

UTILIDAD PRONOSTICA DE NIVELES ELEVADOS DE TROPONINA T EN LOS SCA SIN ELEVACION PERSISTENTE DEL SEGMENTO ST

Esteban Daniel Villegas, Maria Laura Fariña Núñez, Pablo Lionel Pozzer
Prof. Dr. Miguel H. Ramos

Introducción

Los estados clínicos del espectro que varía desde la angina inestable, pasando por el IAM sin onda Q hasta el IAM con onda Q, se conocen como Síndromes Coronarios Agudos (SCA). Estos se dividen según sus manifestaciones clínicas en aquellos con supradesnivel del ST, que comprenden el IAM transmural o tipo Q y los síndromes coronarios agudos sin supradesnivel del ST que involucran a la angina inestable y al IAM no transmural o no Q⁽¹⁾. Durante varias décadas, los marcadores bioquímicos empleados para la confirmación de daño miocárdico han sido la creatinfosfocinasa (CPK) y su fracción MB (CPK-MB) que, siendo útiles, no permiten identificar adecuadamente a los pacientes con necrosis miocárdica mínima, tienen escasa especificidad en ciertos subgrupos de pacientes, como aquellos con daño muscular concomitante, enfermedad tiroidea o fallo renal, y poseen un limitado poder pronóstico. Numerosos estudios han demostrado la utilidad diagnóstica de la troponina T en el infarto agudo de miocardio⁽²⁾.

Las isoformas cardíacas de la troponina son codificadas por genes distintos de las procedentes del músculo esquelético, por lo que su elevación es altamente específica de afectación miocárdica. Recientemente, estas proteínas contráctiles cardioespecíficas han demostrado ser buenas predictoras de eventos adversos a corto y largo plazos en pacientes con SCA, así como una elevada sensibilidad y especificidad para la detección de daño miocárdico⁽²⁾.

El objetivo del presente trabajo es revisar en la bibliografía actual la utilidad pronóstica de los niveles elevados de TnT en los pacientes con SCA sin elevación persistente del segmento ST.

Métodos:

Para la realización de este trabajo se ha utilizado la base de datos de MEDLINE a través del buscador PUBMED, seleccionándose artículos originales de las revistas New England Journal of Medicine, Circulation, Revista Española de Cardiología y Journal American College of Cardiology. Se usaron las siguientes palabras claves: Troponina T, Pronóstico, SCA, Angina inestable, IAM

Desarrollo:

Las troponinas son proteínas estructurales que intervienen en el acoplamiento actina-

miosina que se produce durante la contracción muscular. Existen tres troponinas: T (TnT), I (TnI) y C (TnC) que, actuando sobre los filamentos de actina, regulan la fuerza y la velocidad de la contracción muscular. Debido a que genes diferentes codifican las formas miocárdica y esqueléticas de las TnT y las TnI, existen secuencias de aminoácidos propias que se fijan a anticuerpos monoclonales específicos sin presentar reactividad cruzada entre unas y otras formas⁽³⁾, lo que les permite ser identificadas por inmunoanálisis específicos.

Varios estudios en pacientes con SCA han demostrado que tanto la troponina T como la I son buenas predictoras de acontecimientos adversos a corto y largo plazos y poseen una elevada sensibilidad y especificidad para la detección de daño miocárdico. La gran especificidad miocárdica de la TnT cardíaca, la ausencia de valores detectables en plasma en individuos normales y la extracción controlada por el tiempo desde el inicio del dolor torácico explican que mínimas elevaciones de este marcador presenten connotaciones pronósticas⁽⁴⁾.

Un metaanálisis en lengua inglesa sobre el valor predictivo de los valores anormales de troponinas en pacientes con SCA sin supradesnivel del segmento ST, que incluye 7 ensayos clínicos y 19 estudios de cohortes, con un total de 11.963 pacientes, demuestra que los pacientes con TnT o TnI elevadas triplican la mortalidad con respecto a los que presentan concentraciones normales de troponinas, en un seguimiento que oscila entre 2 semanas y 1 año⁽⁵⁾.

En el estudio GUSTO II, la detección de valores de troponina T superiores a 0,1 ng/ml en pacientes con SCA de alto riesgo constituyó un predictor independiente de mortalidad dentro de los tres días siguientes. Entre los pacientes en los que el IAM, según criterios clásicos (elevación de la CPK-MB), fue excluido, valores elevados de troponina T identificaron un subgrupo (25% del total) con daño miocárdico menor, pero en el que la frecuencia de acontecimientos cardíacos en el seguimiento fue la misma que para aquellas con infarto confirmado. Es de destacar que la TnT, al igual que la CPK-MB revelaba una capacidad predictiva de mortalidad, pero sólo la TnT mantenía un valor predictivo independiente cuando se efectuaba un ajuste multivariado para distintas características de los pacientes⁽⁶⁾. En un estudio que incluyó pacientes ingresados por

sospecha de SCA sin elevación del segmento ST se comprobó que los valores de TnT mayores o iguales a 0,1 ng/ml mantienen un valor pronóstico independiente al efectuar el ajuste para edad, sexo, presencia de diabetes mellitus y cambios en el ECG inicial para muerte, IAM o ICC⁽²⁾.

El valor pronóstico de la elevación de troponinas en el SCA tiene que ver muy probablemente con su demostrada relación con la existencia de lesiones coronarias más complejas y con un componente trombótico más manifiesto que en los pacientes que presentan dolor torácico sin elevación de las troponinas⁽⁷⁾. En un modelo animal se demostró que la troponina T es muy buen marcador de isquemia sin que exista necrosis, y en estas situaciones sus concentraciones en sangre se presentan elevadas ya en la isquemia y se mantienen durante días. Esto apoya que la determinación de las concentraciones de troponina T puede ayudar a resolver un problema muy frecuente en la clínica ambulatoria y de urgencia, como es la identificación diagnóstica de los dolores torácicos, aunque el resultado negativo no garantizaría que el origen no fuera isquémico (aislados y de corta duración)⁽⁸⁾.

Además su particular liberación hace de ellas una herramienta útil para la valoración de episodios sugerentes de cardiopatía isquémica, tanto agudos como cuando ya han transcurrido varios días desde su inicio. Esto se debe a su doble cinética, con una liberación rápida (3 a 4 horas), en relación con la fracción de TnT o TnI disuelta en el citoplasma de los cardiomiocitos, y una liberación más sostenida (concentraciones elevadas hasta 5 a 9 días, llegando a un máximo de 14 días) de una fracción mayoritaria que corresponde a la troponina ligada estructuralmente al complejo tropomiosina⁽²⁾. Por lo tanto una primera determinación negativa según el punto de corte usado puede ser seguida de otra positiva horas más tarde. Así en el subestudio de TnT del estudio GUSTO IIa, el 68% de los 474 pacientes con resultado negativo en la valoración inicial presentaron más tarde (a las 8 horas) uno positivo⁽⁶⁾. Por lo tanto, para evitar falsos negativos, es necesario realizar al menos una medición de la troponina pasadas las 5 horas desde el inicio del dolor. Un estudio de Fernández Portales et al concluye que la valoración pronóstica inicial de un paciente con dolor torácico sugestivo de isquemia puede completarse en un plazo de 6 hs tras el inicio del dolor torácico si se cambia el límite de positividad de la TnT cardíaca a 0,04 ng/ml y en caso de utilizar el límite de 0,1 ng/ml se debe esperar a las 12 horas⁽⁹⁾. Asimismo la asociación de tres marcadores cardíacos (mioglobina, CPK-MB y troponinas) parece ser más útil que el estudio aislado de ca-

da uno de ellos para efectuar una estratificación del riesgo más temprana y eficaz⁽¹⁰⁾.

El valor pronóstico de las troponinas en los SCA sin supradesnivel del segmento ST parece ser aditivo al proporcionado por los cambios del segmento ST, con la particularidad de que estos últimos se observan en un porcentaje mucho menor de pacientes y, por tanto, su capacidad predictiva negativa es más limitada. Así, en un seguimiento a 30 días de 870 pacientes con SCA, las troponinas elevadas predicen un riesgo de mortalidad o infarto del 20 %, mientras que la presencia de un segmento ST deprimido en el momento del ingreso coincide con un riesgo del 8 %⁽¹¹⁾. No obstante la propiedad aditiva de ambos métodos, hace que la mortalidad o aparición de IAM a lo largo del año siguiente al cuadro agudo pueda llegar a predecirse hasta en un 52 % de pacientes. Un estudio demostró que las tasas de IAM y muerte a los 6 meses fueron de 8,5 % en pacientes con TnT negativo y sin elevación del ST y de 26 % en pacientes con TnT positiva y con variación del ST $\geq 0 = 2\text{mm}$ ⁽¹²⁾.

El hecho de contar con resultados negativos en las determinaciones de troponina se ha demostrado importante de cara al pronóstico. Así, en un estudio de pacientes con SCA, la mortalidad a corto plazo fue nula y los acontecimientos no fatales escasos dentro del grupo con concentraciones bajas de TnT⁽¹³⁾. En otros se obtuvo una frecuencia de acontecimientos de sólo el 1,1% entre los pacientes con determinaciones de TnT negativas a las 6 horas del ingreso⁽¹⁴⁾. Sin embargo, su negatividad no debe interpretarse como sinónimo de ausencia de riesgo cardiovascular⁽²⁾. En una serie de Hamm et al, 4 de los 20 pacientes fallecidos y 3 de los 14 con IAM presentaron valores bajos de TnT. En un estudio de la valoración pronóstica de la TnT en pacientes con SCA sin elevación del ST, el 11,92% del grupo TnT negativo presentó acontecimientos mayores en los tres meses posteriores, destacando un 3,97% de muertes y un 1,99% de IAM⁽¹⁴⁾.

Por otra parte, es probable que el punto de corte de 0,1 ng/ml sea algo elevado para diferenciar a los pacientes con daño miocárdico importante de los que no lo presentan, ya que el análisis del grupo placebo del GUSTO IV demuestra que la mortalidad o la aparición de infarto en los primeros 30 días tras un SCA sin supradesnivel del segmento ST aumentan claramente en los pacientes con cifras de TnT superiores a 0,03 ng/ml⁽¹⁵⁾.

Por lo tanto la presencia de bajas concentraciones de TnT nos puede ayudar a incluir a un paciente dentro de un grupo de bajo riesgo, pero no descarta la existencia de cardiopatía isquémica. Del mismo modo, como lo muestra un estudio español, la troponina T a las 12

horas negativa como dato aislado no debería justificar el alta del paciente, ya que el 20,1 % de los acontecimientos adversos se produjeron en tales pacientes⁽⁶⁾.

Conclusión:

Según la bibliografía consultada concluimos que niveles elevados de TnT son útiles para predecir en forma independiente la aparición de eventos adversos (muerte, IAM e ICC) en pacientes ingresados por SCA sin elevación persistente del segmento ST, siendo el punto de corte óptimo 0,04 ng/ml a las 6 horas y 0,1 ng/ml a las 12 horas de iniciado el dolor. No obstante se sugiere que la determinación de TnT sea incluida en el marco de una valoración pronóstica integral, incluyendo otras variables, ya que un resultado negativo no excluye el riesgo de eventos.

BIBLIOGRAFIA:

1. EM Antman. E Braunwald: Acute Myocardial Infarction, in *Hearth Diseases, A Text Book of Cardiovascular Medicine*, 5th ed, E Braunwald (ed). Philadelphia, Saunders, 1997.
2. Roldán Torres I, Baello Monge P, Sevilla Toral B, Salvador Sanz A, Salim Martínez M, Peláez González A, et al. Valor pronóstico de la troponina T en la angina e infarto sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:35-42.
3. Santaló M, Jorba O, Guindo J, Bayés-Genís A, Mercé X, Roig R, et al. Troponina T cuantitativa *versus* troponina I cuantitativa en pacientes con síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol* 1996;49(Supl 3):60.
4. Fernández Portales J, García Robles JA, Jiménez Candil J, Pérez David E, Rey Blas JR, Pérez de Isla L, et al. Utilidad clínica de los distintos marcadores biológicos CPK, CPKMB masa, mioglobina y troponina T en una unidad de dolor torácico, ¿cuándo, cuáles y cómo pedirlos? *Rev Esp Cardiol* 2002;55:913-20.
5. Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, McDonald KM, Go AS, Hlatky MA. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes. A meta-analy-sis. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:478-85.
6. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. *N Engl J Med* 1996;335:1333-4.
7. Heeschen C, Van Den Brand MJ, Hamm CW, Simoons ML. Angiographic findings in patients with refractory unstable angina according to troponin T status. *Circulation* 1999;100:1509-14.
8. Capdevila C, Portolés M, Hernández A, Pallarés V y Cosín J. La troponina T como posible marcador del daño miocárdico menor. Su aplicación en el miocardio aturrido y en la isquemia silente. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:580-591.
9. Fernández Portales J, García Robles JA, Jiménez Candil J, Pérez David E, Rey Blas JR, Pérez de Isla L, et al. Estratificación de riesgo en pacientes con dolor torácico sin ascensos persistente del segmento ST basados en variables clínicas, ECG y bioquímicas. ¿Cuánto tiempo debemos esperar? *Rev Esp Cardiol* 2003;56(4):338-45.
10. Newby LK, Storrow AB, Gibler WB, Garvey JL, Tucker JF, Kaplan AL, et al. Bedside multimarker testing for risk stratification in chest pain units. *Circulation* 2001; 103: 1832-7.
11. Hamm CW, Braunwald E. A classification of unstable angina revisited. *Circulation* 2000;102:118-22.
12. Kaul P, Newby LK, Fu Y, Hasselblad V, Mahaffey KW, Christenson RH, et al. Troponin T and quantitative ST-segment depression offer complementary prognostic information in the risk stratification of acute coronary syndrome patients. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(3):371-80.
13. Newby LK, Christenson RH, Ohman EM, Armstrong PW, Thompson TD, Lee KL, et al. Value of serial Troponin T measures for early and late risk stratification in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 1998;98:1853-9.
14. Hamm H, Goldmann U, Heeschen C, Kreymann C, 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.
15. Lindhal B, Venge P, Armstrong P, Barnathan E, Califf R, Simoons M, et al. Troponin T 0,03 ng/ml is the most appropriate cut-off level between high and low risk acute coronary syndrome patients: prospective verification in a large short off placebo patients form the GUSTO IV ACS study [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(suppl):326A.