

# Indicadores pronósticos en la angina inestable. Papel de la troponina T cuantitativa

EDUARDO R. PERNA, STELLA M. MACIN, EDUARDO F. FARIAS,  
GUILLERMO A. AMARILLA, GLADYS KREISCHER, SILVANA O. SANDRIGO,  
FABIAN GASPOZ, JORGE R. BADARACCO, Bioqs. MONICA BRIZUELA,  
FERNANDA MEDINA, LAURA PEÑA, ELOISA JANTUS, BILDA GONZALEZ

Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios, Instituto de Cardiología "Juana F. Cabral", Corrientes  
Trabajo recibido para su publicación: 10/97 Aceptado: 10/97  
Dirección para separatas: Dr. Eduardo R. Perna, Córdoba 1259, (3400) Corrientes, Argentina

Numerosos indicadores clínicos, electrocardiográficos y de laboratorio, solos o combinados, han sido empleados para predecir el riesgo de pacientes con angina inestable.

## Objetivo

Identificar marcadores pronósticos independientes, en la angina inestable, que se asocien con dos puntos finales: 1) muerte o infarto de miocardio, 2) muerte, infarto o angina refractaria.

## Material y método

Se incluyeron prospectivamente 335 pacientes. Se les realizaron determinaciones de CPK, CK-MB y troponina T entre 6 y 24 horas. A los 30 días, 73 pacientes (21,9%) tuvieron una angina refractaria, mientras que 38 (11,4%) sufrieron infarto o murieron. Se analizaron 18 variables clínicas, electrocardiográficas, de laboratorio y de evolución por análisis uni y multivariado.

## Resultados

Niveles de troponina T  $\geq 0,1$  ng/ml fueron considerados positivos, siendo detectados en 113 casos (23,7%). Se asociaron al punto final de muerte o infarto en el análisis univariado: dolor de reposo (*odds ratio* 8,8;  $p = 0,02$ ), alto riesgo de la estratificación americana (*odds ratio* 2,0;  $p = 0,04$ ), CPK elevada menos del 100% (*odds ratio* 4,4;  $p = 0,003$ ), la angina recurrente (*odds ratio* 4,5;  $p = 0,00002$ ) y troponina T positiva (*odds ratio* 3,6;  $p = 0,0003$ ); sólo la angina recurrente (*odds ratio* 4,2;  $p = 0,0002$ ) y la troponina T elevada (*odds ratio* 2,3;  $p = 0,039$ ) fueron predictores independientes. Se relacionaron con muerte, infarto o angina refractaria la angina progresiva (*odds ratio* 1,9;  $p = 0,01$ ), angina de reposo (*odds ratio* 4,5;  $p = 0,001$ ), menos de 24 horas del último dolor (*odds ratio* 2,7;  $p = 0,03$ ), cambios electrocardiográficos (*odds ratio* 1,8;  $p = 0,03$ ), CPK elevada (*odds ratio* 2,4;  $p = 0,03$ ), recurrencia del dolor (*odds ratio* 7,3;  $p = 0,00001$ ), alto riesgo (*odds ratio* 3,6;  $p < 0,00001$ ) y troponina T elevada (*odds ratio* 2,9;  $p = 0,00005$ ). En el análisis multivariado la angina de reposo (*odds ratio* 2,8;  $p = 0,04$ ), troponina T positiva (*odds ratio* 2,5;  $p = 0,002$ ), angina recurrente (*odds ratio* 6,9;  $p = 0,00001$ ) y alto riesgo (*odds ratio* 3,3;  $p = 0,0001$ ) fueron predictores independientes.

## Conclusión

En la angina inestable, la angina recurrente y una troponina T  $> 0,1$  ng/ml se asocian en forma independiente con la evolución a infarto o muerte; mientras que ambos predictores, el angor de reposo y el alto riesgo inicial, son marcadores independientes de la evolución a infarto, óbito o angina refractaria. REV ARGENT CARDIOL 1998; 66 (2): 171-178.

Palabras clave Angina inestable - Troponina T - Pronóstico

La angina inestable constituye una de las formas de presentación del síndrome coronario agudo, que necesita frecuentemente internación para su estabilización. En ella se incluyen cuadros con diferente modalidad evolutiva y pronóstico, que representan un espectro clínico con similar sustrato fisiopatológico: el accidente de placa y la formación del trombo. (1-3) El tratamiento actual de este síndrome ha logrado disminuir la mortalidad al 2-8% en la internación, con una supervivencia libre de infarto a los 30 días del 89% y al año del 79%. (4-12) A pesar de ello, la necesidad de revascularización en el período intrahospitalario es del 25 al 51%, debido a que un gran número de pacientes presentan refractariedad al tratamiento, demuestran persistentes episodios de isquemia o evidencian enfermedad coronaria extensa. (6, 13-15) Por ello, la identificación temprana de pacientes en riesgo para desarrollar infarto, muerte o angina refractaria es crucial, dado que permitiría el tratamiento rápido e intensivo de pacientes más graves, y por otro lado seleccionar una población con baja incidencia de eventos para reducir costos de internación y de manejo.

Han sido identificados numerosos indicadores de riesgo en la angina inestable, clínicos, como el antecedente de angina, (12-14) aparición en reposo, (1, 12) duración del dolor, (16) alteraciones electrocardiográficas como cambios en el ST (infra o supradesnivel > 1 mm), (12, 14, 17-20) inversión de ondas T, (16) isquemia silente, (22, 23), etc. Se han creado también diferentes clasificaciones, incluso el comité de expertos del AHCPR estableció tres grupos: bajo, intermedio y de alto riesgo. (24-27) Actualmente diversos marcadores de laboratorio se han asociado con peor pronóstico como las troponinas T e I, (28-32) proteína C y amiloidea, (33) lipoproteína (a), (34), D-dímero, (35) entre otros. De los parámetros bioquímicos, la determinación de troponina T e I es la más empleada. Si bien ha sido demostrado su valor para identificar grupos con mala evolución, su utilidad como marcador independiente en pacientes exclusivamente con diagnóstico de angina inestable ha sido poco evaluado.

Por ello el objetivo del presente estudio es el de analizar los indicadores de riesgo en la angina inestable, incluyendo la determinación de troponina T cuantitativa, que se asocian con muerte, infarto y/o angina refractaria.

## MATERIAL Y METODO

### Pacientes

Fueron incluidos en forma prospectiva y consecutiva 335 pacientes admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios del Instituto de Cardiología de Corrientes entre el 1° de enero de 1994 y el

15 de agosto de 1996 con diagnóstico clínico de angina inestable, basados en la presencia de dolor precordial, típico de enfermedad coronaria, dentro de las 48 horas del último episodio y con alguno de los siguientes criterios: 1) historia de reciente comienzo, empeoramiento de un cuadro anginoso habitual o aparición, luego de 15 días, de un infarto agudo de miocardio, en reposo o con mínimos esfuerzos y con cambios en el ECG compatibles con isquemia (infra-desnivel o supradesnivel transitorio del ST o inversión de onda T); 2) de no existir cambios en el ECG, antecedentes claros de cardiopatía isquémica, como ser: infarto previo, CCG previa con lesiones en al menos una arteria coronaria > 70% o una prueba funcional que evidenció isquemia; 3) presencia de dos o más factores de riesgo para cardiopatía isquémica o probabilidad intermedia a alta, de acuerdo con la Guía de Expertos del AHCPR.

Los criterios de exclusión fueron: diagnóstico final de infarto, de acuerdo con dos de los tres criterios, clínico, electrocardiográfico y enzimático (CPK mayor de 2 veces el valor máximo normal); los que se encontraban dentro de los 15 días de evolución de un infarto, aquellos con enfermedad valvular o miocardiopatías asociadas, y cuando el seguimiento a 30 días fuera considerado difícil de realizar.

### Protocolo de estudio

El protocolo de estudio fue aceptado por el comité científico de nuestra institución, no necesitándose el consentimiento informado.

Todos los pacientes fueron internados en UCIC, efectuándose una historia clínica completa, examen físico y ECG de 12 derivaciones, al ingreso, cada 12 horas durante su estadía en UCIC y durante y después de cada episodio de dolor. A las 6 horas del ingreso se determinaron los niveles de CPK, a las 12 horas de CPK y CK-MB. El dosaje de troponina T cuantitativa (TnT) se realizó en las muestras de 12 y 24 horas en los primeros 174 pacientes y en el resto a las 6 y 12 horas. Cada muestra consistió en la extracción de 10 ml de sangre, la cual fue mantenida a temperatura ambiente durante 20 minutos; posteriormente se centrifugó y se guardó el suero a -20°C, para su procesamiento posterior. Los médicos tratantes desconocieron los resultados de la prueba, así como el personal de laboratorio era ajeno a la evolución de los pacientes.

A los fines del estudio los pacientes fueron clasificados de acuerdo con la Guía de Manejo del Comité de Expertos: (16) como de **alto riesgo** si tenían alguno de los siguientes criterios: angina en el momento de la consulta de más de 20 minutos de duración, cambios electrocardiográficos asociados o compromiso hemodinámico (fallo de bomba, hipotensión o insuficiencia mitral); en ausencia de ellos fueron clasificados como

de intermedio o bajo riesgo. La **angina recurrente** fue definida como la aparición de un nuevo episodio de dolor precordial similar al del ingreso, en ausencia de tratamiento completo (aspirina, heparina en dosis anticoagulante, nitroglicerina endovenosa o sublingual, betabloqueantes y/o antagonistas cálcicos), con o sin cambios en el ECG o alteraciones hemodinámicas, o cuando estaban presentes algunos de estos últimos en ausencia de dolor.

### Puntos finales

Los puntos finales considerados durante la internación y a 30 días fueron: 1) punto final de eventos mayores, infarto (espontáneo o periprocedimiento) u óbito; 2) punto final combinado de angina refractaria, infarto o muerte. Se definió como **angina refractaria** a la aparición de un nuevo episodio de dolor precordial similar al de la consulta, con o sin cambios electrocardiográficos, en pacientes que recibían tratamiento completo, sin mediar factores intercurrentes (anemia, hipertiroidismo, fiebre, hipertensión arterial, etc.). El infarto espontáneo fue definido como la aparición de dos de los tres criterios clásicos: dolor prolongado, nuevas ondas Q o alteraciones persistentes del segmento ST-T y elevación de la CPK total mayor del 100% del valor máximo. El infarto periprocedimiento fue asumido cuando reunía los criterios anteriores luego de una angioplastia coronaria o en pacientes sometidos a cirugía de revascularización. Obitos fueron considerados aquellos de origen cardiovascular.

### Técnica analítica de troponina T

Para la determinación cuantitativa de TnT en suero se utilizó una prueba inmunoenzimática *in vitro*, Enzymun-Test (Boehringer-Mannheim). (35) El método consiste en usar una técnica "sandwich" de un solo paso, donde una fracción de anticuerpos cardioespecíficos anti-TnT son inmovilizados en los tubos de polivinilcloruro como fase sólida. Estándares de TnT y muestras de suero son incubados con el antisuero monoclonal anti-TnT, con un 99% de especi-

ficidad por la TnT cardíaca; el segundo anticuerpo, que se encuentra marcado con peroxidasa (POP), se une al complejo primario. Luego de la unión de los anticuerpos se remueve la solución restante, quedando los complejos antígeno-anticuerpo inmovilizados. La cantidad adherida es directamente proporcional a la cantidad de TnT presente en el suero, lo que se cuantifica espectrofotométricamente a 405 nm con un sustrato de peroxidasa. Fue utilizado el procedimiento manual para la determinación en los primeros 174 pacientes; posteriormente se empleó un analizador ES 22. Intervalo de medición: 0-15 ng/ml, concentraciones superiores deben disolverse con diluyente de TnT en la proporción 1:5. Límite de detección: es de 0,04 ng/ml, definido como E + 30. Intervalo de referencia, considerando 30 individuos normales, hasta 0,1 ng/ml. Se consideró anormal un valor de TnT  $\geq 0,1$  ng/ml.

### Análisis estadístico

Fue realizado mediante la prueba exacta de Fisher para variables cualitativas; se calculó además el riesgo mediante los *odds ratio* (OR) con sus respectivos intervalos de confianza (IC) al 95%. Las variables cuantitativas fueron analizadas mediante la prueba de t de Student. Se consideraron como significativas aquellas diferencias con una probabilidad de error menor del 5%. Con las variables significativas se construyó un modelo para el análisis multivariado mediante regresión logística por medio del paquete estadístico SAS. (37)

### RESULTADOS

Fueron incluidos 335 pacientes con una edad pro-

Tabla 2  
Cuadro clínico y tratamiento

| Variable                           | Nº            | %    |
|------------------------------------|---------------|------|
| <b>Tipo de angina</b>              |               |      |
| Reciente inicio                    | 205           | 61,2 |
| Progresiva                         | 116           | 34,6 |
| Posinfarto                         | 14            | 4,2  |
| <b>Características del dolor</b>   |               |      |
| Menos de 24 hs del último episodio | 287           | 85,7 |
| Angor al ingreso                   | 254           | 75,8 |
| Duración del dolor                 | 23 $\pm$ 14,5 |      |
| Angina de reposo                   | Mín. 277      | 82,7 |
| <b>Cambios ECG</b>                 | 190           | 56,7 |
| Infradesnivel del ST               | 84            | 25,1 |
| Supradesnivel del ST               | 17            | 5,1  |
| Alteraciones onda T                | 89            | 26,5 |
| <b>Alto riesgo</b>                 | 102           | 30,4 |
| <b>Tratamiento</b>                 |               |      |
| Aspirina                           | 328           | 97,8 |
| Betabloqueantes                    | 230           | 68,7 |
| Anticálcicos                       | 85            | 25,3 |
| Nitratos                           | 305           | 91,0 |
| Heparina sódica EV al ingreso      | 142           | 42,3 |

Tabla 1  
Características demográficas de la población

| Variable                 | Nº              | %      |
|--------------------------|-----------------|--------|
| Pacientes                | 335             | 100,00 |
| Edad media               | 61,9 $\pm$ 11,5 |        |
| Sexo masculino           | 213             | 64,00  |
| Antecedentes familiares  | 100             | 29,90  |
| Hipertensión             | 221             | 66,00  |
| Diabetes                 | 74              | 22,00  |
| Tabaquismo               | 146             | 43,60  |
| Infarto previo           | 120             | 35,80  |
| Revascularización previa | 46              | 13,73  |

Tabla 3  
Variables asociadas al punto final de infarto, muerte o angina refractaria (análisis univariado)

| Variable                   | Con eventos (89 p) |      | Sin eventos (246 p) |      | p =      | Odds ratio (IC 95%) |
|----------------------------|--------------------|------|---------------------|------|----------|---------------------|
|                            | N°                 | %    | N°                  | %    |          |                     |
| Edad media (años)          | 61,4               |      | 71,6                |      | 0,50     |                     |
| Sexo masculino             | 60                 | 67,4 | 153                 | 62,2 | 0,45     | 0,80 (0,46-1,38)    |
| Hipertensión               | 58                 | 65,2 | 163                 | 66,3 | 0,95     | 0,99 (0,59-1,66)    |
| Diabetes                   | 23                 | 25,8 | 51                  | 20,7 | 0,39     | 1,36 (0,77-2,39)    |
| Dislipidemia               | 49                 | 55,1 | 118                 | 48,0 | 0,30     | 1,33 (0,79-2,24)    |
| Tabaquismo                 | 41                 | 46,1 | 105                 | 42,7 | 0,66     | 1,10 (0,68-1,80)    |
| Antecedentes familiares    | 27                 | 30,3 | 73                  | 29,7 | 0,98     | 1,03 (0,58-1,82)    |
| Infarto previo             | 38                 | 42,7 | 82                  | 33,3 | 0,14     | 1,52 (0,93-2,51)    |
| Revascularización previa   | 18                 | 20,2 | 28                  | 11,4 | 0,06     | 1,97 (0,97-3,98)    |
| Reciente inicio            | 44                 | 49,4 | 161                 | 65,4 | 0,01     | 0,52 (0,31-0,89)    |
| Progresiva                 | 41                 | 46,1 | 75                  | 30,5 | 0,01     | 1,91 (1,12-3,87)    |
| Dolor de reposo            | 84                 | 94,4 | 193                 | 78,5 | 0,001    | 4,48 (1,6-13,3)     |
| Ultimo dolor < de 24 horas | 83                 | 93,3 | 204                 | 82,9 | 0,03     | 2,77 (1,6-4,8)      |
| Cambios ECG                | 60                 | 67,4 | 130                 | 52,8 | 0,03     | 1,77 (1,03-3,77)    |
| Alto riesgo                | 47                 | 53,4 | 55                  | 22,4 | 0,000007 | 3,65 (2,1-6,3)      |
| Angina recurrente          | 46                 | 51,7 | 33                  | 13,4 | 0,00001  | 7,28 (3,99-13,31)   |
| CPK elevada                | 13                 | 14,6 | 16                  | 6,5  | 0,03     | 2,41 (0,96-5,98)    |
| CK-MB elevada              | 4                  | 4,5  | 5                   | 2,0  | 0,25     | 2,3 (0,49-10,12)    |
| Troponina T positiva       | 47                 | 52,8 | 66                  | 26,8 | 0,00005  | 2,88 (1,68-4,95)    |

medio de  $61,9 \pm 11,5$  años; 213 (64%) de ellos eran de sexo masculino. Las características demográficas, factores de riesgo y antecedentes son mostrados en la Tabla 1.

El tipo de angina, la duración y clase funcional del dolor, las alteraciones del electrocardiograma y el tratamiento recibido son detallados en la Tabla 2. De acuerdo con la estratificación de riesgo de la AHCPR, 102 pacientes (30,4%) fueron clasificados como de alto riesgo. Cambios en el ECG se observaron en el 56,7%, predominando el descenso del ST en la mitad de los casos. La angina de reciente comienzo fue diagnosticada en el 61,2% de los individuos. Un 4,2% correspondió a angina posinfarto. El tratamiento empleado fue: en el 97,8% aspirina, 91% nitratos, 68,7% betabloqueantes, 25% anticálcicos, y heparina por vía endovenosa al ingreso en el 42%. La angina recurrente se registró en 79 pacientes (23,7%).

De las determinaciones de laboratorio, una CPK elevada entre el límite máximo normal y el valor considerado diagnóstico de infarto ( $> 100\%$ ) fue observada en 29 pacientes (8,6%) y la CK-MB aumentada (con similar criterio) se halló en 9 (3%). La troponina T positiva,  $\geq 0,1$  ng/ml, fue encontrada en las muestras a las 6, 12 ó 24 horas en 113 casos, en un rango de 0,1 a 4,89 ng/ml, con una media de 0,86; 0,76 y 0,69 respectivamente.

La incidencia de angina refractaria, infarto o muerte fue de 26,5%. De ellos, 73 pacientes tuvieron angina refractaria (21,9%). Evolucionaron a un infarto o muerte 39 casos (11,6%), 30 de los cuales presentaron un infarto en los 30 días siguientes. De éstos, 7 (2,08%) correspondieron a infartos espontáneos y 23

estuvieron relacionados con procedimientos de revascularización. De los 10 pacientes fallecidos (2,9%) uno se relacionó con un infarto espontáneo, 5 ocurrieron en el posoperatorio de *by-pass* coronario, uno desarrolló un edema pulmonar agudo y 3 presentaron muerte súbita luego del alta.

#### Punto final combinado

Se observó una correlación entre el tipo de angina y el punto final, compuesto por angina refractaria, infarto o muerte. Mientras que la angina progresiva fue asociada con peor evolución (OR = 1,9;  $p = 0,01$ ), el inicio reciente de los síntomas (menos de 3 meses) fue un factor de mejor pronóstico (OR = 0,59;  $p = 0,01$ ) (Tabla 3).

Al analizar las características del dolor se halló una correlación estadísticamente significativa con el punto final combinado de la angina de reposo (OR = 4,5;  $p = 0,001$ ) y de la presentación dentro de las 24 horas del último episodio (OR = 2,7;  $p = 0,03$ ).

El ECG fue otro predictor de eventos en la evolución. Los cambios, en general, se asociaron con una mayor incidencia del punto final combinado (OR = 1,8;  $p = 0,03$ ) a expensas del valor del infradesnivel

Tabla 4  
Variables asociadas con el punto final de infarto, muerte o angina refractaria (análisis multivariado)

| Variable             | p         | Odds ratio (IC 95%) |
|----------------------|-----------|---------------------|
| Dolor de reposo      | 0,04      | 2,87 (1,04-8,49)    |
| alto riesgo          | 0,0001    | 3,3 (1,78-6,19)     |
| Angina recurrente    | < 0,00001 | 6,9 (3,16-11,45)    |
| Troponina T positiva | 0,002     | 2,5 (1,35-4,76)     |

**Tabla 5**  
Variables asociadas con eventos mayores: infarto o muerte (análisis univariado)

| Variable                           | Con eventos (39 p) |             | Sin eventos (296 p) |             | p =         | Odds ratio (IC 95%)    |
|------------------------------------|--------------------|-------------|---------------------|-------------|-------------|------------------------|
|                                    | Nº                 | %           | Nº                  | %           |             |                        |
| Edad (años)                        | 61,23              |             | 69,9                |             | 0,62        |                        |
| Sexo masculino                     | 28                 | 71,8        | 185                 | 62,5        | 0,33        | 0,65 (0,29-1,45)       |
| Hipertensión                       | 25                 | 64,1        | 196                 | 66,2        | 0,93        | 0,91 (0,43-1,95)       |
| Diabetes                           | 11                 | 28,2        | 63                  | 21,3        | 0,43        | 1,45 (0,64-3,27)       |
| Dislipidemia                       | 24                 | 61,5        | 143                 | 48,3        | 0,16        | 1,71 (0,82-3,61)       |
| Tabaquismo                         | 20                 | 51,3        | 126                 | 42,6        | 0,38        | 1,42 (0,69-2,93)       |
| Antecedentes familiares            | 8                  | 8,0         | 31                  | 13,2        | 0,24        | 0,57 (0,23-1,37)       |
| Infarto previo                     | 16                 | 41,0        | 104                 | 35,1        | 0,58        | 1,28 (0,61-2,68)       |
| Revascularización previa           | 5                  | 12,8        | 41                  | 13,9        | 0,94        | 0,91 (0,29-2,66)       |
| Reciente inicio                    | 18                 | 46,2        | 187                 | 63,2        | 0,06        | 0,5(0,24-1,04)         |
| Progresiva                         | 18                 | 46,2        | 98                  | 33,1        | 0,15        | 1,73 (0,83-3,6)        |
| <b>Dolor de reposo</b>             | <b>38</b>          | <b>97,4</b> | <b>239</b>          | <b>80,7</b> | <b>0,02</b> | <b>8,8 (1,3-184)</b>   |
| Menos de 24 horas del último dolor | 35                 | 89,7        | 252                 | 85,1        | 0,59        | 1,53 (0,48-5,39)       |
| Cambios ECG                        | 24                 | 61,5        | 143                 | 48,3        | 0,51        | 1,25 (0,6-2,64)        |
| <b>Alto riesgo</b>                 | <b>18</b>          | <b>46,2</b> | <b>84</b>           | <b>28,4</b> | <b>0,04</b> | <b>2,04 (1,03-4,5)</b> |
| Angina recurrente                  | 20                 | 51,3        | 59                  | 19,9        | 0,00002     | 4,46 (2,09-9,5)        |
| CPK elevada                        | 8                  | 20,5        | 21                  | 7,1         | 0,003       | 4,38 (1,5-12)          |
| CK-MB elevada                      | 4                  | 10,3        | 5                   | 1,7         | 0,01        | 6,85 (1,4-31,7)        |
| Troponina T positiva               | 24                 | 61,5        | 89                  | 30,1        | 0,0003      | 3,57 (1,68-7,6)        |

del ST (OR = 2,8; p = 0,0001), dado que ni la alteración de la onda T ni el supradesnivel transitorio fueron de significancia estadística.

De los hallazgos de laboratorio, una CPK aumentada, menos del doble, tuvo una asociación significativa (OR = 2,4; p = 0,03), así como una troponina positiva  $\geq 0,1$  ng/ml dentro de las 24 horas del ingreso fue un fuerte predictor de eventos; 40,7% de estos pacientes tuvo algunos de los puntos finales *versus* 18,9% de aquellos con valores normales (OR = 2,9; p = 0,00005).

Los factores con mayor asociación con eventos en la evolución fueron el alto riesgo en la admisión (OR = 3,73; p = 0,00001) y la recurrencia de la angina desde la internación (OR = 5,1; p = 0,00001).

Finalmente, en el análisis multivariado fueron marcadores independientes el angor de reposo, troponina T positiva, alto riesgo y angina recurrente (Tabla 4).

#### Eventos mayores

En el análisis univariado la angina de reposo fue un predictor de evolución a infarto o muerte (OR = 8,8; p = 0,02) (Tabla 5).

Nuevamente las alteraciones de laboratorio se correlacionaron con eventos mayores, como incremento de la CPK (OR = 4,38; p = 0,003) y de CK-MB (OR = 6,85; p = 0,01). También en este caso una troponina T positiva fue un fuerte predictor (OR = 2,9; p = 0,00005).

El alto riesgo al ingreso (OR = 2,04; p = 0,04) y la angina recurrente (OR = 7,5; p = 0,00001) se asociaron significativamente con infarto o muerte.

En el análisis multivariado fueron variables inde-

pendientes la troponina T positiva y la angina recurrente (Tabla 6).

#### DISCUSION

La angina inestable está constituida por un grupo heterogéneo de presentaciones clínicas que tienen en común un pronóstico incierto. (5) La incidencia combinada de infarto y óbito en la internación varía desde 4% para la angina acelerada (tipo I de Braunwald) al 11% en la angina aguda de reposo (tipo III). (38) En nuestro estudio la incidencia de infarto fue de 9% y de muerte 3%, mayor que lo comunicado por el ENAI, de 2,8% y 1,6%, y el ECLA 3, de 5,2% y 4,1% respectivamente. (14, 39) Los criterios de inclusión diferentes, con una mayor incidencia de angina recurrente y refractaria (23,7% y 21,9% *versus* 14,4% y 7% en el ENAI), el tiempo de seguimiento más prolongado (a 30 días), con mayor revascularización en la internación (20,7% *versus* 6,5%) explican estas diferencias. Más aún, 23 de los 30 infartos estuvieron relacionados con procedimientos de revascularización, particularmente intrahospitalaria, motivados por la refractariedad de la angina. Esto coincide con observaciones previas de alta tasa de infartos perioperatorios y muer-

**Tabla 6**  
Variables asociadas con eventos mayores: infarto o muerte (análisis multivariado)

| Variable             | p      | Odds ratio (IC 95%) |
|----------------------|--------|---------------------|
| Angina recurrente    | 0,0002 | 4,2 (1,85-9,1)      |
| Troponina T positiva | 0,039  | 2,3 (1,23-6,2)      |

te en pacientes con síndrome coronario agudo, desde 10 al 26% en angioplastia (13, 40) y del 9% en cirugía de revascularización. (13)

Dentro de las variables analizadas el tipo de angina estuvo relacionado con la evolución, sobre todo con el punto final combinado. En este trabajo la angina progresiva se asoció con mal pronóstico y el comienzo reciente con mejor evolución. Esta observación tiene similitud con la disminución del riesgo observado en los estudios actuales en pacientes con angina de reciente comienzo, (5, 39) debido en parte al tratamiento antiagregante y anticoagulante. Por otro lado refleja una mayor incidencia de eventos por una enfermedad coronaria más extensa en la angina progresiva, con mayor necesidad de revascularización. (5, 12, 14, 39, 41)

El ECG al ingreso es reconocido como una herramienta útil en pacientes con angina inestable, principalmente el infradesnivel del ST, (5, 12, 14, 16-18) lo cual fue observado en nuestro estudio, relacionándose principalmente con la evolución a refractariedad, infarto o muerte en el análisis univariado.

Las recomendaciones del Comité de Expertos del AHCPR incluyen una estratificación inicial del riesgo de infarto o muerte en alto, intermedio y bajo. (16) En esta serie un tercio de los pacientes admitidos fueron considerados de alto riesgo, 77% de riesgo intermedio y sólo 1,5% de bajo riesgo. La combinación de cambios electrocardiográficos, angor prolongado y compromiso hemodinámico es un elemento de suma importancia en la valoración inicial de pacientes con síndromes inestables, constituyéndose en un elemento predictivo tanto para eventos mayores como para el punto final combinado con angina refractaria, en la cual es un marcador independiente.

La angina recurrente, referida como manifestación del primer fracaso al intento de estabilización, lo cual ocurre principalmente en las primeras 48 horas, es la variable más importante de la evolución, tanto en forma univariada como multivariada. Su importancia fue enfatizada en un análisis de la base de datos del ENAI, ECLA 3, así como en numerosos estudios. (5, 7, 12, 14) En este grupo de pacientes el riesgo de evolucionar a la refractariedad, infarto o muerte es elevado, por lo cual los esfuerzos deberían estar dirigidos a prevenir su aparición, tratando de identificar a pacientes más graves más precozmente.

Finalmente, el hallazgo de las enzimas cardíacas con valores intermedios entre lo normal y el diagnóstico de infarto, al igual que de troponina T elevada como indicadores de mal pronóstico, particularmente para eventos mayores, remarca la importancia del daño miocárdico en pacientes con síndromes coronarios agudos. La sensibilidad de la TnT en la identificación de daño miocárdico mínimo es de 97%

y 99% para valores de 0,2 ng/ml y 0,1 ng/ml, respectivamente, con una especificidad de 99% y 89% para cada valor. (36, 43) Tanto las determinaciones seriadas como una o dos muestras en las primeras 24 horas, lo cual se encuentra en 20-40% de los pacientes, (28, 30, 31) se asociaron significativamente con evolución a infarto (espontáneo o periprocedimiento), muerte, angina refractaria, insuficiencia cardíaca durante la internación y necesidad de revascularización. (31) En el GUSTO IIa, una TnT mayor a 0,1 ng/ml se detectó en un 37% de los pacientes sin supradesnivel del ST; éstos mostraron mayor riesgo de presentar un IAM, óbito, ICC o shock, en comparación con pacientes con TnT negativa. (30) En el estudio FRISC el valor hallado de TnT (< 0,05; 0,01-0,18 y > 0,18) permitió clasificar en tres grupos de riesgo, lo cual se correlacionó con la incidencia de infarto pero no con la mortalidad a los 6 meses. (44) En el presente trabajo fue un fuerte predictor independiente, junto con la angina recurrente, para los eventos mayores y el punto final combinado. A diferencia de la angina recurrente, su aparición es más precoz, a partir de las 4 a 6 horas del ingreso, pero presenta el inconveniente de necesitar tiempo y equipamiento para su realización, lo cual retrasa su disponibilidad. El advenimiento de la prueba rápida, a la cabecera del paciente, presenta mayor sencillez pero el nivel de detección es de 0,2 ng/ml, por lo cual solamente 14% de los pacientes son positivos con esta prueba. (45) Una prueba con mayor sensibilidad, actualmente disponible, permitirá mejorar y facilitar su realización. Los mecanismos por los cuales la TnT es un marcador de riesgo, inclusive para eventos mayores y aun a largo plazo, (44, 46) estarían relacionados por un lado con la presencia de pequeños grados de necrosis por oclusión embólica o trombótica distal, (28) por su asociación con una enfermedad coronaria más extensa con trombos en la arteria culpable (47) y además porque su elevación, en respuesta a pequeñas injurias, traduciría una mayor susceptibilidad del músculo cardíaco, lo cual explicaría la elevación de este marcador en otras entidades como en la insuficiencia cardíaca (48) y en las miocardiopatías. (49, 50)

## CONCLUSIONES

En pacientes con angina inestable los marcadores clínicos y de laboratorio permiten identificar poblaciones de riesgo de eventos a los 30 días. La presencia de angina recurrente y troponina T  $\geq$  0,1 ng/ml se asociaron en forma independiente con la evolución a infarto y muerte; mientras que ambos indicadores y la aparición de angina de reposo y el alto riesgo inicial de la Guía de Expertos norteamericana son marcadores independientes de evolución hacia angina refractaria, infarto o muerte.

## SUMMARY

## PROGNOSTIC MARKERS IN UNSTABLE ANGINA: ROLE OF THE QUANTITATIVE T-TROPONINE DETERMINATION

May clinical, electrocardiographic and laboratory indicators either alone or in combination have been used to predict the risk for patients with unstable angina.

*Objectives*

Identify independent prognostic markers in unstable angina in association with two end points: 1) death or myocardial infarction; 2) death, infarction or refractory angina.

*Material and method*

Were prospectively included 335 patients. CK, CK-MB and T-troponin determinations were done within 6-24 hours period. After 30 day follow up 73 patients (21.9%) sustained refractory angina, while 38 (11.4%) sustained infarction or death. Eighteen clinical variables, electrocardiographic abnormalities and laboratory test were analyzed using univariate and multivariate.

*Results*

T-troponin levels  $\geq 0.1$  ng/ml were considered positives and were detected in 113 cases (23.7%). Were associated with end point of death or infarction in univariate analysis: chest pain at rest (odds ratio 8.8,  $p = 0.02$ ), high risk according to American classification (odds ratio 2.0;  $p = 0.04$ ), CK increased  $< 100\%$  (odds ratio 4.4;  $p = 0.003$ ), recurrent angina (odds ratio 4.5;  $p = 0.00002$ ) and T-troponin positive (odds ratio 3.6;  $p = 0.0003$ ); only recurrent angina (odds ratio 4.2;  $p = 0.0002$ ) and T-troponin increased (odds ratio 2.3;  $p = 0.039$ ) were independent markers. In crescendo angina (odds ratio 1.9;  $p = 0.01$ ), angina at rest (odds ratio 4.5;  $p = 0.001$ ), less 24 hours since the last chest pain (odds ratio 2.7;  $p = 0.03$ ), electrocardiographic changes (odds ratio 1.8;  $p = 0.03$ ), CK increased CK levels (odds ratio 2.4;  $p = 0.03$ ), recurrent chest pain (odds ratio 7.3;  $p = 0.00001$ ), high risk (odds ratio 3.6;  $p = < 0.00001$ ) and positive T-troponin (odds ratio 2.9;  $p = 0.00005$ ). According to multivariate analysis angina at rest (odds ratio 2.8,  $p = 0.04$ ), increased T-troponin levels (odds ratio 2.5;  $p = 0.002$ ), recurrent angina (odds ratio 6.9;  $p = 0.00001$ ) and high risk (odds ratio 3.3;  $p = 0.0001$ ) were all independent variables.

*Conclusions*

For patients with unstable angina the presence of recurrent angina and T-troponin  $> 0.1$  ng/ml were both independently associated to the evolving to infarction or death; in addition to both predictors angina at rest and the earliest high risk characteris-

tic were independent markers of an evolving course to refractory angina, infarction or death.

*Key words* Unstable angina - T-Troponin - Prognostic

## BIBLIOGRAFIA

- Fahri J-I, Cohen M, Fuster V. The broad spectrum of unstable angina pectoris and its complications for future controlled trials. *Am J Cardiol* 1986; 58: 547-550.
- Fuster V, Badimon L, Badimon JJ y col. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med* 1992; 326: 242-250.
- Fuster V, Badimon L, Badimon JJ y col. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med* 1992; 327: 310-318.
- Ambrose J. Plaque disruption and the acute coronary syndromes unstable angina and myocardial infarction: if the substrate is similar, why is the clinical presentation different? *Am J Cardiol* 1992; 19 (7): 1653-1658.
- Betriu A, Heras M, Cohen M, Fuster V. Unstable angina: Outcome according to clinical presentation. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1659-1663.
- Theroux P, Oument H, Mc Cans J y col. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988; 319: 1105-1111.
- Gazes PC, Mims Mobley E, Faris H y col. Preinfarctional (unstable) angina—a prospective study—ten year follow-up. Prognostic significance of electrocardiographic changes. *Circulation* 1973; 48: 331-337.
- Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. II. Unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin and risk factor modification. *JAMA* 1988; 260: 2259-2263.
- Telford AM, Wilson C. Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. *Lancet* 1981; 1: 1225-1228.
- Cairns J, Gent M, Singer J y col. Aspirin, sulfinpyrazone or both in unstable angina. Results a Canadian Multicenter Trial. *N Engl J Med* 1985; 313: 1369-1375.
- Lewis HD, Davis JW, Archibald DG y col. Protective effects of aspirin against myocardial infarction and death in men with unstable angina. *N Engl J Med* 1983; 309: 396-403.
- Paviotti C, Gagliardi JA, Hirschon Prado A y col. Las variables clínicas predicen infarto y muerte en la angina inestable. *Rev Argent Cardiol* 1997; 65 (1): 63-71.
- Grambow DW, Topol EJ. Effect of maximal medical therapy on refractoriness of unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1992; 70: 577-581.
- Bazzino O, Paviotti C, Tajer C, Hirschon PA y col. ECLA 3. Clinical predictors of in-hospital prognosis in unstable angina. *Circulation* 1993; 88: 3274 (Resumen).
- Cohen M, Adams PC, Hawkins L, Bach M, Fuster V. Usefulness of antithrombotic therapy in resting angina pectoris or non-Q-wave myocardial infarction in preventing death and myocardial infarction (a pilot study from the Antithrombotic Therapy in Acute Coronary Syndromes Study Group). *Am J Cardiol* 1990; 66: 1287-1292.
- Braunwald E, Mark DB, Jones RH y col. Unstable angina: diagnosis and management. Clinical Practice Guidelines Number 10. AHCPR Publication N° 94-0602. Rockville, Md, May 1994.
- Pozen MW, D'Agostino RB, Selker RP y col. A predictive instrument to improve coronary-care-unit admission practice in acute ischemic heart disease. A prospective multicenter clinical trial. *N Engl J Med* 1984; 310 (20): 1273-1278.
- Nyman I, Areskog M, Areskog NH y col. Very early risk stratification by electrocardiogram at rest in men with suspected unstable coronary heart disease. *J Intern Med* 1993; 234: 293-301.

19. Langer A, Freeman MR, Armstrong P. ST segment shift in unstable angina: pathophysiology and association with coronary anatomy and hospital outcome. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1495-1502.
20. Cohen M, Hawkins L, Greenberg S, Fuster V. Usefulness of ST segment changes in > 2 leads on the emergency room electrocardiogram in either unstable angina pectoris or non-Q wave myocardial in predicting outcome. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1368-1373.
21. Piombo O, Tajer C, Bazzino O y col. Valor pronóstico del electrocardiograma de ingreso en la angina inestable. Estudio multicéntrico epidemiológico. *Rev Argent Cardiol* 1992; 60 (Supl): 66 (Resumen).
22. Gottlieb SO, Welsfeldt NL, Ouyang P y col. Silent ischemia as a marker for early unfavourable outcomes in patients with unstable angina. *N Engl J Med* 1986; 314: 1214-1219.
23. Nademanee K, Intarachot V, Josephenson MA y col. Prognostic significance of silent myocardial ischemia in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 1-9.
24. Bertolassi CA, Tronje JE, Mon GA, Turri D, Lugones MI. Clinical spectrum of "unstable angina". *Clin Cardiol* 1979; 2: 113-120.
25. Braunwald E. Unstable angina: a classification. *Circulation* 1989; 80 (2): 410-414.
26. Piombo A. La angina inestable y el problema de las clasificaciones. Actualizaciones de la cardiopatía isquémica 1995; II: 16-24.
27. Maseri A. Pathogenic classification of unstable angina as guideline to individual patient management and prognosis. *Am J Med* 1986; 80 (Suppl 4C): 48-55.
28. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W y col. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992; 327: 146-150.
29. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Prognostic value of troponin T in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1996; 93: 1651-1657.
30. Ohman EM, Armstrong P, Christenson R, for the GUSTO IIa investigators. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1333-1341.
31. Perna E, Macín S, Kreischer G y col. Utilidad pronóstica de la troponina T en la angina inestable. *Rev Argent Cardiol* 1995; 63 (Supl I): 136 (Resumen).
32. Antman EM, Tanasijevic MJ, Braunwald E y col. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996; 335: 1342-1349.
33. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore R y col. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417-424.
34. Stubbs P, Collinson P, Doherty E, Moseley D, Kendall F, Seed M. The prognostic significance of lipoprotein(a) concentrations in unstable angina. *Eur Heart J* 1997; 18: 603-607.
35. Hirschson Prado A, Tajer C, Charask A y col. Alteraciones de parámetros hemostáticos, reactantes de fase aguda y troponina T en la angina inestable: prevalencia e implicancias clínicas. *Rev Argent Cardiol* 1997; 65 (1): 21-38.
36. Katus HA, Looser S, Hallermayer K y col. Development and in vitro characterization of a new immunoassay of cardiac troponin T. *Clin Chem* 1992; 38: 386-393.
37. SAS Language. Reference version 6. First Edition. SAS Institute Inc. Diciembre 1996.
38. Van Miltenburg-van Zijl AJM, Simoons ML, Veerhoek RJ, Bossuyt PMM. Incidence and follow-up of Braunwald subgroups in unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1286-1292.
39. Tajer C, Grancelli H, Barrero C y col. Enalapril en la angina inestable. Estudio multicéntrico ENAI. *Rev Argent Cardiol* 1995; 63 (Supl 1): 2 (Resumen).
40. DeFeyer PJ, Serruys PW. Percutaneous transluminal coronary angioplasty for unstable angina. *En: Topol EJ (ed). Textbook of Interventional Cardiology. WB Saunders, 1990; 254-265.*
41. Piombo A, Carlevaro O, Ulmete E y col. Evolución histórica comparativa de dos formas clínicas de angina inestable. *Rev Argent Cardiol* 1992; 60: 241-247.
42. Bugiardini R, Borghi A, Pozzati A y col. Relation of severity of symptoms to transient myocardial ischemia and prognosis in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 597-604.
43. Gerhardt W, Ljungdahl L. Rational diagnostic strategy in diagnosis of ischemic myocardial injury. S-troponin T and CK MB (mass) time series using individual baseline values. *Scand J Clin Lab Invest* 1993; 53 (Suppl 215): 47-59.
44. Lindahl B, Venge P, for the FRISC Study Group. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1996; 93: 1651-1657.
45. Von Schulz C, e investigadores del estudio PRONTO. Valor pronóstico de la troponina T en los síndromes coronarios agudos. Resultados preliminares. *Rev Argent Cardiol* 1996; 64.
46. Perna E, Macín S, Kreischer G y col. Utilidad pronóstica a largo plazo de la troponina T en la angina inestable. *Rev Fed Arg Cardiol* 1996; 25 (3): 368 (Resumen).
47. Stubbs P, Huehns T, Collinson P, Dubrey S, Beatt K. Angiographic findings in troponin T positive and troponin T negative patients. *Eur Heart J* 1994; 15 (Suppl): 1207 (Resumen).
48. Perna E, Macín SM, Morós C y col. Identificación de daño miocárdico mínimo en el edema agudo de pulmón: ¿un nuevo marcador pronóstico? *Rev Argent Cardiol* 1997; 65: 132 (Resumen).
49. Patel VB, Sherwood RR y col. Cardiac troponin T as a marker for heart muscle damage following acute alcohol administration: prevention by propranolol. *Eur Heart J* 1996; 17 (Suppl): 939 (Resumen).
50. Wang TL, Tseng YZ. Serum creatine kinase isoenzyme MB mass and troponin T as early markers of peripartum cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1996; 17 (Suppl): 941 (Resumen).