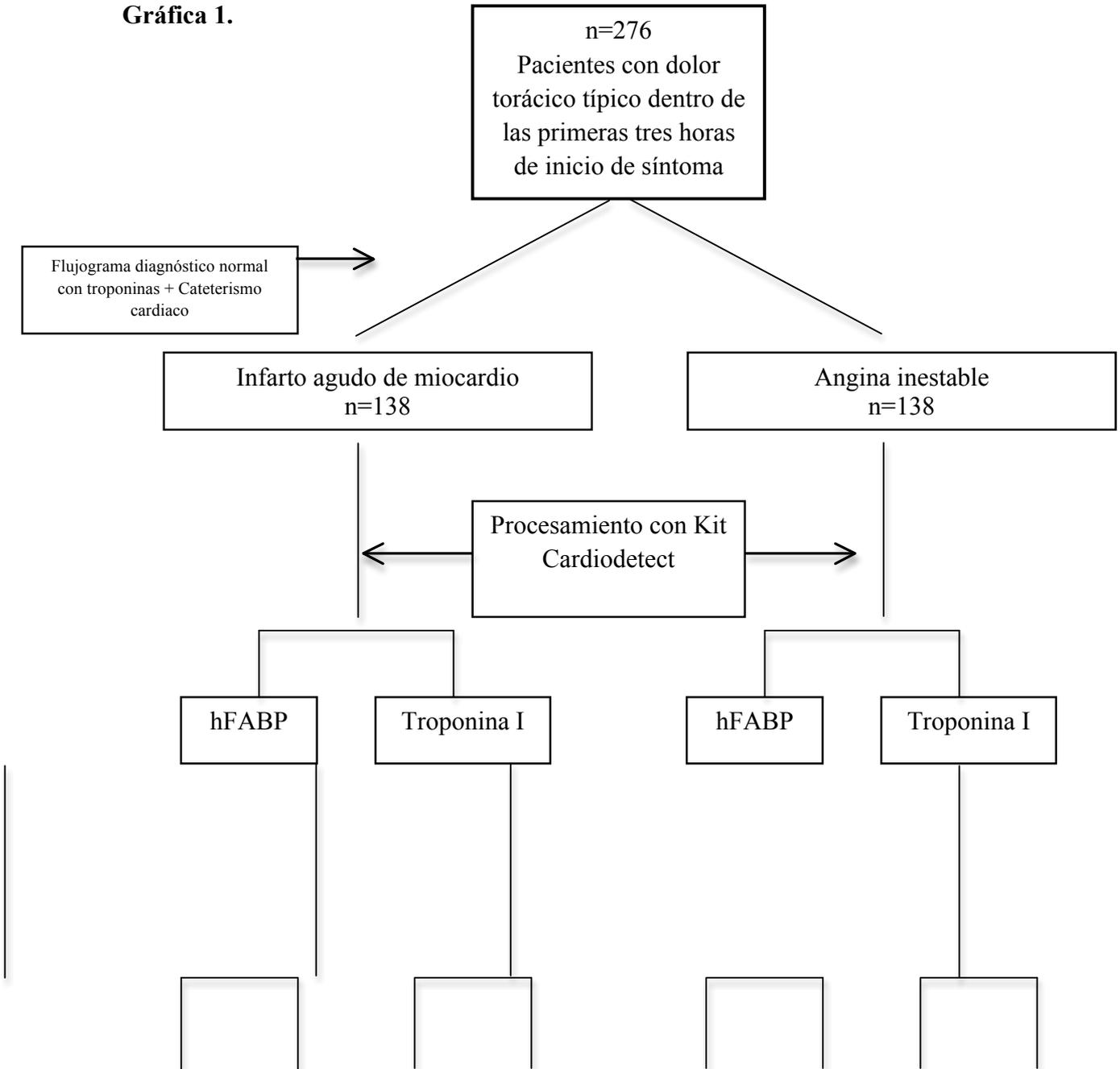
Seguidos de acuerdo a los lineamientos del comité de investigaciones de la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología. Permanente control por parte de los investigadores, colaboradores vigilarán la información, los insumos, los métodos y los procesamientos que se utilizarán en el estudio, con el fin de asegurar que ellos estuviesen de acuerdo con lo estipulado por el protocolo y los reglamentos para una buena práctica de laboratorio.

#### *9.13. Métodos y asignación a los grupos de estudio:*

Se tomará de acuerdo al momento de iniciados los síntomas de dolor torácico y posteriormente según el diagnóstico definido por el clínico tratante y la elevación subsecuente o no de troponinas (prueba de oro para diagnóstico de infarto agudo de miocardio) se dividirán los grupos en aquellos con diagnóstico final tradicional de infarto agudo de miocardio y los que presenten diagnóstico final de angina inestable

### METODOLOGIA

Gráfica 1.



## **10. Procedimiento para garantizar aspectos éticos en las investigaciones con sujetos humanos:**

Se velará por la confidencialidad de la información, la veracidad en los resultados obtenidos de esta y en el respeto por los derechos de los pacientes objeto de estudio. Todos los procedimientos que se realizarán en este estudio serán diseñados para evitar incomodidades, sufrimiento y dolor a los participantes. Todos los métodos que se describen en el protocolo del estudio aparecen escritos en los patrones de procedimientos de operación del Laboratorio.

Este protocolo será aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología (se Anexará Aprobación) y se seguirán las pautas del Ministerio de la Protección Social de la República de Colombia según la resolución 8430 de 1993 para una investigación clasificada dentro del riesgo mínimo.

## 11. PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

### *Análisis estadísticos:*

Los datos de los sujetos incluidos en el estudio serán consignados en una base de datos creada en el programa Excel teniendo en cuenta la variable dependiente y las variables independientes, se utilizará el paquete estadístico STATA versión 10.

Se describirán los datos demográficos generales de la población tomada, incluyendo la edad, sexo, antecedentes patológicos de importancia como por ejemplo hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, tabaquismo, índice de masa corporal, así como también diagnóstico considerado por el clínico tratante, se tendrán en cuenta además los resultados relevantes en las ayudas diagnósticas tales como electrocardiograma, ecocardiograma y/o pruebas de estratificación no invasiva en caso de ser realizadas.

En base al diseño del estudio se evaluará la validez, reproductividad y validez de la prueba diagnóstica, calculando la sensibilidad ( $VP/VP+FN$ ), la especificidad ( $VN/VN+FP$ ) y los valores predictivo positivo ( $VP/VP+FP$ ) y negativo ( $VN/VN+FN$ ) del examen. De la misma manera, se calculará la razón de verosimilitud positiva (sensibilidad/1-especificidad) y la razón de verosimilitud negativa ( $1-sensibilidad/especificidad$ ) de la prueba en comparación con el goldstandar. Adicionalmente comparará los VPP contra la troponina I sérica. Posteriormente este mismo análisis se hará por subgrupos de interés (mayores de 75 años, pacientes con alto riesgo de EC por FMG y compromiso tronco principal izquierdo).

## **12. CONFLICTOS DE INTERÉS**

Las muestras de laboratorios y el financiamiento de la investigación ha sido patrocinado por Laboratorios Biopas.

### **13. FINANCIACIÓN**

La presente investigación contará con el patrocinio de los Laboratorios Biopas, quien ha aportado los reactivos necesarios para la realización de la investigación.

## 10. RESULTADOS

Durante el tiempo de estudio se identificaron 56 pacientes que acudieron al servicio de urgencias en la Fundación Cardioinfantil con dolor torácico cumpliendo los criterios de inclusión y exclusión establecidos. Posteriormente se descartaron 7 pacientes quienes no desearon firmar el consentimiento informado posterior a su explicación y entendimiento por lo que fueron excluidos del estudio. 11 pacientes presentaban errores en la consignación de datos del consentimiento informado. Al final se realizó el análisis en 38 pacientes. Se detuvo el reclutamiento de pacientes dado que nos fue informado por parte del laboratorio que no disponían de más reactivos para el análisis.

En total fueron indentificados 34 hombres que corresponden al 89.5% de la población y 4 mujeres que corresponden al 10.5% de la misma (ver tabla 1). El promedio de edad fue de 63 años (mediana de 52 a 71 años), el peso promedio fue de 75 Kg (64 a 79 Kg), talla promedio de 168 cms y el IMC promedio fue de 26 Kg/m<sup>2</sup>.

Evaluando los antecedentes patológicos encontramos que 25 pacientes correspondientes al 68% de la población eran hipertensos, el 10.5% de los pacientes (4) tenían diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2, el 78.9% de los pacientes (30) tenían diagnóstico de dislipidemia, 7 pacientes representativos del 18.4% de la población presentaron antecedente de tabaquismo; el 7.9% de los pacientes (3) tenían diagnóstico previo de fibrilación auricular.

A su ingreso 15 pacientes correspondientes al 39.5% de la población presentaba clase funcional NYHA I/IV, el 55.3% de los pacientes (21) presentaban clase funcional NYHA II/Ivy 2 pacientes que representan el 5.3% de la población fueron clasificados con clase funcional NYHA III/IV.

Se interpretó como normal el electrocardiograma del 21.1% (8) de los pacientes mientras el 5.3% (2) tuvieron criterios para considerarse elevación del segmento ST en cara anterior; el 21.1% de los pacientes (8) tuvieron criterios para elevación del segmento ST en cara inferior, el 10.5% de los pacientes (4) presentaron elevación del

segmento ST anterior extenso en su electrocardiograma de ingreso mientras el 42.1% (16) de los pacientes presentaron otros hallazgos en electrocardiograma no incluidos en los anteriores grupos.

A su ingreso, 17 pacientes que corresponden al 44.7% de la población cumplieron criterios para infarto con elevación del segmento ST, mientras que el 28.9% (11 pacientes) fueron diagnosticados como infarto sin elevación del segmento ST siendo el resto angina inestable.

El promedio de tiempo desde el inicio del dolor hasta la presentación del paciente en urgencias fue 100 minutos. A su ingreso la mayoría de pacientes pudieron ser clasificados con la escala de riesgo Killip – Kimball en el grupo I (28 pacientes), siguiendo en frecuencia el grupo KK II (7 pacientes que corresponden a 18.4% de la población), 2 pacientes en el grupo KK IV y 1 paciente KK III.

El 39.5% de la población (15 pacientes) fueron clasificados como TIMI 1, 8 pacientes representativos del 21.1% de la población clasificaron como TIMI 2, mientras 7 pacientes (18.4% de la población) se clasificaron como TIMI 3, en el grupo de TIMI 4 fueron clasificados 5 pacientes. Solo 2 pacientes se clasificaron como TIMI 5 y 1 paciente como TIMI 7 (2.6% de la población).

A todos los pacientes les fue realizado ecocardiogramas transtorácicos evidenciando que el mayor porcentaje presentaron fracción de eyección (FEVI) del 50% o mayor (19 pacientes) seguido por el grupo de FEVI entre 40 y 49% (11 pacientes), 4 pacientes con FEVI entre 31 a 39% y 4 pacientes con FEVI menor del 30%.

De los pacientes llevados a arteriografía coronaria, 28 presentaron enfermedad coronaria significativa (73.7% de la población), de ellos en 1 paciente se evidenció lesión significativa del tronco izquierdo, 14 pacientes presentaron compromiso en el territorio de la arteria descendente anterior, en 13 pacientes (34.2% de la población) se documentó lesión en territorio circunflejo y en 12 pacientes la coronaria derecha se encontraba comprometida.

La estrategia de manejo de estos pacientes fue intervenir mediante implante de stents en el 50% de los pacientes (19/38), manejo médico en 16 pacientes representativo del 42.1% de la población y revascularización miocárdica quirúrgica en 3 pacientes.

De los 38 pacientes anotados, cardiodetect arrojó resultados positivos en 28 (73.3% de la población) y negativos en el resto de los pacientes (10 pacientes).

En el análisis bivariado (ver tabla 2), se separaron los pacientes con síndrome coronario tipo infarto agudo de miocardio de los que presentaron síndrome coronario tipo angina inestable.

Se evidenció que en el grupo de no evidencia de se representaron más personas del sexo femenino, con menos minutos de dolor desde su inicio hasta su ingreso a urgencias, menos presencia de dislipidemia como factor de riesgo y como era de esperarse, menos presencia de biomarcadores de daño miocárdico positiva.

De los 28 pacientes con síndrome coronario tipo infarto agudo de miocardio, CardioDetect® resultó positiva en 27 ocasiones mientras que resultó positiva en 1 de 10 pacientes con diagnóstico final de angina inestable calculándose una sensibilidad y valor predictivo positivo de 96.4%, especificidad y valor predictivo negativo de 90%, likelihood ratio positivo 9.64 y likelihood ratio negativo 0.04.

En cuanto a la troponina, dentro de las 3 primeras horas de dolor torácico, de los 28 pacientes con infarto agudo de miocardio, mostró positividad en 15 casos mientras en los pacientes con diagnóstico final de angina inestable no hubo positividad en ningún paciente, calculándose entonces sensibilidad del 53%, especificidad del 100%, valor predictivo positivo del 100%, valor predictivo negativo de 43.5%.

### 10.1 Análisis de la población de estudio

**Tabla 1. Análisis Univariado**

<i>Características</i>	<b>Total de pacientes</b> % (n/N)
<b>Factores sociodemograficas</b>	
<b>Genero</b>	♂ 89.5 (34/38) ♀ 10.5 (4/38)
<b>Edad (años)*</b>	63 (52-71)
<b>Peso (kilos)*</b>	75 (64-79)

<b>Talla (cm)*</b>	<b>168 (162-170)</b>
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)*</b>	<b>26 (24-28)</b>
<b>Antecedentes</b>	
<b>Hipertensión Arterial</b>	<b>65.8 (25/38)</b>
<b>Diabetes Mellitus tipo 2</b>	<b>10.5 (4/38)</b>
<b>Dislipidemia</b>	<b>78.9 (30/38)</b>
<b>Tabaquismo</b>	<b>18.4 (7/38)</b>
<b>Fibrilación auricular</b>	<b>7.9 (3/38)</b>
<b>Clase funcional NYHA al ingreso</b>	
<b>Clase I</b>	<b>39.5 (15/38)</b>
<b>Clase II</b>	<b>55.3 (21/38)</b>
<b>Clase III</b>	<b>5.3 (2/38)</b>
<b>Hallazgos electrocardiográficos</b>	
<b>Normal</b>	<b>21.1 (8/38)</b>
<b>Elevación ST en cara anterior</b>	<b>5.3 (2/38)</b>
<b>Elevación ST en cara inferior</b>	<b>21.1 (8/38)</b>
<b>Elevación ST anterior extenso</b>	<b>10.5 (4/38)</b>
<b>Otros</b>	<b>42.1 (16/38)</b>
<b>Diagnostico al ingreso</b>	
<b>IAMST</b>	<b>44.7 (17/38)</b>
<b>IAMNST</b>	<b>28.9 (11/38)</b>
<b>Angina Inestable</b>	<b>26.3 (10/38)</b>
<b>Tiempo de dolor torácico al ingreso (minutos)*</b>	<b>100 (120)</b>

<b>Clasificación Killip – Kimball</b>	
<b>KK I</b>	<b>73.7 (28/38)</b>
<b>KK II</b>	<b>18.4 (7/38)</b>
<b>KK III</b>	<b>2.6 (1/38)</b>
<b>KK IV</b>	<b>5.3 (2/38)</b>
<b>TIMI</b>	
<b>1</b>	<b>39.5 (15/38)</b>
<b>2</b>	<b>21.1 (8/38)</b>
<b>3</b>	<b>18.4 (7/38)</b>
<b>4</b>	<b>13.2 (5/38)</b>
<b>5</b>	<b>5.3 (2/38)</b>
<b>7</b>	<b>2.6 (1/38)</b>
<b>Estratificación no invasiva</b>	<b>31.6 (12/38)</b>
<b>Ecocardiograma</b>	
<b>FEVI &lt; 30%</b>	<b>10.5 (4/38)</b>
<b>FEVI 31 – 39%</b>	<b>10.5 (4/38)</b>
<b>FEVI 40 -49 %</b>	<b>28.9 (11/38)</b>
<b>FEVI &gt;50%</b>	<b>50 (19/38)</b>
<b>Cateterismo cardiaco</b>	
<b>Enfermedad coronaria significativa</b>	<b>73.7 (28/38)</b>
<b>Enfermedad de tronco</b>	<b>2.6 (1/38)</b>
<b>Enfermedad de arteria Descendente anterior (DA)</b>	<b>36.8 (14/38)</b>
<b>Enfermedad de arteria circunfleja (CX)</b>	<b>34.2 (13/38)</b>
<b>Enfermedad de arteria coronaria derecha (CD)</b>	<b>31.6 (12/38)</b>

<b>Manejo</b>	
<b>Medico</b>	<b>42.1 (16/38)</b>
<b>Percutáneo</b>	<b>50 (19/38)</b>
<b>Quirúrgico</b>	<b>7.9 (3/38)</b>
<b>Cardiodetect</b>	
<b>Positiva</b>	<b>73.3 (28/38)</b>
<b>Negativa</b>	<b>26.3 (10/38)</b>
<b>* Datos representados en medianas y amplitud intercuartil M(AIQ)</b>	

**Tabla 2. Análisis Bivariado**

<b>Características</b>	<b>Infarto agudo de Miocardio N= 28</b>	<b>Angina inestable N = 10</b>	<b>Valor p</b>
<b>Genero (masculino)</b>	26/28	2/10	0.27
<b>Edad (años)*</b>	59.5 (51-64)	73 (54-81)	0.09
<b>IMC (Kg/m2)*</b>	26.5 (24-28)	25 (21-26)	0.12
<b>Tiempo del dolor (minutos)*</b>	120 (60-180)	60 (30-120)	0.009
<b>Hipertensión Arterial</b>	20/28	8/10	0.26
<b>Diabetes Mellitus tipo 2</b>	4/28	0/10	0.55
<b>Dislipidemia</b>	25/28	5/10	0.01
<b>Tabaquismo</b>	6/28	1/10	0.65
<b>Troponina (positiva)</b>	15/28	0/10	0.003
<b>Cardiodetect (positiva)</b>	27/28	1/10	0.000
<b>* Datos representados en medianas y rango intercuartil M(IQR)</b>			

**Tabla 3. Rendimiento diagnóstico de la prueba CARDIODTECT.**

	<b>%</b>	<b>IC 95%</b>
<b>Sensibilidad</b>	<b>96.4</b>	<b>82.3 -99.4</b>
<b>Especificidad</b>	<b>90</b>	<b>59.6 -98.2</b>
<b>Valor predictivo positivo</b>	<b>96.4</b>	<b>82.3 -99.4</b>
<b>Valor Predictivo negativo</b>	<b>90</b>	<b>59.6 – 98.2</b>
<b>Likelihood ratio positivo</b>	<b>9.64</b>	<b>1.5 -61.9</b>
<b>Likelihood ratio Negativo</b>	<b>0.04</b>	<b>0.01 -0.27</b>

**Tabla 4. Rendimiento diagnóstico de la troponina I ultrasensible**

	<b>%</b>	<b>IC 95%</b>
<b>Sensibilidad</b>	<b>53.6</b>	<b>35.8 – 70.5</b>
<b>Especificidad</b>	<b>100</b>	<b>72.2 – 100</b>
<b>Valor predictivo positivo</b>	<b>100</b>	<b>79.6 -100</b>
<b>Valor Predictivo negativo</b>	<b>43.5</b>	<b>25.6 -63.2</b>
<b>Likelihood ratio Negativo</b>	<b>0.46</b>	<b>0.31 – 0.69</b>

## 11. DISCUSIÓN:

El infarto agudo de miocardio es la causa más frecuente de muerte y morbilidad en el mundo en la actualidad siendo su pronóstico impactado positivamente por la instauración de medidas terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas de manera temprana. Si bien el diagnóstico se basa en una adecuada historia clínica y caracterización de dolor torácico y/o equivalentes anginosos como síntomas primarios, es de vital importancia la detección temprana y eficiente de biomarcadores de daño miocárdico.

En el presente estudio realizamos una comparación en el rendimiento entre dos pruebas de laboratorio, troponina ultrasensible y la proteína ligadora de ácidos grasos del miocito, en el diagnóstico temprano de síndrome coronario agudo en el servicio de urgencias de la Fundación CardioInfantil de Bogotá.

Analizamos los casos de 38 pacientes quienes consultaron al servicio de urgencias con dolor torácico típico (angina) dentro de las primeras tres horas de inicio del síntoma, cumpliendo así los criterios de inclusión explicados con anterioridad, acordes también a los criterios de diagnóstico de síndrome coronario por guías internacionales <sup>(6)</sup>.

Encontramos una población con edad media de 63 años con coexistencia de comorbilidades importantes como hipertensión arterial, dislipidemia y diabetes mellitus tipo 2 acorde con las poblaciones analizadas en los estudios similares en la literatura, encontrando además con mayor frecuencia el diagnóstico de infarto agudo de miocardio que angina inestable, siendo poblaciones a su vez con características similares exceptuando la mayor incidencia de dislipidemia en la población con infarto agudo de miocardio.

Al comparar las características operativas de la proteína ligadora de ácidos grasos del miocito con la troponina en las primeras 3 horas de inicio de los síntomas, evidenciamos que la h-FBP tiene una mejor sensibilidad que la troponina en la detección temprana de infartos agudos de miocardio con una especificidad un poco menor que la misma. Estos datos reproducen los resultados en estudios previos como el realizado por Ruzgar y cols<sup>(17)</sup> donde se documentó, en 40 pacientes con características similares, sensibilidad

de la troponina 38% y de la h – FBP 95% ( $p = 0.014$ ) con especificidad de 100% en ambas pruebas, así como el estudio de Seino y cols <sup>(19)</sup> donde se evidenció que la sensibilidad de la h – FABP (89%) era marcadamente mayor que la de la troponina (22%) ( $p < 0.001$ ) y en el estudio de Kabekkodu y cols <sup>(22)</sup> si bien la sensibilidad de h – FBP es menor (60%) que la evidenciada en nuestro estudio se evidenció una marcada superioridad contra troponina con una sensibilidad de 18.8%.

En el estudio de Pyati y cols <sup>(23)</sup> se compararon 40 pacientes con infarto agudo de miocardio con 40 controles analizando el comportamiento de la h-FABP contra mioglobina y CKMB midiéndose en las primeras tres horas y en las 3 a 6 horas del inicio del dolor torácico. La sensibilidad de la h-FABP fue del 94.1%, especificidad 91.3% con VPPositivo 88.9% y VPNegativo 93.8%, siendo estos resultados similares a los mostrados en nuestro estudio.

Los resultados de nuestro estudio difieren en cierta manera con alguno de los estudios recientes realizados como es el caso del realizado por Reiter y cols <sup>(24)</sup> donde se evidencia una sensibilidad del 87% para h – FABP y 93% para troponina, resultado comparables con el estudio de Schoenenberger y cols <sup>(25)</sup> los cuales pueden explicarse por uso de nuevas troponinas de última generación con capacidad de elevarse más tempranamente posterior al inicio de los síntomas, siendo superiores en su capacidad operativa por tal razón a las utilizadas en el momento de nuestro estudio.

Los resultados obtenidos son importantes por varias razones. Primero, evidenciamos un adecuado comportamiento operativo por parte de la h-FBP realizada mediante CardioDetect® en el diagnóstico temprano de infarto agudo de miocardio con sensibilidad, especificidad y valores predictivos aceptables que lo hacen considerar útil dentro de las opciones diagnósticas que tenemos para el diagnóstico de esta enfermedad en el servicio de urgencias. Segundo, CardioDetect® presentó una muy buena capacidad discriminativa entre infarto agudo de miocardio y angina inestable, entidades que si bien se encuentran dentro de un mismo espectro sindromático (síndrome coronario agudo), presentan pronósticos disímiles. Tercero, dado la detección temprana con CardioDetect®, es posible que podamos lograr iniciar rápidamente en estos pacientes intervenciones terapéuticas lo cual impactaría positivamente en el curso de la

enfermedad. Cuarto, dado la detección temprana con Cardiodetect®, es posible que pueda tener un valor importante en el ámbito prehospitalario.

Sin embargo varias limitaciones se pueden encontrar al analizar nuestro estudio. La muestra es pequeña, producto en parte que la gran mayoría de pacientes se presentaron con dolor torácico de duración mayor de 3 horas por lo tanto no fueron incluidos en el estudio y por otro lado, se detuvo el reclutamiento de los pacientes por no consecución del reactivo Cardiodetect® en el país. Lo anterior impactó en el análisis estadístico para obtener datos multivariados. Dado la naturaleza cualitativa de Cardiodetect®, no se pueden realizar análisis de puntos de corte de positividad y cinética en el tiempo con esta prueba. No se obtuvo la muestra poblacional suficiente para poder evaluar algunos objetivos secundarios.

Por otro lado, en nuestro estudio fueron excluidos los pacientes con enfermedad renal crónica por lo que no es posible extrapolar los resultados a esta población.

## CONCLUSIONES

El síndrome coronario agudo es la causa más frecuente de mortalidad y morbilidad en nuestra población, el reconocimiento diagnóstico e intervención terapéutica temprana puede alterar de manera positiva el curso de la enfermedad.

La proteína ligadora de ácidos grasos del miocito medida con CardioDetect® es una prueba con rendimiento diagnóstico adecuado en el diagnóstico temprano de infarto agudo de miocardio.

La proteína ligadora de ácidos grasos del miocito (h-FABP) comparada con troponina ultrasensible en la Fundación Cardioinfantil ofrece mejor rendimiento para el diagnóstico temprano (menor de 3 horas de inicio de síntomas) de infarto agudo de miocardio.

La proteína ligadora de ácidos grasos del miocito (h – FABP) puede ser una herramienta útil y complementaria a la troponina en el diagnóstico temprano de infarto agudo de miocardio.

Se requieren estudios de mayor tamaño de muestra así como comparación con troponinas de generación ulterior para determinar reproducibilidad de estos resultados.

#### 14. Referencias bibliográficas

1. Pope HJ, Aufderheide TP, Ruthazer R, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med* 2000;342:1163-70.
2. GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:673-82.
3. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Compressed Mortality File 1999-2007. CDC WONDER On-line Database, compiled from Compressed Mortality File 1999-2007 Series 20 No. 2K, 2008. Accessed on: <http://wonder.cdc.gov/cmfi-icd10.html> on Feb 20, 2011.
4. Zipes DP, Wellens HJJ. Sudden cardiac death. *Circulation* 1998;98:2334-51.
5. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, et al. Management of acute coronary syndromes: Acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000;21:1406-32.
6. Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007;116:2634-53.
7. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al: ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): Developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation* 2007; 116:e148.
8. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice

Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004; 110:e82.

9. Blomkalns AL, Gibler WB: Chest pain unit concept: rationale and diagnostic strategies. *Cardiol Clin* 2005; 23:411.

10. Morrow DA: Clinical application of sensitive troponin assays. *N Engl J Med* 2009; 361:913.

11. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, et al: National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Circulation* 2007; 115:e356.

12. Wu AH, Jaffe AS, Apple FS, et al: National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines: Use of cardiac troponin and B-type natriuretic peptide or N-terminal proB-type natriuretic peptide for etiologies other than acute coronary syndromes and heart failure. *Clin Chem* 2007; 53:2086.

13. Keller T, Zeller T, Peetz D, et al: Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009; 61:868.

14. Puleo PR, Meyer D, Watchen C, et al. Use of a rapid assay of subforms of creatine kinase MB to diagnose to rule out acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1994;331:561-66.

15. Fesmire FM, Christenson RH, Fody EP, et al. Delta creatine kinase-MB outperforms myoglobin at two hours during the emergency department identification and exclusion of troponin positive non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Emerg Med* 2004;44:12-9.

16. Ghani F, Wu AH, Graff L, et al. Role of heart-type fatty acid-binding protein in early detection of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 2000;46:718-9.

17. Ruzgar O, Bilge AK et al. The use of human heart-type fatty acid-binding protein as an early diagnostic biochemical marker of myocardial necrosis in patients with acute coronary syndrome, and its comparison with troponin-T and creatine kinase–myocardial band. *Heart Vessels* 2006;21:309–14.

18. Bhagavan NV, Ha JS, Park JH, et al. Utility of serum Fatty Acid concentrations as a marker for acute myocardial infarction and their potential role in the formation of ischemia-modified albumin: a pilot study. *Clin Chem*. 2009;55:1588-90.

19. Seino Y, Ogata K, Takano T, et al. Use of a whole blood rapid panel test for heart-type fatty acid-binding protein in patients with acute chest pain: comparison with rapid troponin T and myoglobin tests. *Am J Med* 2003;115:185-90.
20. Bruins Slot MH, van der Heijden GJ, Rutten FH, et al. Heart-type Fatty acid-binding protein in Acute Myocardial infarction Evaluation (FAME): background and design of a diagnostic study in primary care. *BMC Cardiovasc Disord* 2008;8:8-13.
21. Tong CY, Chan CP, Cheung KY et al. A point-of-care immunotest for bedside determination of heart-type fatty acid-binding protein. *Analytical Letters* 2010;43:735-44.
22. Kabekkodu S, Mananje S, Saya R. A study on the role of heart type fatty acid binding protein in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2016;10: 7 – 10.
23. Pyati A, Devaranavadi B, Sajjannar S, et al. Heart Type Fatty Acid Binding Protein: A better cardiac biomarker than CK – MB and myoglobin in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2015;9: 8 – 11.
24. Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T, et al. Heart type fatty acid binding protein in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Heart* 2013;99:708-714.
25. Schoenenberger A, Stallone F, Walz B, et al. Incremental value of heart type fatty acid binding protein in suspected acute myocardial infarction early after symptoms onset. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2016;5(2):185-92.
26. Danese E, Montagnana M. An historical approach to the diagnostic biomarkers of acute coronary syndrome. *Am Transl Med* 2016;4(10): 1 – 11.
27. Ladue JS, Wröblewski F, Karmen A. Serum glutamic oxaloacetic transaminase activity in human acute myocardial infarction. *Science* 1954; 120:497 – 9.
28. Ulmer DD, Valle BL, Wacker WE. Metalloenzymes and myocardial infarction. Malic an lactic dehydrogenase activities and zinc concentrations in serum. *N Engl J Med* 1956;255:450 – 6.
29. Dreyfus JC, Schapira G, Rasnais J, et al. Serum creatine kinase in the diagnosis of myocardial infarct. *Rev Fr Etud Clin Biol* 1960;5: 386-7.
30. Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, et al. Analytical validation of a high sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem* 2010;56:254 – 61.

## ANEXO 1.

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

#### Título de la investigación:

**Rendimiento de la proteína ligadora de ácidos grasos del miocito (CARDIODETECT®) en el servicio de urgencias para el diagnóstico de infarto de miocardio en pacientes con dolor torácico**

#### Investigadores Principales:

*Dr. Álvaro Idrovo, Dr. Luis Cortés, Dr. Víctor G. Aldana, Dr. Sergio H. Vásquez L, Dr. Daniel Isaza R., Dr. Rodolfo Dennis V.*

El Infarto Agudo de Miocardio constituye en nuestro medio una de las principales causas de mortalidad de origen no traumático. Actualmente contamos para el diagnóstico del infarto de miocárdico con un examen de laboratorio llamado troponina (proteína cardíaca) que permite identificar los pacientes con este problema clínico; sin embargo, dentro de las primeras horas de iniciado los síntomas su utilidad es limitada, ameritando que sea repetida 6 horas después, en algunas ocasiones retrasando el inicio de las medidas terapéuticas. Recientemente se ha identificado un nuevo marcador para detección temprana de infarto, el cual permitiría diagnosticar oportunamente pacientes con un evento coronario dentro de las primeras horas de iniciado los síntomas, lo cual permitiría que el tratamiento se inicie de forma más oportuna.

En la **Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología** estamos interesados en evaluar el comportamiento de este marcador en el diagnóstico temprano de infarto agudo de miocardio en el servicio de urgencias de la institución.

Personas como usted que han consultado a urgencias por presentar un infarto agudo de miocardio pueden beneficiarse de pruebas para diagnosticarlo temprano; por lo cual lo estamos invitando a participar en él. El objetivo de este documento es que usted conozca los detalles de la investigación, previamente aprobada por el Comité de Ética de Investigación Clínica de la Institución e invitarlo a participar en él, de forma **voluntaria**.

**Descripción del estudio:** Pacientes con un infarto agudo de miocardio presentan elevación de la troponina I; con esta investigación

El actuar del médico está dirigido a encaminar medidas que permitan optimizar los recursos diagnósticos – terapéuticos en pro del paciente. Siendo el infarto agudo de miocardio una de las patologías más frecuentes y dependiente del tiempo en cuanto al pronóstico clínico, se deben identificar variables que permitan agilizar la atención de estos pacientes.

Documentar un marcador cardiaco temprano, en las primeras horas de iniciado el Infarto de Miocardio, lo cual podría llevar a que las maniobras terapéuticas de perfusión se instauren mucho más rápido que en la actualidad.

Para evaluar esta hipótesis nos hemos propuesto tomar las muestras de sangre en los pacientes que acepten participar en el estudio, luego del interrogatorio clínico y consignación de información general en una base de datos previamente diseñada para tal fin. Estas muestras serán tomadas como una adicional en el mismo momento de la toma de los exámenes solicitados por su médico tratante, por lo que no serán necesarios nuevos pinchazos. Esta cantidad adicional (1 mL) posteriormente se separará para ser analizada con el CardioDetect®, incluso después de que usted se vaya. Por lo tanto, el resultado de la prueba no alterará en absoluto el manejo instaurado por su médico tratante.

**Riesgos:** No existen riesgos significativos. El volumen total de sangre extraído será de 2cc, lo cual no implica un riesgo para su vida.

**Beneficios:** No existe ningún beneficio directo para usted, en la participación de esta investigación. Todas las decisiones clínicas en cuanto a su manejo se tomarán como usualmente se hacen. Sin embargo; si los resultados de este experimento clínico muestran que el CardioDetect®, es útil en el diagnostico temprano del infarto agudo de miocardio, se podrían implementar medidas para consolidar la prueba, pudiendo usar en la población general, incluso en usted mismo si a futuro lo llegará a necesitar.

**Duración de la participación:** Una vez usted haya autorizado la toma de la muestra y esta sea analizada, se podría considerar concluida la participación; incluso usted no sabrá el resultado de la prueba. Esto no representará ningún costo adicional para usted.

**Tratamientos alternativos:** Como alternativa a la participación en el estudio, usted puede elegir no participar y esto no afectará el manejo rutinario y usual que se otorga al paciente con su enfermedad.

**Privacidad:** Durante todo el estudio se respetará su intimidad. Su historia clínica es confidencial. Su nombre y demás datos no serán proporcionados a personas no autorizadas.

**Derecho de interrumpir el estudio:** La decisión de participar en el estudio es voluntaria, usted es libre de excusarse en participar o aún de retirarse en cualquier momento de la observación sin ningún temor o pérdida de beneficios en el manejo de su enfermedad. Los investigadores (Álvaro Idrovo, Luis Cortés, Víctor G. Aldana, Sergio H. Vásquez y Daniel Isaza) que toman parte en su realización salvaguardarán en todo momento su bienestar y velarán porque tenga el mínimo de molestias. Usted es libre de

no participar en el estudio. Cualquiera de esas decisiones no afectará adversamente su cuidado médico.

**Preguntas:** Los investigadores responsables del estudio son Álvaro Idrovo, Luis Cortés, Víctor G. Aldana, Sergio H. Vásquez y Daniel Isaza. Si tiene alguna pregunta ellos están capacitados y dispuestos a responderla.

**Teléfonos: 667 2727 extensión 1433 – 1432.**



*Este protocolo de investigación ha sido presentado y discutido por el Comité de Ética en Investigación Clínica de la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología y ha sido aprobado para su iniciación.*

Los investigadores principales y responsables por el proyecto son Álvaro Idrovo, Luis Cortés, Víctor G. Aldana y Sergio H. Vásquez Lozano. *Ext. 1205. Y será financiado con recursos propios*

Cualquier duda o inquietud puede dirigirla a

**J. Sinay Arévalo Leal, MD, MsC, DEA.**

Presidente del Comité de Ética en Investigación Clínica

Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología  
Cra 13 B # 161 – 85 Torre H, Piso 3 Bogotá D.C. Teléfono 6 67-27-27 Ext. 3001/Fax:  
679-35-05

## CONSENTIMIENTO INFORMADO

---

### Título de la investigación:

**Rendimiento de la proteína ligadora de ácidos grasos del miocito (CARDIODETECT®) en el servicio de urgencias para el diagnóstico de infarto de miocardio en pacientes con dolor torácico**

### Investigadores Principales:

*Dr. Álvaro Idrovo, Dr. Luis Cortés, Dr. Víctor Aldana, Dr. Sergio H. Vásquez L, Dr. Daniel Isaza, Dr. Rodolfo Dennis.*

He leído y entendido la descripción del estudio y estoy satisfecho con la información obtenida. He decidido voluntariamente participar en el mismo.

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

c.c.: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Nombre del testigo # 1: \_\_\_\_\_

c.c.: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Nombre del testigo # 2: \_\_\_\_\_

c.c.: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Nombre del Investigador: \_\_\_\_\_

c.c.: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

## ANEXO 2.

### CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

El estudio tomará para su desarrollo total un total de 8 meses.

Meses	1	2	3	4	5	6	7	8
Fase de planeación – aprobación comité de ética	X	X						
Fase Operativa – recolección de datos			X	X	X			
Análisis de datos						X	X	
Informe Final Dirección de Investigación								X
Divulgación de resultados y publicación								X

### ANEXO 3.

#### PRESUPUESTO

#### Presupuesto Global para 8 meses

RUBROS	TOTAL (pesos)
PERSONAL	34.880.000
EQUIPOS	2.150.000
MATERIALES y SUMINISTROS	18.051.000
BIBLIOGRAFIA (incluye acceso online a bases de datos y revistas indexadas)	1.000.000
GASTOS transporte Quinta de Mutis	500.000
<b>TOTAL</b>	<b>56.581.000</b>

#### Descripción de los Gastos de Personal por mes

INVESTIGADOR	FORMACION	FUNCION PROYECTO	DEDICACION h/sem	Valor Hora (pesos)	Subtotal mes (pesos)
Álvaro Idrovo	MD Fellow Cardiología	Investigador principal	10	30.000	1200000
Luis Cortés	MD Emergenciólogo	Investigador principal	10	30.000	1200000
Sergio H. Vásquez	MD Cardiólogo	Investigador Principal	10	30.000	1200000
Víctor G. Aldana	MD Cardiólogo	Investigador Principal	10	30.000	1200000
Daniel Isaza R.	MD Cardiólogo	Asesor Temático	3	60.000	720000
Rodolfo Dennis	MD. Epidemiólogo	Asesor Epidemiológico	3	60.000	720000
Interno Institucional	Estudiante de Medicina	Auxiliar de investigación	10	13000	520000
Subtotal personal					34.880.000

#### Descripción de los Equipos

Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología  
Universidad del Rosario  
alvaroidrovoturbay@yahoo.com – [disaza@cardioinfantil.org](mailto:disaza@cardioinfantil.org)

<b>EQUIPO</b>	<b>CANTIDAD</b>	<b>Valor (pesos)</b>	<b>JUSTIFICACION</b>
COMPUTADOR PORTATIL CON SOFTWARE LICENCIADO	1	<b>2.000.000</b>	Recolección y Administración de Datos
Impresora Tinta/color	1	150000	Impresión de avances e informes
Subtotal Equipo		2150000	

### **Materiales y Suministros**

<b>MATERIALES</b>	<b>No</b>	<b>Valor Unit (pesos)</b>	<b>Vr. Total (pesos)</b>
Consentimiento informado de 4 páginas c/u	120	400	48000
Impresión de documentos para comités (avances, resultados) Estimado 30 páginas c/u	4	7500	30000
Prueba Cardiodetect	120	150000	18000000
Subtotal Materiales			18051000

**Rendimiento de la proteína ligadora de ácidos grasos del miocito  
(CARDIODETECT®) en el servicio de urgencias para el diagnóstico de infarto de  
miocardio en pacientes con dolor torácico - Formato de Recolección de datos -**

Fecha \_\_\_\_\_ Formato No \_\_\_\_\_  
DD/MM/AAAA

HC: \_\_\_\_\_ Iniciales Nombre: \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_ Talla: \_\_\_\_\_ I.M.C.: \_\_\_\_\_

Tiempo inicio dolor (minutos): \_\_\_\_\_

I.DX.: 1. IAMCEST: \_\_\_\_\_ 2. IAMSEST: \_\_\_\_\_ 3. AI: \_\_\_\_\_

A.P.:

1. HTA: \_\_\_\_\_ 2. DMT2: \_\_\_\_\_ 3. DLP: \_\_\_\_\_ 4. TAB: \_\_\_\_\_ 5. AF: \_\_\_\_\_

CF NYHA: \_\_\_\_\_ TA: \_\_\_\_\_ KK: \_\_\_\_\_ TIMI: \_\_\_\_\_ GRACE: \_\_\_\_\_

FRAGMINGHAM: \_\_\_\_\_ EKG: \_\_\_\_\_

FEVI ECO TT : \_\_\_\_\_

PRUEBA NO INVASIVA:

1. PE : \_\_\_\_\_ 2. EE : \_\_\_\_\_ 3. PM : \_\_\_\_\_

CATETERISMO CARDIACO:

TRONCO: \_\_\_\_\_ DA: \_\_\_\_\_ CX: \_\_\_\_\_ CD: \_\_\_\_\_ SANAS: \_\_\_\_\_

MANEJO:

MEDICO: \_\_\_\_\_ PERCUTANEO: \_\_\_\_\_ CIRUGIA: \_\_\_\_\_

ESTADO A LA SALIDA

VIVO \_\_\_\_\_ MUERTO \_\_\_\_\_