

Troponinas cardíacas en los síndromes coronarios agudos

ALFONSO DOS SANTOS*, ENRIQUE GURFINKEL†‡

RESUMEN

La búsqueda de nuevos marcadores de injuria miocárdica fue objeto de profundas investigaciones en los últimos años. Entre ellos, las troponinas cardíacas se destacaron por su demostración de elevada sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de infarto agudo de miocardio en pacientes con dolor precordial. Su utilidad pronóstica en el infarto y su eficacia en la determinación no invasiva de perfusión en pacientes trombolizados son otros aspectos que también se estudiaron, con resultados diversos. En pacientes con síndromes coronarios no-Q, la presencia de niveles elevados de troponinas cardíacas identifica a una población de riesgo aumentado en cuanto a la probabilidad de desarrollo de un evento cardíaco mayor a corto y mediano plazo, lo cual brinda a las troponinas cardíacas utilidad en la estratificación de riesgo de este particular grupo de enfermos. *REV ARGENT CARDIOL* 1999; 67: 391-398.

Palabras clave Síndromes coronarios agudos - Infarto agudo de miocardio - Angina inestable - Diagnóstico - Pronóstico - Troponinas cardíacas

INTRODUCCION

A partir de la publicación de Karmen y colaboradores en 1954, (1) en la que comunicaron la elevación de la transaminasa glutámico-oxalacética sérica (SGOT) en pacientes con infarto agudo de miocardio, se investigó una gran cantidad de marcadores de injuria miocárdica. En la década de los '60, la creatinfosfoquinasa (CK) y su isoenzima MB se establecieron como los marcadores de elección (2) y desde entonces se utilizaron con este propósito. Sin embargo, la presencia de ciertas limitaciones, fundamentalmente en relación con su baja especificidad en términos relativos y su compleja cinética de liberación y depuración, promovió la búsqueda de marcadores alternativos a los citados. De esta manera, nuevas isoformas de CK, mioglobina, LDH y sus isoenzimas, fragmentos de miosina, enolasa, proteínas fijadoras de ácidos grasos cardíacos (FABPs) y troponinas, entre otros, fueron y continúan siendo objeto de exhaustivas investigaciones. En el presente trabajo desarrollamos las principales características y utilidades del último de los marcadores citados.

Características generales

Un marcador de injuria miocárdica ideal debería: a) estar presente en alta concentración en el músculo cardíaco, b) no encontrarse en otros tejidos, ni siquiera en concentraciones mínimas o en condiciones patológicas, c) ser liberado rápidamente y en forma completa luego de un proceso de injuria miocárdica, d) liberarse en proporción directa a la extensión de la injuria, e) persistir en el plasma durante varias horas de forma tal de proveer una ventana de tiempo diagnóstica conveniente pero no tan prolongada como para ocultar una eventual injuria recurrente.

Las proteínas contráctiles de las miofibrillas existen en diferentes isotipos que varían de acuerdo con su distribución tisular, particularmente entre el músculo cardíaco y el esquelético. Estas proteínas incluyen miosina, actina, tropomiosina y las proteínas del complejo troponina con sus subunidades I, T y C. Estas últimas son las encargadas de regular la fuerza y la velocidad de la contracción muscular. La troponina T (Tn-T) ancla el complejo troponina a la

Unidad Coronaria del Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Fundación Favaloro, Buenos Aires, Argentina

* Para optar a Miembro Titular SAC

† Miembro Titular SAC

‡ FACC

Trabajo recibido para su publicación: 9/98 Aceptado: 1/99

Dirección para separatas: Dr. Alfonso Dos Santos - Unidad Coronaria, Fundación Favaloro - Belgrano 1746, (1093) Buenos Aires, Argentina
- Tel. 54 11 4378-1200 - Fax: 54 11 4378-1311

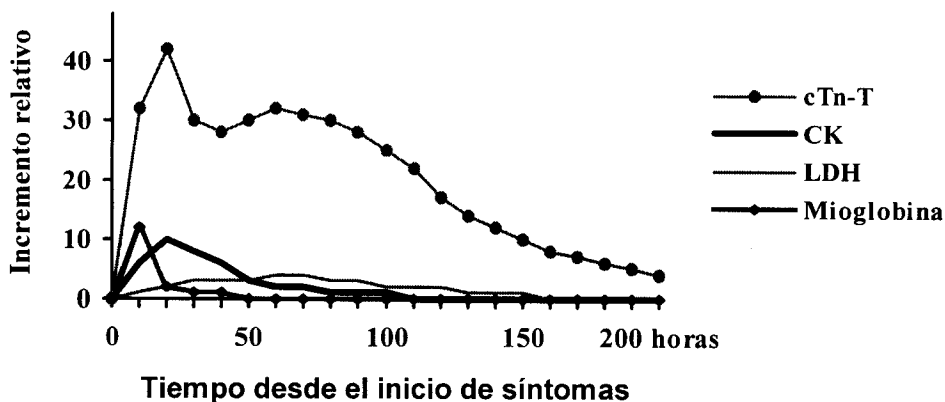


Fig. 1. Incremento relativo de las concentraciones de troponina T cardíaca (cTn-T), creatinquinasa (CK), lactato deshidrogenasa (LDH) y mioglobina en 121 pacientes con infarto Q. El incremento relativo corresponde al cociente entre la concentración sérica de cada marcador y el valor límite considerado normal para él.

tropomiosina, la troponina C (Tn-C) fija el calcio e inicia la respuesta contráctil y la troponina I (Tn-I) inhibe la formación de puentes de actina-miosina. Dado que las formas musculares y cardíacas de Tn-T son codificadas por diferentes genes, tanto la Tn-T como la Tn-I cardíacas (cTn-T y cTn-I, respectivamente) tienen una secuencia de aminoácidos característica. (3) Esta propiedad permitió el desarrollo de anticuerpos monoclonales de alta especificidad que permiten una diferenciación precisa entre el daño muscular cardíaco y esquelético. (4, 5) Así, con reactivos de segunda generación que utilizan dos anticuerpos monoclonales cardioespecíficos combinados, el desarrollo de reacciones cruzadas con músculo esquelético se minimiza a valores inferiores al 0,5%. (6) Con estos reactivos no se observó elevación de cTn-T ni de cTn-I en la sangre de pacientes con rhabdomiólisis o personas sanas luego de un esfuerzo físico extremo, a pesar de elevaciones de la CK de más de 300 veces el límite superior a lo normal. (7, 8)

Por otra parte, a diferencia de otras enzimas cardíacas, los niveles circulantes tanto de cTn-T como de cTn-I en personas sanas son ínfimos o directamente inexistentes, por lo que la variabilidad interindividual de los valores séricos normales, que tanto limita la sensibilidad para la detección de in-

juria miocárdica de otros marcadores, no afecta la sensibilidad de los dosajes de troponinas. (9) Además, el incremento relativo de los niveles de troponinas por encima de los límites normales llega a ser 7 veces mayor que el observable para la CK-MB, y éste es otro factor que contribuye a su elevada sensibilidad (Figura 1).

Durante un proceso de injuria, a medida que los miocitos se necrosan, se pierde la integridad de membrana y las proteínas intracelulares se vuelcan al intersticio e ingresan en la circulación sistémica. El patrón de aparición en la sangre de estas macromoléculas dependerá de: 1) su peso molecular, 2) su localización intracelular, 3) el flujo sanguíneo y linfático en el área afectada y 4) la velocidad de eliminación o depuración sistémica. Pequeñas proteínas citosólicas como la mioglobina son dosables en plasma 1-2 horas luego de la injuria tisular, en tanto que enzimas de mayor tamaño, como la LDH, se difunden mucho más lentamente (10) (Tabla 1).

La compartimentación intracelular y la cinética de liberación de las troponinas son otros de los factores que contribuyen a elevar su sensibilidad. La cTn-T se encuentra presente en el miocito en concentraciones elevadas tanto en el citosol como ligada a proteínas estructurales. El componente o *pool*

Tabla 1
Marcadores moleculares de necrosis miocárdica

Marcador	Peso molecular	Inicio de ascenso	Pico*	Retorno a normal
Mioglobina	17.000 Da	1-4 horas	6-7 horas	24 horas
MLC	19-27.000 Da	6-12 horas	2-4 días	6-12 días
cTn-I	24.000 Da	3-12 horas	24 horas	5-10 días
cTn-T	37.000 Da	3-12 horas	12-48 horas	5-14 días
CK-MB	86.000 Da	3-12 horas	24 horas	48-72 horas
Enolasa	90.000 Da	6-10 horas	24 horas	48 horas
LDH	135.000 Da	10 horas	24-48 horas	7-14 días
MHC	400.000 Da	48 horas	5-6 días	14 días

Da: Dalton. MLC: Cadenas livianas de miosina. cTn-I y cTn-T: Troponinas cardíacas I y T respectivamente. CK-MB: Creatinquinasa isoenzima MB. LDH: Lactato deshidrogenasa. MHC: Cadenas pesadas de miosina.

* En ausencia de tratamiento trombolítico.

citosólico, que sirve de precursor al miofibrilar, constituye sólo el 6% de la masa total de cTn-T del miocito. El 94% restante se encuentra unido a las miofibrillas. Ese *pool* citosólico antecede al miofibrilar en cuanto al tiempo de aparición en el plasma luego de un proceso de injuria celular y su cinética de liberación (velocidad de ascenso y pico máximo alcanzado) se verá afectada por el desarrollo o no de reperfusión del área necrótica y del momento en el cual ésta se haya obtenido (11) (en forma similar a lo descrito con otras enzimas citosólicas como la CK, mioglobina, etc.). Mientras tanto, la liberación del componente unido a las miofibrillas depende de la destrucción del aparato contráctil que es la consecuencia del daño celular irreversible, producto a su vez del desarrollo de acidosis intracelular y de la activación de enzimas proteolíticas, secuencia que no es afectada por las variaciones del flujo sanguíneo en el área infartada. Este proceso de desintegración celular continúa durante la evolución del infarto y, por lo tanto los niveles plasmáticos de las troponinas cardíacas, cuya vida media no supera las 3 horas, se mantienen elevados durante por lo menos 6 días luego del inicio de los síntomas en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) (Figura 1).

Eficacia en el diagnóstico de IAM en pacientes con dolor precordial

Los criterios actuales de la Organización Mundial de la Salud para el diagnóstico de IAM incluyen la presencia de los siguientes hallazgos: dolor precordial característico, cambios electrocardiográficos y un patrón de liberación enzimática típico. (12) De la totalidad de adultos que consultan en una sala de emergencias, aproximadamente un 2% lo hacen por dolor precordial. De éstos, alrededor del 20%, según el centro y la población de pacientes, tiene diagnóstico final de IAM, el 35% de angina inestable y el 45% restante se define como de origen no isquémico. (13) Por otra parte, si bien los cambios electrocardiográficos típicos tienen una especificidad elevada para el diagnóstico de IAM (75%-86%), sólo el 50% a 65% de los pacientes con IAM presentan estos hallazgos. Finalmente, debemos destacar el 4% de pacientes que

son enviados a su hogar desde la sala de emergencias con un infarto en curso. (14) Lo que en definitiva nos muestran estos números es el gran desafío diagnóstico que constituye para el médico tratante la atención de este grupo de pacientes, desafío que se debe resolver en forma rápida, certera y eficiente.

La eficacia diagnóstica tanto de la cTn-T como de la cTn-I en pacientes que consultan en una sala de emergencias por dolor precordial se evaluó en diversos estudios que incluyeron más de 1.000 pacientes para el caso de la primera y 299 para la segunda. Como se puede observar en la Tabla 2, los resultados en cuanto a sensibilidad y valor predictivo positivo y negativo son excelentes, con cifras en general por encima del 90%. La especificidad, sin embargo, no alcanza resultados tan favorables debido fundamentalmente al grupo de pacientes con angina inestable (AI) que presentan valores elevados de troponinas cardíacas (alrededor de un tercio del total de pacientes con AI) y que, por lo tanto, son catalogados como falsos positivos. De este grupo de pacientes hablaremos con detenimiento más adelante.

Pero quizá más útil para definir el papel de las troponinas cardíacas en pacientes con dolor precordial sea excluir del análisis a aquellos con elevación del segmento ST, subgrupo de más fácil diagnóstico y de tratamiento claramente establecido. De esta forma quedarían los pacientes más complejos, en los que la adopción de conductas genera mayores dudas. Y es precisamente esta población la que analizaron Hamm y colaboradores en un trabajo de publicación reciente, (19) en el cual los autores evaluaron a 773 pacientes con dolor precordial de menos de 12 horas de duración. Aquellos con supradesnivel del segmento ST fueron tratados acorde con lo establecido y excluidos del estudio. Al resto se les tomaron muestras de sangre para dosaje de troponinas cardíacas al ingreso y 4 horas después, y en aquellos pacientes que consultaron con menos de 2 horas desde el comienzo de los síntomas se tomó una tercera muestra. De esta forma todos los pacientes tuvieron un dosaje al menos 6 horas luego del inicio del dolor de manera tal de evitar falsos negativos por tomas precoces. Se utilizaron reactivos cualitativos

Tabla 2
Eficacia de las troponinas cardíacas en el diagnóstico de IAM en pacientes que consultan con dolor precordial

Autor	Marcador	N	S	E	VPP	VPN
Katus H y col. (7)	cTn-T	387	99%	93%	90%	99%
Johnson P y col. (15)	cTn-T	316	100%	90%	Nd	Nd
de Winter RJ y col. (16)	cTn-T	309	94%	86%	89%	92%
Möckel M y col. (17)	cTn-I	200	85%	85%	Nd	Nd
Sonel AF y col. (18)	cTn-I	99	91%	Nd	100%	99%

N: Cantidad de pacientes. S: Sensibilidad. E: Especificidad. VPP: Valor predictivo positivo. VPN: Valor predictivo negativo. Nd: No disponible.

de lectura rápida. La sensibilidad para el diagnóstico de infarto fue del 94% para cTn-T y del 100% para cTn-I. Aproximadamente un tercio de los pacientes clasificados como portadores de angina inestable tuvieron una prueba positiva. Pero tal vez lo más interesante de este estudio sea el excelente pronóstico que se pudo observar en el grupo de pacientes cuyas pruebas arrojaron resultados negativos, en los cuales la tasa de eventos adversos (muerte o infarto no fatal) en un seguimiento a 30 días fue de tan sólo 1,1% y 0,3% para cTn-T y cTn-I respectivamente. Los autores concluyen que los reactivos veloces para cTn-T y cTn-I aportan un diagnóstico certero y rápido, lo cual permite una toma de decisiones más segura y expeditiva para pacientes que consultan por dolor precordial. Destacan, no obstante, que las decisiones deben seguir basándose sobre la evaluación clínica. La crítica fundamental a este estudio radica en que un número importante de pacientes con pruebas negativas fueron internados y tratados y, por lo tanto, es imposible saber cuál pudo haber sido la tasa de eventos en este grupo de pacientes si, como sugiere el trabajo, hubieran sido enviados a su hogar desde la sala de emergencias.

Valor en el diagnóstico precoz del IAM.

Implicaciones en la adopción de conductas

En pacientes con dolor precordial, la identificación precoz de un IAM en curso es de vital importancia, no sólo para definir la internación o no del enfermo sino para seleccionar a aquellos pasibles de beneficiarse con alguna estrategia de reperfusión. Para la detección de estos pacientes en la fase temprana del cuadro, la presencia de cambios electrocardiográficos del segmento ST es el criterio más sensible. (20, 21) Sin embargo, como se señaló anteriormente, éstos pueden estar ausentes en un porcentaje elevado de casos. En función precisamente de estas limitaciones, la búsqueda de marcadores bioquímicos útiles en el diagnóstico precoz del IAM se convirtió en objeto de profundas investigaciones. Lamentablemente, la sensibilidad diagnóstica tanto de la CK como de su isoenzima MB dentro de las 4 horas del inicio de los síntomas es menor del 30%. (16, 22, 23) Por su parte, las troponinas no demostraron en este aspecto una ventaja sustancial con respecto a las anteriores, alcanzando valores de sensibilidad que no superaron el 40% a 50% a las 4 horas del inicio del dolor. (16, 24) Marcadores de menor peso molecular, como la mioglobina o nuevas isoformas de la CK-MB, si bien mejoran el rendimiento, no superan el 60% de sensibilidad. (16, 22-24) Podemos concluir, entonces, que ni los dosajes de troponinas ni de ninguna otra enzima cardíaca en sangre resultan de utilidad en la toma de decisiones en pacientes con IAM que se presentan precozmen-

te a la consulta, las cuales, por el momento, se seguirán tomando en función de los hallazgos clínicos y electrocardiográficos.

Valor pronóstico en el IAM

Más allá de su utilidad como método diagnóstico, que acabamos de desarrollar, ¿un dosaje de troponinas al ingreso de un paciente que cursa un IAM tiene valor pronóstico en cuanto a la evolución que presentará el enfermo? Este interrogante fue examinado en dos estudios recientes. El primero de ellos, llevado a cabo por Stubbs y colaboradores en 240 pacientes con infarto agudo de miocardio (126 con elevación del segmento ST y 114 sin ella), encontró que la presencia al ingreso de una concentración de cTn-T $\geq 0,2$ ng/ml se asociaba en forma significativa con riesgo de muerte cardíaca en un seguimiento de 3 años (28% versus 7,5%). Al ser ingresada esta variable en una regresión logística que incluía puntaje de Killip, sumatoria del ST, trombólisis, valor de CK > 120 UI/L y tiempo desde el inicio de los síntomas a la consulta, la concentración de troponina al ingreso demostró tener valor pronóstico independiente superior al resto de las variables. (25) Por su parte, Ohman y colaboradores evaluaron 855 pacientes del estudio GUSTO-IIa ingresados dentro de las 12 horas del inicio de un cuadro de isquemia miocárdica. En el grupo con elevación del segmento ST (435 pacientes) observaron que los pacientes con niveles de cTn-T al ingreso $> 0,1$ ng/ml presentaban una mortalidad a los 30 días significativamente mayor con respecto al grupo con valores por debajo del señalado (13% versus 4,7%). (26)

La interpretación de ambos autores coincide en que estos resultados estarían reflejando la influencia de dos factores: por un lado, que los pacientes con cTn-T elevada al ingreso son pacientes que se presentan tardíamente y en los que, por lo tanto, la trombólisis será menos efectiva; en segundo lugar, que se trata de pacientes que estarían cursando infartos más grandes, en los cuales, debido a la masiva lisis celular y a la saturación de los mecanismos de depuración, la liberación de troponinas es precoz. Ambos factores justifican, al menos en parte, un incremento significativo de la mortalidad. ¿Sería útil adoptar en este grupo de pacientes una estrategia más agresiva como podría ser la angioplastia primaria? Es un interrogante que se plantean los autores y que se deberá evaluar en futuros estudios randomizados.

Eficacia en la determinación no invasiva de reperfusión en pacientes trombolizados

Como ya mencionáramos, la cinética de liberación de constituyentes citosólicos del miocito, como la mioglobina o la CK, depende de las variaciones del flujo de sangre al área afectada en la fase precoz del

IAM. En función de esto, el tiempo transcurrido al momento del pico de concentración plasmática de estas moléculas se utilizó para la determinación no invasiva de reperfusión en el IAM. Diferente es lo que ocurre con proteínas estructurales como las cadenas livianas de miosina, que deben ser disociadas del aparato contráctil antes de pasar a la circulación en un proceso lento y que se ve escasamente afectado por modificaciones del flujo sanguíneo a la zona infartada. La cTn-T cardíaca, como ya señaláramos, posee una distribución intracelular particular, descrita originalmente por Katus y colaboradores, (11) que se caracteriza por la presencia de un pequeño componente citosólico y uno miofibrilar de mayor cuantía. Los autores observaron la aparición veloz de cTn-T en el plasma durante el primer día de evolución del infarto con una cinética similar a la de otras enzimas como la CK, que atribuyeron a la liberación de ese componente citosólico. En la medida en que los pacientes eran reperfundidos más tardíamente o permanecían con el vaso ocluido, el pico del día 1 se hacía menos notorio, o directamente no se observaba, y el lento incremento de la concentración de cTn-T correspondía, de acuerdo con la hipótesis de los autores, a la liberación de compartimientos subcelulares ligados a las miofibrillas. Sobre la base de estas observaciones, Zabel y colaboradores evaluaron prospectivamente la utilidad de la cTn-T en la determinación no invasiva de reperfusión en 63 pacientes con IAM que recibieron tratamiento fibrinolítico. El estado de la arteria responsable se determinó mediante una angiografía realizada 90 minutos después de iniciada la trombólisis. El pico de cTn-T en los pacientes con reperfusión exitosa se produjo a las 11,6 horas del inicio de los síntomas, en comparación con 20,3 horas en aquellos que no obtuvieron reperfusión ($p = 0,03$). La sensibilidad, la especificidad y el valor predictivo positivo y negativo de un pico precoz (se tomó la hora 15 como valor de corte para dicotomizar la variable) fueron de 74%, 71%, 87% y

50%, respectivamente. En la comparación que se realizó en el mismo trabajo con otras enzimas citosólicas como CK, CK-MB y mioglobina, la cTn-T fue la de peor rendimiento, por lo que su utilización en esta particular faceta del IAM no prosperó. (27)

Utilidad en síndromes coronarios no-Q

Los pacientes con angina inestable o infarto de miocardio no-Q (IAM no-Q) constituyen un grupo heterogéneo con una evolución diversa. (28, 29) A pesar de los avances en la terapéutica, la probabilidad de desarrollar eventos adversos a corto plazo continúa siendo elevada en un porcentaje significativo de estos pacientes, con una mortalidad a los 6 meses que oscila entre el 5% y el 15% según los diversos informes. (29-32) La identificación de este grupo de alto riesgo es un objetivo que el médico tratante debe perseguir desde el mismo ingreso del paciente en la sala de emergencias y para lo cual cuenta con indicadores clínicos, de laboratorio y resultantes de estudios invasivos y no invasivos. El hallazgo de un marcador sérico precoz que permita estratificar a los pacientes en alto y bajo riesgo sería extremadamente útil, y como tal, es objeto de intensas investigaciones.

El primer estudio que comunicó la presencia de niveles elevados de cTn-T en el plasma en pacientes sin otra evidencia de IAM de acuerdo con criterios de la Organización Mundial de la Salud data de 1991. En él, Katus y colaboradores observaron concentraciones de cTn-T aumentadas en 35 de 66 pacientes con AI. Al incrementar los niveles de sensibilidad para la detección de necrosis, el dosaje de cTn-T había identificado un grupo de pacientes con lo que los autores denominaron daño miocárdico menor, que pasaba inadvertido para los marcadores convencionales. (7) Desde entonces, gran cantidad de estudios evaluaron la utilidad de los niveles de troponinas cardíacas en la estratificación de riesgo de pacientes con síndromes coronarios agudos no-Q. Así, cerca de

Tabla 3
Troponinas cardíacas en síndromes coronarios agudos no-Q

Autor	Tipo	N	Trop ⁺	S	Troponina positiva			Troponina negativa		
					IAM	Muerte	IAM/Muerte	IAM	Muerte	IAM/Muerte
Hamm y col. (33)	cTn-T	109	39%	21 d	15,0%	15,0%	30,0%	0,0%	2,0%	2,0%
Ravkylde y col. (34)	cTn-T	124	20%	28 m	Nd	Nd	24,0%	Nd	Nd	5,1%
Stubbs y col. (35)	cTn-T	183	34%	5 m	12,0%	19,0%	29,0%	5,0%	12,0%	17,0%
Lüscher y col. (36)	cTn-T	516	48%	30 d	7,6%	3,2%	11,0%	4,0%	0,4%	4,4%
Antman y col. (37)	cTn-I	1.404	41%	42 d	Nd	3,7%	Nd	Nd	1,0%	Nd
Galvani y col. (38)	cTn-I	91	24%	30 d	18,0%	9,0%	27,0%	5,8%	0,0%	5,8%
Lüscher y col. (36)	cTn-I	516	41%	30 d	7,5%	3,3%	10,8%	4,6%	0,7%	5,3%

Tipo: Tipo de marcador. cTn-T: Troponina T cardíaca. cTn-I: Troponina I cardíaca. N: Tamaño de la muestra. Trop⁺: Porcentaje de pacientes con niveles elevados de troponinas. S: Media de seguimiento. d: Días. m: Meses. IAM: Infarto agudo de miocardio. Nd: Dato no disponible.

3.000 pacientes fueron analizados en nueve trabajos diferentes en el caso de la cTn-T y algo más de 2.000 en 5 investigaciones en el de la cTn-I. (33-45)

Como se puede observar en la Tabla 3, en la que se resumen los resultados de algunos de los estudios más representativos, el porcentaje de pacientes con síndromes coronarios agudos que presentan valores elevados de troponinas cardíacas es de alrededor del 33% y el 40% para la cTn-T y cTn-I, respectivamente. Tanto estas cifras como las correspondientes a la incidencia de eventos mayores (IAM o muerte) variarán en función de cuatro factores fundamentales: 1) las características de la población, 2) la media de seguimiento de los pacientes, 3) el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la toma de la muestra (recordamos que muestras muy precoces dan lugar a falsos negativos) y 4) el valor de corte utilizado en los niveles de troponinas.

Estos estudios confirman los resultados obtenidos en otros no incluidos en la Tabla 3 y demuestran de un modo convincente el valor de los niveles de troponinas en la identificación precoz de un subgrupo de riesgo en pacientes con síndromes coronarios agudos no-Q. (39-45) Ahora bien, ¿las troponinas agregan valor pronóstico a variables clásicas con demostrada asociación con eventos adversos, como son la presencia de cambios electrocardiográficos, la edad o variables clínicas? Para responder a este interrogante, en varios de los estudios mencionados se realizaron análisis multivariados en los que se incluyeron los niveles de troponinas además de las variables recién citadas. Algunos trabajos encontraron que las troponinas no agregaban información pronóstica independiente con respecto fundamentalmente a los cambios del segmento ST. (34, 35) Es decir, al incluir esta variable en el análisis, las troponinas perdían valor pronóstico y viceversa con lo cual cabía preguntarse si estas dos variables no estaban reflejando el mismo proceso en el miocardio. Sin embargo, los tres estudios con una cantidad mayor de pacientes demostraron que tanto la cTn-T como la cTn-I son predictores fuertes y consistentes de eventos adversos con valor pronóstico independiente del resto de las variables clínicas, electrocardiográficas o demográficas. (36, 37, 39) Incluso combinando los datos de troponinas con los resultados de una prueba ergométrica se pudo optimizar aun más la identificación de pacientes con mal pronóstico, lo cual permitió categorizarlos en grupos de bajo, intermedio y alto riesgo, con una tasa de IAM o muerte a los 5 meses del 1%, 7% y 20%, respectivamente. (46)

Nuevos interrogantes y futuras direcciones en la investigación

¿Cuál es el mecanismo de producción de este daño miocárdico menor y por qué su detección tiene im-

plicación pronóstica tan importante? La pregunta surge espontáneamente. La presencia de una lesión de placa, con trombo mural que provoca estenosis severa, es la causa habitual del desarrollo de un cuadro de AI. (47, 48) En el pequeño porcentaje de pacientes con AI que mueren se demostró la presencia de microembolias plaquetarias con desarrollo de parches de necrosis en el miocardio distal a la lesión culpable. (49, 50) Sin embargo, el monto de miocardio necrótico hallado, que estaría reflejado por la elevación de los niveles séricos de troponinas, es muy pequeño como para que tenga influencias pronósticas directas.

¿Acaso las microembolizaciones podrían estar hablando de la presencia de una placa particularmente frágil, activa y propensa a complicarse? Tal vez esto tenga relación con una hiperactivación de mecanismos protrombóticos, como sugiere un trabajo publicado recientemente por Terres y colaboradores, quienes encontraron niveles de monómeros de fibrina plasmáticos elevados en pacientes con AI y cTn-T aumentada y no así en aquellos con cTn-T baja. (51) Es una idea que no deja de ser interesante y que se deberá evaluar prospectivamente en una cantidad mayor de pacientes. Otra hipótesis con estrecha relación con lo anterior postula que los niveles elevados de troponinas no estarían reflejando otra cosa que la presencia de un grado mayor de enfermedad coronaria aterosclerótica. Los datos al respecto son contradictorios. Si bien hay trabajos con grupos pequeños de pacientes que encontraron correlación con la morfología, la extensión y la severidad de los hallazgos angiográficos, (45, 52, 53) otros, como Antman y colaboradores en el subestudio del TIMI IIIB, (37) no pudieron demostrar una asociación entre troponinas y el número de vasos ocluidos ni con la presencia de trombo en el segmento culpable. Como limitación importante, cabe señalar que este último trabajo citado fue retrospectivo. Quizás un análisis angiográfico más detallado sea útil para aclarar este punto.

¿A qué velocidad se incorporarán las troponinas cardíacas en la práctica clínica? Esto dependerá de varios factores, pero tal vez la clave esté en la demostración a través de estudios randomizados de que la evolución de los pacientes con niveles elevados de estos marcadores se ve beneficiada con cambios en las conductas adoptadas hasta el momento. En este sentido, un análisis retrospectivo del estudio FRISC sugiere que el beneficio del tratamiento antitrombótico con dalteparina se debe casi exclusivamente a la disminución de la tasa de eventos en pacientes con cifras de cTn-T > 0,1 µg/L, en los cuales la incidencia de IAM o muerte a los 40 días fue del 7,4% versus 14,2% para dalteparina y placebo, respectivamente (p < 0,001), mientras que no se ob-

servó beneficio en pacientes con cTn-T < 0,1 µg/L (5,7% versus 4,7%). (54) En la misma tónica, otro análisis retrospectivo, en este caso del estudio CAPTURE, mostró una disminución significativa de la tasa de IAM o muerte posangioplastia en pacientes con cTn-T alta que recibían abciximab versus placebo (0,9% versus 4,1%; p = 0,03) y no así en aquellos con cTn-T baja (0,6% versus 0,9%; p = ns). (55)

Si bien no dejan de ser importantes, debemos recordar que se trata de análisis retrospectivos, que plantean hipótesis que deben ser corroboradas por estudios prospectivos y randomizados. Estos no deberían limitarse a las drogas mencionadas, sino que sería interesante que abarcaran otras facetas del tratamiento de estos pacientes. Evaluar la adopción de una estrategia de revascularización precoz versus una conservadora en el grupo con troponinas altas, por ejemplo. O, por qué no, la administración de agentes trombolíticos a este mismo subgrupo. La realización de una prueba ergométrica temprana, quizá pocas horas después de la consulta, en pacientes con troponinas bajas (que de otra forma hubiesen sido internados), es otra idea interesante, especialmente en estos momentos en que los costos de salud son tan importantes. Como vemos, el campo es amplio y las posibilidades, muy variadas.

De acuerdo con los resultados de las investigaciones iremos definiendo con mayor precisión si las troponinas serán un mero complemento en el diagnóstico y tratamiento de este grupo de enfermos o si estamos en presencia de un marcador que influirá definitivamente en la adopción de conductas, que obligue quizás a modificar las clasificaciones vigentes, convirtiéndose en uno de los pilares sobre los que el cardiólogo deba basar de aquí en más la atención de los pacientes con síndromes coronarios agudos.

SUMMARY

CARDIAC TROPONINE IN ACUTE CORONARY SYNDROMES

During the last few years there has been a large number of investigations in search of new markers of myocardial injury. Among these markers, cardiac troponins have stood out because of a high sensitivity and specificity in the diagnosis of acute myocardial infarction in patients with chest pain. It's prognostic value in myocardial infarction and it's usefulness in non-invasive detection of reperfusion after thrombolysis, have also been studied, with varied results. In patients with non-Q wave coronary syndromes, the presence of high levels of cardiac troponins also identifies a population at higher risk for the development of major cardiac events, during short and medium term fol-

low-up, which makes these markers useful in the risk stratification of this group of patients.

Key words Acute coronary syndromes - Acute myocardial infarction - Unstable angina - Diagnosis - Prognostic - Cardiac troponin

BIBLIOGRAFIA

1. Karmen A, Wroblewski F, Ladue JS. Transaminase activity in human blood. *J Clin Invest* 1954; 34: 126-133.
2. Hess JW, MacDonald RP. Serum creatine phosphokinase activity. *Mich Med* 1963; 62: 1095-1098.
3. Wilkinson JM, Grand RJA. Comparison of amino acid sequence of troponin I from different striated muscles. *Nature* 1987; 21: 1349-1353.
4. Katus HA, Remppis A, Diederich KW, Scheffold T, Kubler W. Serum concentration changes of cardiac troponin T in patients with acute myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 1989; 21: 1349-1353.
5. Katus HA, Looser S, Hallermayer K. Development and in vitro characterization of a new immunoassay of cardiac troponin T. *Clin Chem* 1992; 38: 386-393.
6. Müller-Bardorff M, Freitag H, Scheffold T. Development and characterization of a rapid assay for bedside determinations of cardiac troponin T. *Circulation* 1995; 92: 2869-2875.
7. Katus HA, Remppis A, Neumann F. Diagnosis efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation* 1991; 83: 902-912.
8. Cummins B, Auckland ML, Cummins P. Cardiac-specific troponin I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1987; 113: 1333-1344.
9. Gerhardt W, Katus HA, Ravkilde J. S-troponin in suspected ischemic myocardial injury with mass and catalytic concentrations of S-creatinine kinase isoenzyme MB. *Clin Chem* 1991; 37: 1405-1411.
10. Adams JE, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990s? *Circulation* 1993; 88: 750-763.
11. Katus HA, Rampis A, Scheffold T. Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1360-1367.
12. Working group on the establishment of ischaemic heart disease registers. Report of the fifth working group. Copenhagen, Denmark, WHO Eur 8201 (5); 1971.
13. Hedges JR, Rouan GW, Toltzis R. Use of cardiac enzymes identifies patients with acute myocardial infarction otherwise unrecognized in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1987; 16: 248.
14. Rouan GW, Hedges JR, Toltzis R. A chest pain clinic to improve the follow up of patients released from an urban university teaching hospital emergency department. *Ann Emerg Med* 1987; 16: 1145.
15. Johnson PA, Albano MA, Sacks D. Troponin T in patients with acute chest pain. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 484A.
16. de Winter RJ, Koster RW, Sturk A. Value of myoglobin, troponin T, and CK-MB_{mass} in ruling out an acute myocardial infarction in the emergency room. *Circulation* 1995; 92: 3401-3407.
17. Möckel M, Maske J, Danne O. Prospective validation of a new protocol for the diagnosis of acute myocardial infarction using myoglobin, troponin I and CK-MB mass. Final results. *Eur Heart J* 1986; 7: 1934 (abstract).
18. Sonel AF, Gawad Y, Perkins L. Diagnostic use of markers of myocardial injury and intracoronary thrombus in patients presenting to an emergency department with possible acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 131A.
19. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C. 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: 1648-1653.
20. Rude RE, Poole WK, Muller JE. Electrocardiographic and clinical criteria for recognition of acute myocardial infarction based on analysis of 3697 patients. *Am J Cardiol* 1983; 52: 936-942.
 21. Yusuf S, Pearson M, Sterry H. The entry ECG in the early diagnosis and prognosis stratification of patients with suspected acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1984; 5: 609-616.
 22. Lee TH, Goldman L. Serum enzyme assay in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1986; 105: 221-233.
 23. Lee SH, Cross SJ, Dickie A. Comparison of the value of novel rapid measurement of myoglobin, creatine kinase, and creatine kinase-MB with the electrocardiogram for the diagnosis of acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1994; 71: 311-315.
 24. Bakker AJ, Koelemay MJ, Gorgels JP. Troponin T and myoglobin at admission: value of early diagnosis of acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1994; 15: 45-53.
 25. Stubbs P, Collinson P, Moseley D. Prognostic significance of admission troponin T concentrations in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1996; 94: 1291-1297.
 26. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1333-1341.
 27. Zabel M, Hohnloser SH, Köster W. Analysis of creatine kinase, CK-MB, myoglobin, and troponin T time-activity curves for early assessment of coronary artery reperfusion after intravenous thrombolysis. *Circulation* 1993; 87: 1543-1550.
 28. Braunwald E, Mark DB, Jones RH. Unstable angina: Diagnosis and management. Clinical practice guideline number 10. AHCPR publication N° 94-0602. Rockville (MD): Agency for Health Care Policy and Research and the National Heart, Lung, and Blood Institute, Public Health Service, US Department of Health and Human Services, March, 1994.
 29. 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. *Circulation* 1994; 89: 1545-1556.
 30. Theroux P, Ouimet H, McCans J. Aspirin, heparin or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988; 319: 1105-1111.
 31. RISC group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990; 336: 827-830.
 32. van Miltenburg AJ, Simoons ML, Veerhoek RJ. Incidence and follow-up of Braunwald subgroups in unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1286-1292.
 33. Hamm CW, Ravkylde J, Gerhardt W. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992; 327: 146-150.
 34. Ravkylde J, Nissen H, Horder M. Independent prognostic value of serum creatine kinase isoenzyme MB mass, cardiac troponin T and myosin light chain levels in suspected acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 574-581.
 35. Stubbs P, Collinson P, Moseley D. Prospective study of the role of cardiac troponin T in patients admitted with unstable angina. *BMJ* 1996; 313: 262-264.
 36. Lüscher MS, Thygesen K, Ravkylde J. Applicability of cardiac troponin T and I for early risk stratification in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997; 96: 2578-2585.
 37. 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: 1342-1349.
 38. Galvani M, Ottani F, Ferrini D. Prognostic influence of elevated values of cardiac troponin I in patients with unstable angina. *Circulation* 1997; 95: 2053-2059.
 39. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1996; 93: 1651-1657.
 40. de Winter RJ, Koster R, Schotveld JH. Prognostic value of troponin T, myoglobin, and CK-MB mass in patients presenting with chest pain without acute myocardial infarction. *Heart* 1996; 75: 235-239.
 41. Wu AH, Abbas SA, Green S. Prognostic value of cardiac troponin T in unstable angina patients. *Am J Cardiol* 1995; 76: 970-972.
 42. Pettijohn TL, Doyle T, Spiekerman M. Usefulness of positive troponin-T and negative creatine kinase levels in identifying high-risk patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1997; 80: 510-511.
 43. Antman EM, Sacks DB, Rifai N. Time to positivity of a rapid bedside assay for cardiac-specific troponin T predicts prognosis in acute coronary syndromes: a thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) IIA substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 326-330.
 44. Teles RC, Ferreira J, Figueira J. Prognostic influence of mild elevations of cardiac troponin I in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 489A.
 45. Koning R, Lavoine, Andrès H. Cardiac troponin I, a marker of severe unstable angina: a clinical, electrocardiographic and quantitative angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 210A.
 46. Lindahl B, Andrén B, Ohlsson J. Risk stratification in coronary artery disease. Additive value of troponin T determinations and pre-discharge exercise tests. *Eur Heart J* 1997; 18: 762-770.
 47. Fuster V, Badimon L, Badimon J. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (first two parts). *N Engl J Med* 1992; 326: 242-250.
 48. Fuster V, Badimon L, Badimon J. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (second of two parts). *N Engl J Med* 1992; 326: 310-318.
 49. Davies MJ, Thomas AC, Knapman PA. Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death. *Circulation* 1986; 73: 418-427.
 50. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death: autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation* 1985; 71: 699-708.
 51. Terres W, Kümel P, Sudrow A. Enhanced coagulation activation in troponin T-positive unstable angina pectoris. *Am Heart J* 1998; 135: 281-286.
 52. Haft JJ, Saadeh SA. Cardiac troponins in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1997; 336: 1257.
 53. Jurlander B, Molani MA, Balu D. Serum troponin T levels predict coronary angiographic findings in patients with unstable angina. *Circulation* 1995; 1-679 (abstract).
 54. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 43-48.
 55. Hamm CW, Heeschen C, Goldmann BU. Value of troponins in predicting therapeutic efficacy of abciximab in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 185 A.