

Valor pronóstico de la troponina T en pacientes hospitalizados con angina o infarto sin elevación del segmento ST

Ildelfonso Roldán Torres^a, Pascual Baello Monge^a, Begoña Sevilla Toral^a, Antonio Salvador Sanz^a, Miriam Salim Martínez^a, Antonio Peláez González^a, Vicente Mora Llabata^a, Vicente Martínez Diago^a, María Morales Suárez-Varela^b, M. Luisa Martínez-Triguero^c y Ernesto Molina Andreu^c

^aServicio de Cardiología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. ^bUniversidad de Valencia. España.

^cServicio de Análisis clínicos. Hospital Universitario Dr. Peret. Valencia. España.

Introducción y objetivos. Las troponinas son proteínas estructurales cardiospecíficas con elevadas sensibilidad y especificidad en la detección de daño miocárdico. Nuestro propósito ha sido conocer el valor pronóstico de la determinación de troponina T en pacientes ingresados por sospecha de angina inestable o infarto sin elevación del segmento ST.

Pacientes y método. Determinamos la aparición de muerte, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca o necesidad de revascularización en los 3 meses siguientes al inicio de los síntomas en 346 pacientes consecutivos ingresados por sospecha de síndrome coronario agudo, entre los que se excluyó a aquellos que desarrollaron infarto agudo de miocardio con elevación persistente del segmento ST.

Resultados. Las concentraciones de troponina T fueron $\geq 0,1$ ng/ml en 133 pacientes (grupo troponina T positivo) e inferiores en 213 (grupo troponina T negativo). Los riesgos relativos (RR), con sus intervalos de confianza del 95% (IC del 95%) para los sucesos individuales y agrupados en el grupo troponina T positivo completo fueron: 3,2 (IC del 95%, 1,4-7,3; $p = 0,006$) para riesgo de muerte; 2,8 (IC del 95%, 1,43-5,51; $p = 0,003$) para muerte o infarto, y 2,8 (IC del 95%, 1,6-5,0; $p < 0,001$) para muerte, infarto o insuficiencia cardíaca. Junto con la diabetes mellitus, los valores de troponina T $\geq 0,1$ ng/ml mantienen un valor pronóstico independiente al efectuar el ajuste para edad, sexo y cambios en el ECG inicial, con RR = 2,5 (IC del 95%, 1,01-5,9) para muerte, infarto o insuficiencia cardíaca.

Conclusiones. Los pacientes que ingresan por sospecha de síndrome coronario agudo y no evolucionan inmediatamente a infarto transmural presentan un pronóstico distinto según los valores de troponina T en el momento del ingreso, más adverso con la presencia de valores elevados. De modo que cifras $\geq 0,1$ ng/ml casi triplican el riesgo de acontecimientos mayores durante los 3 meses posteriores al episodio anginoso agudo. El valor pronóstico de los valores plasmáticos de troponina T es independiente de la edad, el sexo, la presencia de diabetes mellitus y los hallazgos electrocardiográficos.

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 16-9

Correspondencia: Dr. I. Roldán Torres.
Tres Forques, 40, puerta 14. 46018 Valencia. España.
Correo electrónico: il.roltant@comv.es

Recibido el 12 de noviembre de 2001.

Aceptado para su publicación el 19 de agosto de 2002.

Palabras clave: Angina inestable. Infarto de miocardio. Pronóstico. Proteínas.

Prognostic Value of Troponin T in Hospitalized Patients with Angina or Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction

Introduction and objectives. Cardiac troponins are highly specific and sensitive for detecting minimal myocardial damage. The aim of our study was to determine the prognostic value of troponin T levels in patients hospitalized for suspected angina or myocardial infarction without ST-segment elevation.

Patients and method. We recorded the frequency of death, acute myocardial infarction, heart failure, or need for coronary revascularization in the three months after the onset of symptoms in 346 consecutive patients admitted for suspected acute coronary syndrome, excluding those who developed myocardial infarction with persistent ST-segment elevation.

Results. Serum troponin T levels were ≥ 0.1 ng/ml in 133 patients (troponin T positive group) and lower in 213 patients (troponin T negative group). The relative risk (RR) and 95 percent confidence intervals (95% CI) of individual and grouped events for the troponin T positive group were 3.2 (95% CI, 1.4-7.3; $p = 0.006$) for death; 2.8 (95% CI, 1.43-5.51; $p = 0.003$) for death or myocardial infarction; and 2.8 (95% CI, 1.6-5.0; $p < 0.001$) for death, myocardial infarction or heart failure. Diabetes mellitus and troponin T levels ≥ 0.1 ng/ml had independent prognostic value after adjusting for age, sex, and electrocardiographic changes; with RR 2.5 (95% CI, 1.01-5.9) for death, myocardial infarction or heart failure.

Conclusions. The prognosis of patients hospitalized for chest pain who do not immediately develop transmural necrosis depends on serum troponin T levels at hospital admission. Troponin T levels ≥ 0.1 ng/ml almost triple the risk of major events in the three months after the acute episode. The prognostic value of troponin T is independent of age, sex, presence of diabetes mellitus, and electrocardiographic changes.

Key words: Unstable angina. Myocardial infarction. Prognosis. Proteins.

Full English text available at: www.revespcardiol.org

ABREVIATURAS

HBPM: heparina de bajo peso molecular.
IAM: infarto agudo de miocardio.
ICC: insuficiencia cardíaca congestiva.
SCA: síndrome coronario agudo.
TnT: troponina T.

INTRODUCCIÓN

El elevado número de enfermos que acude a un servicio de urgencias por dolor torácico obliga a disponer de pruebas complementarias específicas que ayuden a seleccionar a los que precisan ingreso hospitalario y, al mismo tiempo, sean útiles en la posterior estratificación del riesgo de los que presentan síndrome coronario agudo (SCA)¹⁻⁴. Esto, que es importante en términos de significación clínica, también lo es desde el punto de vista del coste económico⁵.

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 renal⁶, y poseen un limitado poder pronóstico^{7,8}.

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 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 esquelética de las TnT y TnI, existen secuencias de aminoácidos propias que se fijan a anticuerpos monoclonales específicos sin presentar reactividad cruzada entre unas y otras formas⁹⁻¹¹.

Recientemente, estas proteínas contráctiles cardioespecíficas han demostrado ser buenas predictoras de acontecimientos adversos a corto y largo plazos en pacientes con SCA, así como unas elevadas sensibilidad y especificidad para la detección de daño miocárdico¹²⁻¹⁴.

En este sentido, el propósito de nuestro estudio ha sido determinar el valor pronóstico de las concentraciones elevadas de TnT en pacientes con dolor torácico clínicamente tributarios de ingreso hospitalario por sospecha de cardiopatía isquémica aguda y que durante el ingreso no desarrollaron un infarto de miocardio con elevación persistente del segmento ST.

PACIENTES Y MÉTODO

Pacientes

Se efectuó un estudio de cohortes retrospectivo a 346 pacientes (225 varones y 121 mujeres) de edad media $67,6 \pm 11,3$ años (rango, 20-89), seleccionados entre los ingresados en la unidad de cuidados intensivos y/o en el servicio de cardiología de nuestro hospital por sospecha de SCA, durante un período de 20 meses, exceptuando a los que durante el ingreso hospitalario desarrollaron un infarto con elevación persistente del segmento ST.

Los criterios para la inclusión en el estudio fueron: a) pacientes ingresados bien en la unidad de cuidados intensivos, bien directamente en la sala de cardiología, bajo la sospecha clínica de cardiopatía isquémica aguda, que englobaba angina inestable (prolongada, de reposo, mixta, de comienzo reciente o de menos de 48 h de evolución), angina de esfuerzo, dolor torácico supuestamente anginoso y/o infarto agudo de miocardio (IAM) sin elevación del segmento ST, y b) haber sido objeto de al menos una determinación de los valores sanguíneos de TnT entre las 5 y las 24 h siguientes al inicio del dolor torácico que motivó la atención hospitalaria.

Sólo se incluyó a pacientes con supradesnivel del segmento ST cuando ya era conocido por ECG previo y la comparación con el trazado practicado a su llegada al hospital no reveló cambios significativos, o cuando la elevación fue transitoria desapareciendo en el servicio de urgencias sin mediar tratamiento fibrinolítico.

Excluimos a los enfermos que desarrollaron infarto con elevación persistente del segmento ST de varias horas de duración durante las siguientes 24 h, a los que tenían un IAM documentado en los 30 días previos y a aquellos en los que no se llevó a cabo la determinación de los valores de TnT o ésta se realizó fuera del período descrito previamente.

Métodos

Para la determinación de los valores de TnT se empleó el test TnT STAT Elecsys. Se trata de un test inmunológico *in vitro* para la determinación cuantitativa de la TnT en el suero y plasma humanos. Este inmunoanálisis de electroquimioluminiscencia está concebido para su uso en los analizadores automáticos Elecsys 1010 y 2010 de Boehringer Mannheim^{15,16}. Se trata de una técnica sándwich, con una duración de 9 min, que consiste en:

– Una primera incubación de la muestra: 15 μ l con un anticuerpo monoclonal biotinilado específico contra TnT y un anticuerpo monoclonal específico contra TnT marcado con quelato de rutenio, formando un complejo sándwich.

– Una segunda incubación, con la incorporación de micropartículas recubiertas de estraptavidina; el com-

plejo formado se fija a la fase sólida por la interacción entre biotina y estreptavidina.

– La mezcla de la reacción se traslada a la célula de lectura donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan temporalmente a la superficie del electrodo. Las sustancias no fijadas se eliminan posteriormente con el reactivo ProCell. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide directamente con un fotomultiplicador. Los intervalos de medición se encuentran entre 0,010 y 25,00 ng/ml.

Para los anticuerpos monoclonales empleados, la especificidad analítica ha revelado las siguientes reacciones cruzadas: TnT humana de la musculatura esquelética, 0,001%; TnI cardíaca humana, 0,002%; tropomiosina humana de la musculatura esquelética, 0,001%; tropomiosina humana cardíaca, 0,1% y cadena ligera de miosina I cardíaca humana, 0,003%.

Mediciones y datos analizados

Dividimos a los pacientes seleccionados en dos grupos: grupo troponina T positiva (TnT+), formado por aquellos con cifras de TnT iguales o superiores a 0,1 ng/ml, y grupo troponina T negativa (TnT-), compuesto por los enfermos con valores de TnT inferiores a 0,1 ng/ml. En ambos, analizamos la edad, el sexo, los factores de riesgo cardiovascular (HTA, dislipemia, tabaquismo, diabetes mellitus, obesidad) antecedentes de cardiopatía isquémica y el electrocardiograma (ECG) inicial. Por último, revisamos la aparición de acontecimientos cardiovasculares mayores: muerte, IAM no fatal, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y necesidad de revascularización, en los 3 meses siguientes a la fecha del alta hospitalaria correspondiente al ingreso que marcó su inclusión en el estudio. Esta información fue obtenida mediante la revisión de las historias clínicas, la entrevista personal y la encuesta telefónica a los pacientes.

Análisis estadístico

Los datos son expresados como valores medios \pm desviación estándar ($\bar{X} \pm DE$). El estudio estadístico de los dos grupos (TnT+ y TnT-) se realizó mediante el test de la t de Student para variables continuas y el test de la χ^2 para las variables discretas, definiendo el límite de significación en $p < 0,05$. Para calcular el tamaño de la muestra se asumió que el 20% de los pacientes con TnT+ y el 8% de aquellos con TnT- presentarían muerte o IAM no fatal durante el seguimiento, en correspondencia con los datos proporcionados por la Universidad de Stanford a los autores de las recientes guías consensuadas por la American Heart Association (AHA) y el American College of Cardiology (ACC). Para detectar esta di-

ferencia de sucesos del 12% con un poder estadístico del 80% y un error alfa de 0,05 se precisa un tamaño muestral de al menos 130 pacientes por cada grupo (260 en total). Para la evaluación pronóstica de los sucesos, aislados o combinados, se calcularon los riesgos relativos con sus intervalos de confianza del 95% (IC del 95%). Para comprobar si el valor pronóstico de los valores plasmáticos de TnT era independiente de otras variables en las primeras 24 h, se calculó el riesgo relativo (RR) de presentar concentraciones elevadas tras un ajuste para edad, sexo, diabetes mellitus (mucho más frecuente en el grupo TnT+) y supra o infradesnivel del segmento ST, aplicando un modelo de análisis multivariante tipo regresión logística no condicional. Se consideraron TnT, ECG, edad y sexo como variables predictivas de acontecimientos combinados.

RESULTADOS

De los 346 pacientes incluidos, 133 formaron el grupo TnT+ y 213 el TnT-. Los dos grupos fueron comparables respecto a edad ($69,16 \pm 12,3$ y $66,6 \pm 10,6$ años, respectivamente) y sexo, con una proporción de mujeres del 38,3% en el grupo TnT+ y del 32,9% en el TnT-. Se observó una frecuencia significativamente superior de diabetes mellitus en tratamiento oral o insulínico en el grupo TnT+ (36,8 frente a 19,2% del TnT-; $p < 0,001$). Las alteraciones electrocardiográficas en el momento del ingreso fueron más frecuentes en el grupo TnT+ para el supradesnivel del segmento ST (9,8 frente al 2,3%; $p < 0,05$) y para el infradesnivel (25,5 frente al 9,4%; $p < 0,001$). La frecuencia de registros electrocardiográficos normales fue mayor dentro del grupo TnT-: 71,4 frente al 36,1% ($p < 0,001$) (tabla 1).

TABLA 1. Características de los pacientes

	TnT+	TnT-
Edad (años)	69,16 \pm 12,3	66,6 \pm 10,6
Sexo (V/M)	51/133 (38,3%)	70/213 (32,9%)
Factores de riesgo		
HTA	70/133 (52,6%)	107/213 (50,2%)
Dislipemia	59/133 (44,3%)	114/213 (53,5%)
Tabaquismo	45/133 (33,8%)	82/213 (38,5%)
Diabetes mellitus	49/133 (36,8%)	41/213 (19,2%)*
Obesidad	10/133 (7,5%)	20/213 (9,4%)
ECG al ingreso		
Supradesnivel segmento ST	13/133 (9,9%)	5/213 (2,3%)**
Infradesnivel segmento ST	34/133 (25,5%)	20/213 (9,3%)*
Ondas T invertidas	15/133 (11,3%)	20/213 (9,4%)
BCRIHH o MP	21/133 (15,8%)	18/213 (8,4%)
Normal	48/133 (36,1%)	152/213 (71,4%)*

* $p < 0,001$. ** $p < 0,05$. Diferencias no significativas para el resto de los pares de valores. BCRIHH: bloqueo completo de rama izquierda del haz de His; MP: marcapasos.

TABLA 2. Grupo troponina T positivo. Riesgos relativos para sucesos aislados y agrupados en todos los pacientes

Todos los pacientes (n = 346)						
Evolución	n	TnT+ (%)	TnT- (%)	RR	IC del 95%	p
Muerte	24	12,0	3,7	3,2	1,4-7,3	0,006
IAM	9	3,8	1,9	2,0	0,55-7,3	NS
ICC	11	5,3	1,9	2,8	0,84-9,39	NS
Revascularización	21	5,2	1,46	1,46	0,64-3,33	NS
Muerte/IAM	33	15,8	5,6	2,8	1,43-5,51	0,003
Muerte/IAM/ICC	44	21,1	7,5	2,8	1,6-5,0	< 0,001

IAM: infarto agudo de miocardio; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; TnT+: troponina T positiva; TnT-: troponina T negativa.

Aunque el análisis de los sucesos mayores ocurridos en los 3 meses posteriores a la fecha del alta reveló una tendencia a padecerlos con mayor frecuencia entre los pacientes con TnT+ (muerte, 12 frente al 3,7%; ICC, 5,3 frente al 1,9%; IAM, 3,8 frente al 1,9%, y necesidad de revascularización, 7,5 frente al 5,2%), sólo se alcanzó significación estadística en el grupo de muerte (p = 0,006). No obstante, sí se obtuvieron resultados significativos al considerar los sucesos de manera combinada. De esta forma, el RR de presentarlos en el grupo TnT+ fue de 2,80 (IC del 95%, 1,43-5,51; p = 0,003) para la agrupación muerte-IAM y de 2,80 (IC del 95%, 1,6-5,0; p < 0,001) para muerte-IAM-ICC (tabla 2). Cuando del grupo total eliminába-

mos a los pacientes que a su vez presentaban elevación de la CPK-MB, los RR de que se produjeran sucesos mayores aislados o combinados eran similares o ligeramente superiores (tabla 3).

Al efectuar el ajuste para edad, sexo, diabetes mellitus con tratamiento farmacológico y cambios de la repolarización ventricular en el ECG de las primeras 24 h (considerando tanto los desplazamientos ≥ 1 mm del segmento ST como las variaciones de la onda T), sólo la diabetes mellitus y la presencia de valores plasmáticos elevados de TnT seguían manteniendo valor pronóstico independiente. De modo que el RR y los IC del 95% eran 2,5 (1,01-6,0) para muerte o IAM y 2,5 (1,01-5,9) para muerte, IAM o ICC (tabla 4).

TABLA 3. Riesgos relativos para sucesos aislados y agrupados tras excluir a los pacientes con infarto sin elevación del segmento ST y CPK-MB elevada

Pacientes sin CPK-MB + (n = 303)						
Evolución	n	TnT+ (%)	RR	IC del 95%	p	
Muerte	22	15,6	4,14	1,8-9,5	< 0,001	
IAM	8	4,4	2,37	0,61-9,25	NS	
ICC	9	5,6	2,96	0,81-10,76	NS	
Revascularización	18	7,8	1,51	0,60-3,76	NS	
Muerte/IAM	30	20	3,55	1,78-7,06	< 0,001	
Muerte/IAM/ICC	39	25,6	3,40	1,89-6,13	< 0,001	

CPK-MB+: elevación de la CPK-MB por encima del límite alto del laboratorio; IAM: infarto agudo de miocardio; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; TnT+: troponina T positiva.

TABLA 4. Análisis multivariante, mediante regresión logística, de los riesgos relativos de sucesos combinados

Variables	Muerte o IAM			Muerte, IAM o ICC		
	RR	IC del 95%	p	RR	IC del 95%	p
Diabetes	3,0	1,2-7,3	0,012	3,0	1,2-7,2	0,012
TnT+	2,5	1,01-6,0	0,037	2,5	1,01-5,9	0,037
ECG	1,1	0,8-1,7	0,506	1,1	0,7-1,7	0,506
Edad	1,4	0,6-3,6	0,467	1,4	0,6-3,5	0,467
Sexo (V)	1,5	0,6-4,0	0,332	1,5	0,6-4,0	0,332

IC: intervalo de confianza; IAM: infarto agudo de miocardio; ICC: insuficiencia cardíaca; RR: riesgo relativo de sucesos cardiovasculares tras el ajuste a las restantes variables del modelo.

DISCUSIÓN

La valoración de los pacientes con dolor torácico agudo que acuden a un servicio de urgencias constituye un desafío. La sensibilidad del ECG es baja¹⁷⁻²⁰ y, en el caso de la angina inestable, los cambios en el mismo son, a menudo, inespecíficos¹⁷⁻²⁵.

Durante varias décadas, los marcadores bioquímicos empleados para la confirmación de daño miocárdico han sido la CPK y su fracción MB. Aunque útiles, son imperfectos para establecer un diagnóstico temprano que permita discriminar con prontitud a los pacientes de alto riesgo. Por otra parte, en aquellos enfermos que presentan angina inestable o infarto de miocardio sin elevación del segmento ST, los incrementos menores en los valores de CPK-MB tienen un valor pronóstico limitado para identificar al subgrupo que experimentará acontecimientos cardíacos mayores (muerte o IAM no fatal)²⁶. La asociación de tres marcadores cardíacos (mioglobina, CPK-MB y troponinas) parece ser más útil que el estudio aislado de cada uno de ellos para efectuar una estratificación del riesgo más temprana y eficaz²⁷.

Las isoformas cardíacas de las troponinas son codificadas por genes distintos de las procedentes del músculo esquelético, por lo que su elevación es altamente específica de afección miocárdica⁹⁻¹¹. Varios estudios en pacientes con SCA han demostrado que las TnT y la TnI son buenas predictoras de acontecimientos adversos a corto y largo plazos y que poseen una elevada sensibilidad y especificidad para la detección de daño miocárdico^{7,8,12-14,28-33}. 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 cinética doble, con una liberación rápida (3-4 h), en relación con la fracción de TnT o TnI disuelta en el citoplasma de los cardiomiocitos y una liberación más sostenida (concentraciones elevadas hasta 5-9 días, llegando a un máximo de 14 días), de una fracción mayoritaria que corresponde a la troponina ligada estructuralmente al complejo tropomiosina²⁶. Por tanto, una sola determinación, si es muy temprana respecto al inicio de la sintomatología (en general inferior a las 4 h), es inapropiada para determinar el riesgo. De este modo, un estudio que analizó la utilidad de las troponinas en el cribado del dolor torácico en un servicio de urgencias comprobó que sólo el 58% de los pacientes que presentaban al menos un resultado positivo lo tenían cuando se realizó el primer test, aconsejándose una nueva determinación tras 4-6 h³⁴. En el subestudio de TnT del estudio GUSTO IIa, el 68% de los 474 pacientes con resultado negativo en la valoración inicial presentó más tarde (a las 8 h) uno positivo³³. En nuestro trabajo, para evitar falsos resultados negativos, uno de los criterios de inclusión fue

disponer de al menos una determinación pasadas 5 h desde el inicio del dolor.

La principal conclusión que puede extraerse de los resultados de los distintos estudios que analizan el valor de la troponina en pacientes con SCA es la implicación pronóstica y terapéutica a corto y largo plazos que poseen^{8,30,35}. En el ya mencionado subestudio GUSTO IIa, que incluyó a pacientes de todas las edades con SCA de alto riesgo de hasta 12 h de evolución, la detección de concentraciones de TnT superiores a 0,1 ng/ml (36% del total de enfermos incluidos) constituyó un predictor independiente de mortalidad dentro de los 30 días siguientes en todos los subgrupos electrocardiográficos. Entre los pacientes en los que el IAM según los criterios clásicos (es decir, con concentraciones elevadas de CPK-MB)³⁶ fue excluido, los valores elevados de TnT identificaron un subgrupo (25% del total) con daño miocárdico menor, pero en el que la frecuencia de acontecimientos cardíacos durante el seguimiento fue la misma que para aquellos con infarto confirmado³³. Una determinación de TnT inferior a 0,1 ng/ml 12 h después del inicio del dolor torácico excluyó el IAM y facilitó la salida del paciente de la unidad coronaria, así como una menor estancia hospitalaria. El valor predictivo negativo obtenido para la TnT se cifró en el 98,9%. Hay que 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 pacientes³³. Otros estudios con distintos períodos de seguimiento^{37,38} han obtenido resultados similares.

Los valores absolutos de TnT han permitido separar a los pacientes con angina inestable en subgrupos de bajo, intermedio o alto riesgo, observándose que el riesgo de mortalidad en los meses siguientes al episodio agudo es proporcional a los valores absolutos de troponinas^{35,39-44}.

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^{45,46} y con un componente trombótico más manifiesto⁴⁵ que en los pacientes que presentan dolor torácico sin elevación de las troponinas. Además, la presencia de troponinas elevadas en pacientes con dolor torácico coincide con una mayor prevalencia de cambios en la repolarización, enfermedad de 3 vasos, angina refractaria, infarto previo, necesidad de intervencionismo coronario percutáneo o quirúrgico y complicaciones durante el intervencionismo percutáneo⁴⁷. Un metaanálisis de los estudios publicados 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 (*odds*

ratio [OR] = 3,1) con respecto a los que presentan concentraciones normales de troponinas, en un seguimiento que oscila entre 2 semanas y un año⁴⁸.

El hecho de contar con resultados negativos en las determinaciones de troponinas se ha demostrado importante de cara al pronóstico^{3,33,34,49}. Así, en un estudio que valoró el riesgo temprano y tardío de pacientes con SCA mediante los valores de TnT, la mortalidad a corto plazo fue nula y los acontecimientos no fatales escasos dentro del grupo con concentraciones bajas de TnT¹. En otro se obtuvo una frecuencia de acontecimientos de sólo el 1,1% entre los pacientes con todas las determinaciones de TnT negativas³⁴. Un subestudio del ensayo FRISC analizó los valores de TnT durante las primeras 24 h tras el SCA en combinación con el resultado de la prueba de esfuerzo. Durante un período de seguimiento de 5 meses, la muerte o el IAM ocurrieron sólo en el 1% de casos con ambas pruebas negativas, ascendiendo el porcentaje al 50% cuando ambas fueron anormales. La TnT resultó ser un predictor de riesgo cardiovascular superior a la CPK-MB⁵⁰. Si bien el porcentaje de sucesos es significativamente inferior al que presentan los pacientes con troponinas elevadas, su negatividad no debe interpretarse como sinónimo de ausencia de riesgo cardiovascular. En la serie de Hamm et al³⁴, cuatro de los 20 pacientes fallecidos y tres de los 14 con IAM presentaron valores bajos de TnT en todas las determinaciones. Entre nuestros pacientes, el 11,92% del grupo TnT- presentó acontecimientos mayores en los 3 meses posteriores, destacando un 3,97% de muertes y un 1,99% de IAM. 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 estudio 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/ml⁵¹.

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 estudio sobre 598 pacientes en el que se efectuó una búsqueda exhaustiva de cambios ST durante las primeras 6 h del episodio agudo, mediante monitorización de las 12 derivaciones, sólo se pudieron demostrar cambios de la repolarización en el 15% de los pacientes, mientras que la TnT estaba aumentada en el 27%⁵². En nuestro estudio no hemos podido corroborar la capacidad predictiva independiente de sucesos cardiovasculares por las modificaciones del ECG. Esto se debe probablemente a que no se ha monitorizado el trazado electrocardiográfico durante las primeras ho-

ras del ingreso, por lo que evidentemente pueden haber pasado desapercibidos los cambios transitorios de la repolarización. 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%⁵³. Cuando la TnT está elevada en pacientes con SCA y cambios del segmento ST durante las horas iniciales, el valor pronóstico de ambos métodos parece ser aditivo, de modo que la mortalidad o aparición de IAM a lo largo del año siguiente al cuadro agudo puede llegar a presentarse hasta en un 52% de pacientes⁵².

La presencia de diabetes mellitus y las cifras elevadas de TnT han resultado ser los únicos predictores pronósticos de nuestro estudio (tabla 4). El peor pronóstico de la angina inestable en pacientes diabéticos ya era conocido⁵⁴ y podría estar relacionado con una mayor incidencia de placas ateroscleróticas coronarias ulceradas y de trombos intracoronarios⁵⁵.

Nuestros resultados están en la línea de los referidos e implican que la determinación de cifras elevadas de troponinas en pacientes con sospecha de SCA se acompaña de un peor pronóstico evolutivo, con un riesgo aumentado de padecer acontecimientos cardíacos mayores a corto plazo. 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.

Limitaciones

Se trata de un estudio retrospectivo y, aunque el número de casos es suficiente para el análisis de la asociación muerte más IAM, su poder estadístico es más limitado para el de sucesos aislados. La decisión de ingresar o no al paciente fue tomada por los internistas que atienden el área de urgencias del hospital, bien aisladamente, bien, en algunos casos, aconsejados por un cardiólogo o un especialista en medicina intensiva. La pertinencia de solicitar o no la determinación de los valores plasmáticos de TnT estaba orientada por el juicio clínico de los citados internistas y, tanto la solicitud como la decisión final de hospitalización del paciente no obedecían a una protocolización predeterminada. El tratamiento empleado en los pacientes incluidos no fue homogéneo, ya que los últimos con TnT+ recibieron tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM) y no los primeros, lo cual pudo influir algo en el pronóstico a favor de aquéllos. Sólo se valoró el ECG basal del paciente en la unidad de urgencias, que a veces no coincidía con las manifestaciones clínicas, razón por la que es poco frecuente la presentación de cambios electrocardiográficos. Por ello hemos considerado conjuntamente cualquier cambio de la repolarización (elevación transitoria del segmento ST, depresión de éste o inversión de la onda T)

en el ajuste multivariante para calcular el valor pronóstico independiente de la TnT.

CONCLUSIONES

Los resultados de nuestro estudio nos permiten concluir que los pacientes que ingresan por sospecha de SCA y no evolucionan inmediatamente a infarto transmural presentan un pronóstico distinto según los valores de TnT en el momento del ingreso, siendo más adverso con la presencia de valores elevados. De modo que, cifras iguales o superiores a 0,1 ng/ml casi triplican el riesgo de acontecimientos mayores durante los 3 meses posteriores al episodio anginoso agudo. El valor pronóstico de los valores plasmáticos de TnT es independiente de la edad, el sexo, la presencia de diabetes mellitus y los hallazgos electrocardiográficos.

BIBLIOGRAFÍA

- Newby LK, Christenson RH, Ohman EM, Armstrong PW, Thompson TD, Lee KL, et al. Value of serial Troponin T measurements for early and late risk stratification in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 1998;98:1853-9.
- Lindahl B, Venge P, Wallentin L, for de FRISC Study Group. Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:43-8.
- Hamm CW, Heesche C, Goldmann BU, Barnathan E, Simoons ML, for the CAPTURE Investigators. Value of troponin in predicting therapeutic efficacy of abciximab in patients with unstable angina. *N Engl J Med* 1999;340:1623-9.
- Katus HA, Remppis A, Neumann FJ. Diagnostic efficiency of Troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation* 1991;83:902-12.
- Fromm R, Meyer D, Boudreaux A, Zimmerman J, Wun C-C, Davis B, et al. Comparison of qualitative bedside and laboratory performed cardiac markers in patients with chest pain in the emergency department. *J Am Coll Cardiol* 1998;21(Suppl A):74A.
- Adams JE, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury: is MB creatine kinase the choice for the 1990's? *Circulation* 1993;88:750-63.
- Ravkilde J, Horder M, Gerhardt W. Diagnostic performance and prognostic value of serum troponin T in suspected acute myocardial infarction. *Scand J Clin Lab Invest* 1993;53:677-85.
- Lindahl B, Venge P, Wallentin I. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1996;93:1651-7.
- García de la Villa B, Díaz-Buschmann AJ, García R, Parra FJ, Medina J, San Martín MA, et al. Valor de la troponina I cardíaca como prueba diagnóstica en el estudio del dolor torácico. *Rev Esp Cardiol* 1998;51:122-8.
- 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.
- Katus HA, Scheffold T, Remppis A, Zehelein J. Proteins of the troponin complex. *Lab Med* 1992;23:311-7.
- Müller-Bardorff M. Improved troponin T ELISA specific for cardiac troponin T isoform: assay development and analytical validation. *Clin Chem* 1997;43:458-66.
- Bodor GS. Cardiac troponin I: a highly specific biochemical marker for myocardial infarction. *J Clin Immunoassay* 1994;17:40-4.
- Katus HA, Remppis A, Neumann FJ, Scheffold T, Diederich KW, Vinar G, et al. Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation* 1991;83:902-12.
- Ricchiuti V, Voss EM, Ney A, Odland M, Anderson PAW, Apple FS. Troponin T isoforms expressed in renal diseased skeletal muscle will not cause false positive results by the second generation cTNT assay by Boehringer Mannheim. *Clin Chem* 1998;44:1919-24.
- Baum H. Evaluation and clinical performance of a second generation cardiospecific assay for troponin T. *Clin Chem* 1997;43:1877-84.
- Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:970-1062.
- Brush JE Jr, Brand DA, Acampora D, Chalmer B, Wackers FJ. Use of the initial electrocardiogram to predict in hospital complications of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985;312:1137-41.
- Lee TH, Rouan GW, Wisberg MC. Sensitivity of routine clinical criteria for diagnosing myocardial infarction within 24 hours of hospitalization. *Ann Intern Med* 1987;106:181-6.
- Gibler WB, Young GP, Hedges JR. Acute myocardial infarction in chest pain patients with nondiagnosis ECGs: serial CK-MB sampling in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1992;21:504-12.
- Lee TH, Rouan GW, Weisberg MC. Clinical characteristics and natural history of patients with acute myocardial infarction sent home from the emergency room. *Am J Cardiol* 1987;60:219-24.
- McCarthy BD, Beshansky JR, D'Agostino RB, Selker HP. Missed diagnoses of acute myocardial infarction in the emergency department: results from a multicenter study. *Ann Emerg Med* 1993;22:579-82.
- Puleo PR, Meyer D, Wathen C. Use of a rapid assay of subforms of creatine kinase MB to diagnose or rule out acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1994;331:561-6.
- Rusnak RA, Stair TO, Hansen K, Fastow JS. Litigation against the emergency physician: common features in cases of missed myocardial infarction. *Ann Emerg Med* 1989;18:1029-34.
- The TIMI IIIB Investigators. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the TIMI IIIB Trial: Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *Circulation* 1994;89:1545-56.
- Adams JE, Schetchman KB, Landt Y, Ladenson JH, Jaffe AS. Comparable detection of acute myocardial infarction by creatine kinase MB isoenzyme and cardiac troponin I. *Clin Chem* 1994;40:1291-5.
- Newdy 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.
- Antman EM, Grudzien C, Mitchell RN, Sacks DB. Detection of unsuspected myocardial necrosis by rapid bedside assay for cardiac troponin T. *Am Heart J* 1997;133:596-8.
- Capdevila C, Portolés E, Hernández A, Pallarés V, Cosín J. La troponina T como posible marcador de daño miocárdico menor. Su aplicación en el miocardio aturdido y en la isquemia silente. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:580-91.
- Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W. The prognosis value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992;327:146-50.
- Ravkilde J, Nissen H, Horder M, Thygesen K. Independent prognostic value of serum creatine kinase isoenzyme MB mass, cardiac troponin T and myosin light chain levels in suspected acute myocardial infarction: analysis of 28 months of follow up in 196 patients. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:574-81.
- Wu AH, Abbas SA, Green S. Prognostic value of cardiac troponin T.

- nin T in unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1995;76:970-2.
33. 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.
 34. Hamm CW, Goldman 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.
 35. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B. Cardiac specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996;335:1342-9.
 36. López-Sendón J, López de Sá E. Nuevos criterios de diagnóstico de infarto de miocardio: orden en el caos. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54:669-74.
 37. Donnelly R, Millar-Craig MW. Cardiac troponins: it upgrade for the heart. *Lancet* 1998;351:537-42.
 38. Antman EM, Sacks DB, Rifai N, Mc Cabe CH, Cannon CP, Braunwald E. Time to positivity of rapid bedside assay for cardiac-specific troponin T predicts prognosis in acute coronary syndromes: a thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11. A substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:326-30.
 39. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. the FRISC study group. *N Engl J Med* 2000;343:1139-47.
 40. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos L, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al. For the TACTIS-TIMI 18 investigators. Troponin T and I to predict 6 month mortality and relative benefit of invasive vs conservative strategy in patients with unstable angina: primary results of the TACTIS-TIMI 18 troponin substudy [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:325A.
 41. Lindahl B, Venge P, Wallentin L, for the FRISC study group. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1996;93: 1651-57.
 42. Lindahl B, Diderholm E, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L, and the FRISC-II Investigators. Mechanisms behind the prognostic value of troponin T in unstable coronary artery disease: a FRISC-II substudy. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:979-86.
 43. Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B, Deu A, Langenbrink L, White HD. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. PRISM Study Investigators/Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management. *Lancet* 1999;354:1757-62.
 44. Antmann EM. Troponin measurements in ischemic heart disease: More than just black and white picture. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:987-90.
 45. 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.
 46. Arias J, Nguyen TH, Gould R, Doss R, Mego P, Hawkey M, et al. Elevated troponin I levels and lesion morphology in unstable angina [resumen]. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:348A.
 47. Heeschen C, Goldmann BU, Terres W, Hamm CW. Cardiovascular risk and therapeutic benefit of coronary interventions for patients with unstable angina according to the troponin T status. *Eur Heart J* 2000;21:1159-66.
 48. 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-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:478-85.
 49. Parmer RJ, Abreo G, Uretsky BF, Runge MS, de Filippi CR. «Low risk» chest pain patients may be at high risk for cardiac events: prospective use of troponin T for risk stratification [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(Suppl):91A.
 50. Lindahl B, Andrén B, Ohlsson J, Venge P, Wallentin I, and the FRISC study group. Risk stratification in unstable coronary artery disease. Additive value of troponin T determinations and pre-discharge exercise tests. *Eur Heart J* 1997;18:762-70.
 51. Lindahl 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 of placebo patients from the GUSTO IV ACS study [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(Suppl):326A.
 52. Jernberg T, Lindahl B, Wallentin L. The combination of a continuous 12-lead ECG and troponin T. A valuable tool for risk stratification during the first 6 hours in patients with chest pain and non-diagnostic ECG. *Eur Heart J* 2000;21:1464-72.
 53. Hamm CW, Braunwald E. A classification of unstable angina revisited. *Circulation* 2000;102:118-22.
 54. Fava S, Azzopardi J, Agius-Muscat H. Outcome of unstable angina in patients with diabetes mellitus. *Diabet Med* 1997;14:209-13.
 55. Silva JA, Escobar A, Collins TJ, Ramee SR, White CJ. Unstable angina. A comparison of angiographic findings between diabetic and nondiabetic patients. *Circulation* 1995;92:1731-6.