

# Utilidad clínica de la prueba rápida y la determinación cuantitativa de la troponina T para la estratificación del riesgo en la angina inestable

STELLA M. MACIN, EDUARDO R. PERNA, EDUARDO F. FARIAS,  
JUAN P. CIMBARO CANELLA, MARIA M. CIVETTA, JOAQUIN GARCIA,  
JORGE R. BADARACCO, MONICA BRIZUELA, FERNANDA MEDINA,  
ELOISA JANTUS

## RESUMEN

### Objetivos

1) Evaluar la utilidad pronóstica de la prueba rápida (PRap) y la determinación de troponina T cuantitativa (TnT) en pacientes con angina inestable (AI) en relación con muerte o infarto en la internación y a los 30 días. 2) Comparar la sensibilidad, la especificidad y el valor predictivo positivo y negativo de ambas pruebas.

### Material y método

Se incluyeron prospectivamente 117 pacientes, el 60% de ellos varones. La PRap se realizó a las 6 horas y la determinación de TnT a las 4 y 6 horas del ingreso, considerándose anormal un valor  $\geq 0,1$  ng/ml. Presentaron un punto final 8 pacientes (6,8%) durante la hospitalización y 16 (13,6%) en el seguimiento.

### Resultados

La TnT fue positiva en 51 casos (43,6%), la PRap lo fue en 17 (14,5%). En aquellos con PRap positiva y negativa, la incidencia de eventos en la internación fue del 23,5% y del 4% ( $p = 0,01$ ; OR = 7,3; IC = 1,3-2,0) y a los 30 días fue del 35% y el 10% ( $p = 0,01$ ; OR = 4,9; IC = 1,3-19), respectivamente. De acuerdo con la presencia o no de TnT elevada, la tasa de IAM-muerte fue del 15,7% versus 0% ( $p = 0,0009$ ) durante la hospitalización y del 25,5% versus el 4,5% ( $p = 0,002$ ; OR = 7,2; IC = 1,7-20) a los 30 días.

	Sensibilidad		Especificidad		Valor predictivo (+)		Valor predictivo (-)	
	PRap	TnT	PRap	TnT	PRap	TnT	PRap	TnT
Eventos								
Internación	50	100	88,1	60,6	23,5	15,7	96	100
Seguimiento	37,5	81,3	89	62,4	35,5	25,5	89,1	95,5

En el análisis multivariado, el hallazgo de troponina positiva fue el único marcador independiente de infarto o muerte a los 30 días, identificada a través de una PRap (OR 4,9 = 0,009; IC = 1,49-16,1) o con TnT (OR 7,18;  $p = 0,003$ ; IC = 1,9-26,8); sin embargo, la prueba cuantitativa (OR 7,18;  $p = 0,003$ ; IC = 1,9-26,8) permaneció como variable independiente en el modelo multivariado combinado. La comparación a través de la curva ROC entre ambos métodos no mostró diferencias significativas.

### Conclusion

**La troponina T elevada, detectada con una PRap positiva o con TnT  $>_{0,1}$  ng/ml dentro de las 6 horas del ingreso, es un indicador pronostico independiente de riesgo de infarto/muerte a los 30 días. Si bien la TnT evidencio mayor sensibilidad, menor especificidad y alto valor predictivo negativo, ambos metodos son comparables para predecir riesgo en pacientes con angina inestable. REV ARGENT CARDIOL 2000; 68: 27-35.**

*Palabras clave* Angina inestable - Estratificación de riesgo - Troponina T

## INTRODUCCION

La angina inestable es una condicion compleja. El mecanismo fisiopatologico involucrado con mas frecuencia es la isquemia por reduccion primaria de la suplenia miocardica de oxígeno debida a la fisura de la placa aterosclerótica con trombosis y vasoconstricción asociada, (1) abarcando un rango amplio de manifestaciones clinicas con una característica común: "su pronostico incierto". (2-4) A pesar de los avances terapeuticos en el manejo de esta entidad, la tasa de infarto o muerte a las 4-6 semanas es del 8%-14% y la de muerte, infarto e isquemia recurrentes del 10%-15%. (1) Por ello se han publicado numerosas clasificaciones (5-9) tratando de establecer el pronostico e identificar subgrupos de mayor riesgo, lo mas tempranamente posible, a los efectos de optimizar la terapia y seleccionar una poblacion con baja incidencia de eventos, para reducir costos de internacion y de manejo. (1, 10, 11)

Se han identificado diversos indicadores asociados con el pronostico: clínicos (dolor de reposo, falls cardiaco), (12,15) electrocardiograficos (cambios en el ST o la onda T), (16-19) evolutivos (episodios isquemicos sintomaticos o silentes) (20) y de laboratorio (inflamatorios: proteina C y amiloidea), (21) hematologicos: dfmero D (22) asi como niveles elevados de enzimas cardiacas y troponinas. (13, 23, 24) De los parametros bioquimicos, los dosajes de troponina T e I son los mas utilizados. Si bien su valor para identificar grupos con mala evolucion quedo demostrado, la dificultad de contar con material y personal entrenado para su determinacion limita su utilidad en numerosos centros. (23-26) El advenimiento de una prueba rapida (PRap) permitió masificar su uso. Estudios previos han demostrado la seguridad y el valor pronostico de la PRap y la detección cuantitativa (TnT); (25-28) sin embargo, muy pocos ensayos han comparado ambas pruebas en la estratificacion de riesgo.

El presente trabajo se disenó para evaluar la utilidad pronostica de la troponina cualitativa y cuantitativa en la angina inestable, comparar la sensibilidad, la especificidad y el valor predictivo de cada una de ellas, asi como su importancia para la estratificación temprana de riesgo.

## MATERIAL Y METODOS

### Pacientes

Se incluyeron en forma prospectiva y consecutiva 117 pacientes admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios (UCIC) del Instituto de Cardiologia de Corrientes, entre el 4 de febrero de 1996 y el 1° de agosto de 1997, con diagnostico clínico de angina inestable. Los criterios de inclusion fueron: dolor precordial anginoso en las ultimas 24 horas, con características de empeoramiento de una angina cronica estable (episodios mas frecuentes, de mayor duracion o precipitados por menor actividad), inicio de la angina dentro de los 30 días previos a la consulta o dolor precordial de reposo o ante esfuerzos mínimos. Estos síntomas debían estar acompañados de alguno de los siguientes: 1) cambios isquemicos en el electrocardiograma (ascenso transitorio o descenso del segmento ST,  $\geq$  de 0,1 mV y 0,05 mV a 80 milisegundos del punto J, respectivamente, o cambios de la onda T), 2) evidencia previa de enfermedad coronaria: infarto de miocardio, revascularización coronaria, cinecoronariografía anormal con lesiones en al menos una arteria coronaria  $\geq$  70%, 3) una prueba funcional para isquemia positiva y 4) probabilidad intermedia a alta de la Guia de Expertos americana. (10)

Los criterios de exclusion fueron: angina secundaria (anemia, fiebre, hipertiroidismo), infarto agudo de miocardio diagnosticado a la admision por la presencia de dolor  $>$  30 minutos y supradesnivel persistente del ST  $\geq$  1 mm en dos o mas derivaciones contiguas, o durante la internacion por la existencia de al menos dos de los siguientes criterios: dolor  $>$  30 minutos, nuevas ondas Q y elevación de la CPK total  $>$  2 veces el limite superior de referencia, angina posinfarto, dentro de los 15 días de acontecido el infarto, pacientes portadores de miocardiopatias, valvulopatias o cardiopatias congenitas y aquellos que tuvieran insuficiencia renal cronica o creatinina mayor de 2,0 mg/dl.

### Protocolo de estudio

El protocolo de estudio fue aprobado por el comité de investigacion y docencia de nuestra institucion y no se necesito el consentimiento escrito.

Todos los pacientes fueron internados en la UCIC y se les efectuó una historia clínica completa, un examen físico y un ECG de 12 derivaciones al ingreso, cada 12 horas durante su estancia en la UCIC, durante ella y luego de cada episodio anginoso, intrinfarto y al alta o fallecimiento. Se obtuvieron muestras de sangre para las siguientes determinaciones: a las 4 horas troponina cuantitativa (TnT), a las 6 horas prueba rápida (PRap), TnT y CPK total y a las 12 horas CPK y CPK-MB. La lectura de la PRap la realizó personal de enfermería no involucrado directamente en el cuidado del paciente y los resultados que se obtuvieron con ambas pruebas no se utilizaron en la toma de decisiones clínicas.

Todos los enfermos tuvieron un seguimiento a 30 días a través de una entrevista personal o telefónica.

### Puntos finales

Los puntos finales considerados fueron: 1) Muerte o infarto agudo de miocardio (IAM) en la internación. 2) Muerte o infarto a los 30 días. El *infarto agudo de miocardio* se definió con dos de los criterios habituales: dolor precordial típico mayor de 30 minutos de duración, nuevas ondas Q y elevación de la CPK del 100% del valor máximo basal, incluidos aquellos infartos posteriores a algún procedimiento de revascularización miocárdica. Se tomaron en cuenta los *obitos* que acontecieron en la internación o a los 30 días, de cualquier causa.

### Técnica analítica de la troponina T

Para la determinación cuantitativa de la troponina T, la muestra consiste en 10 ml de sangre, que se mantuvo a temperatura ambiente durante 20 minutos, posteriormente se centrifugó y el suero se conservó a  $-20^{\circ}\text{C}$  para su procesamiento posterior. Se utilizó una prueba inmunoenzimática *in vitro*, Enzymun-Test® (Boehringer-Mannheim). 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 incubadas con el antisuero monoclonal anti-TnT con un 99% de especificidad 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, la solución restante se remueve y quedan los complejos antígeno-anticuerpos inmovilizados. La cantidad adherida es directamente proporcional a la cantidad de TnT presente en el suero, que se cuantifica espectrofotométricamente a 405 nm con un sustrato de peroxidasa. (32) Para la determinación se utilizó el analizador ES 22. Intervalo de medición: 0-15 ng/ml. Límite de detección: 0,04 ng/ml.

Intervalo de referencia, considerando 30 individuos normales, hasta 0,1 ng/ml. Se considera anormal un valor de TnT  $> 0,1$  ng/ml.

La determinación cualitativa se realizó a través del TropT® (Boehringer-Mannheim), con el empleo de 150  $\mu\text{l}$  de sangre heparinizada. El ensayo contiene dos anticuerpos monoclonales específicos de troponina T cardíaca, uno marcado con oro y el otro con biotina. En presencia de niveles detectables de la proteína cardíaca, los anticuerpos forman un complejo *sandwich* con ella. Después de la separación de los eritrocitos, el plasma pasa por la zona de reacción, en la que gracias a la fijación de los inmunocomplejos marcados con oro aparece la señal positiva en la forma de una línea rojiza. (3, 36) La aparición de la línea de control indica el funcionamiento correcto de la prueba. El límite de detección es de 0,18 ng/ml, pero valores entre 0,1 y 0,17 ng/ml pueden ser tenuemente positivos.

### Análisis estadístico

En el análisis estadístico se empleó el método de chi cuadrado y la prueba exacta de Fisher para variables cualitativas, calculándose además el riesgo mediante los *odds ratio* (OR) con sus respectivos intervalos de confianza del 95%. Las variables cuantitativas se analizaron mediante la prueba de la t de Student, y los resultados se expresan como media  $\pm$  desvío estándar. Se consideraron significativas aquellas diferencias con una probabilidad de error menor de 0,05. Con las variables significativas del análisis univariado se construye un modelo multivariado mediante regresión logística con el método Back Ward usando el paquete estadístico SAS. Se construyeron las curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de infarto para casos con troponina positiva o negativa con cada método de determinación y se compararon con el *log rank test*.

Para determinar la sensibilidad se empleó la relación verdadero positivo/total de enfermos; para la especificidad: verdadero negativo/total de sanos; para el valor predictivo positivo: verdadero positivo/total de positivos; y el valor predictivo negativo: verdadero negativo/total de negativos. Para comparar el valor adicional de las dos pruebas se elaboraron dos modelos multivariados, uno con la prueba cuantitativa y el otro con la prueba rápida. Se construyeron y se compararon las curvas ROC de ambos modelos, empleando el programa Roc Analyzer 6.0.

### RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 117 pacientes con una edad promedio de 64 años, 70 (60%) de ellos eran de sexo masculino. Las características demográficas, los factores de riesgo y los antecedentes se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1  
Características demográficas de la población

Variable	N°	
Pacientes	117	100
Edad (media ± DS)	64 ± 4	
Sexo masculino	70	59,8
Antecedentes familiares	37	31,6
Hipertensión	65	55,5
Diabetes	17	14,5
Tabaquismo	62	53,0
Infarto previo	29	24,8
Revascularización previa	19	16,2

Todos ellos habían presentado angina en las 24 horas previas al ingreso y 76 pacientes (65%) tenían dolor al ingreso, con una duración promedio de 21 minutos ( $\pm 14,5$  minutos). Del total de la población, dos tercios tenían alteraciones electrocardiográficas al ingreso, de las cuales el 31,6% presentaban alteraciones del segmento ST y el 34,2% de la onda T. El tipo de angina correspondió en un 57,9% a angina de comienzo reciente, el 38,6% a angina progresiva y el 3,5% a angina posinfarto; de acuerdo con la estratificación de la AHCPR, el 45,3% fue de alto riesgo, el 43,6% de riesgo intermedio y el 11,1% de bajo riesgo. El tratamiento instituido incluyó betabloqueantes (69%), ácido acetilsalicílico (98%), nitratos (81%), de los cuales el 70% los recibió por vía endovenosa, antagonistas calcícos (30%) y heparina no fraccionada (60%) (Tabla 2).

Se observó una CPK elevada entre el límite máximo normal y el valor que se considera diagnóstico de infarto ( $> 100\%$ ) en 10 pacientes (8,5%) y la CK-MB fue anormal (con criterio similar) en 5 (4,2%). La troponina T cuantitativa fue anormal ( $> 0,1$  ng/ml) en las muestras de 4 y 6 horas en 51 enfermos (43,8%), con un rango de 0,1 a 4,39 ng/ml, con una media de 0,65 y 0,72 y una mediana de 0,3 y 0,33, respectivamente. La prueba rápida fue positiva en 17 casos (14,5%). De los pacientes con PRap negativa, el 35% tuvieron TnT anormal.

Durante la internación 8 pacientes desarrollaron un infarto espontáneo o fallecieron (8,8%). De ellos, 4 casos presentaron IAM, uno fatal, 2 murieron en el posoperatorio de cirugía de revascularización, un óbito fue secundario a edema agudo de pulmón y el

Tabla 2  
Cuadro clínico y tratamiento

Variable	N°	
<b>Tipo de angina</b>		
Inicio reciente	66	57,9
Progresiva	44	38,6
Posinfarto	7	3,5
<b>Características del dolor</b>		
Angor al ingreso	76	65,0
Duration del dolor	21 (DS = 14,5)	
Angina de reposo	101	86,3
<b>Cambios ECG</b>		
Alteraciones del ST	37	31,6
Alteraciones onda T	40	34,2
<b>Riesgo</b>		
Alto riesgo	53	45,3
Riesgo intermedio	51	43,6
Bajo riesgo	13	11,1
<b>Tratamiento</b>		
Aspirina	115	98,0
Betabloqueantes	81	69,0
Anticárdicos	35	30,0
Nitratos	95	81,0
Heparina no fraccionada	70	60,0

restante fue de causa arritmica. Al final de los 30 días, 8 pacientes adicionales evolucionaron con un infarto, 5 de los cuales estuvieron relacionados con algún procedimiento de revascularización.

La incidencia de eventos intrahospitalarios fue del 23,5% (4 pacientes) en aquellos con PRap positiva y en 4% (4 pacientes) con PRap negativa ( $p = 0,01$ ; OR 7,3, 1,3-3-20). Desde la admisión a los 30 días, fue del 35% (6 pacientes) con PRap positiva y del 10% (10 pacientes) con PRap negativa ( $p = 0,01$ ; OR = 4,9, 1,3-19). Cuando se consideró la troponina cuantitativa, se observó que la incidencia de eventos en aquellos con TnT positiva y negativa fue del 15,7% (8 pacientes) *versus* 0% ( $p = 0,0009$ ) en el hospital y del 25,5% (13 pacientes) *versus* 4,5% (3 pacientes) a los 30 días ( $p = 0,002$ ; OR 7,2, IC 1,7-20) (Tabla 3).

#### Utilidad pronóstica

De las 15 variables empleadas en el análisis univariado, un marcador clínico, la insuficiencia cardiaca, resultó significativamente asociado con mayor incidencia de eventos, tanto intrahospitalarios ( $p = 0,026$ ;

Tabla 3  
Eventos en la internación y a los 30 días en pacientes con troponina cuantitativa y cualitativa, positiva y negativa

Puntos finales	PRap (+) (%)	PRap (-) (%)	$p$ OR (IC 95%)	TnT > 0,1 ng/ml (%)	TnT < 0,1 ng/ml (%)	$p$ OR (IC 95%)
Internación	4(23,5)	4(4)	0,01, 7,3 (1,3-20)	8(15,7)	0(0)	0,0009
Treinta días	6(35,0)	10(10)	0,01, 4,9 (1,3-19)	13 (25,5)	3(4,5)	0,002, 7,2 (1,7-20)

**Tabla 4**  
**VARIABLES ASOCIADAS CON EL PUNTO FINAL DE INFARTO ESPONTANEO O MUERTE EN EL SEGUIMIENTO (ANÁLISIS UNIVARIADO Y MULTIVARIADO)**

Variable	Con eventos (16 pacientes)		Sin eventos (101 pacientes)		p	Univariado Odds ratio (IC 95%)	Multivariado	
	Nº	%	Nº	%			p	Odds ratio (IC 95%)
Edad media	60,4		62,6		NS		NS	
Sexo masculino	10	62,5	60	60,0	NS		NS	
Hipertension	14	87,5	76	75,0	NS		NS	
Diabetes	5	31,2	19	19,0	NS		NS	
Infarto previo	6	37,5	34	34,0	NS		NS	
Revascularización previa	3	18,7	21	21,0	NS		NS	
Dolor al ingreso	12	75,0	64	63,4	NS		NS	
Clase IV	14	87,5	87	86,0	NS		NS	
<b>Insuficiencia cardiaca</b>	<b>3</b>	<b>18,8</b>	<b>4</b>	<b>4,0</b>	<b>0,05</b>	<b>5,3 (1,06-26,4)</b>	NS	
Cambios ECG	13	81,2	64	63,4	NS		NS	
Alto riesgo	9	56,2	44	43,6	NS		NS	
Angina recurrente 48 horas	6	37,5	19	18,8	NS		NS	
<b>Infradesnivel del ST</b>	<b>9</b>	<b>56,2</b>	<b>28</b>	<b>27,7</b>	<b>0,026</b>	<b>3,3 (1,14-9,86)</b>	NS	
<b>Prueba rapida positiva</b>	<b>6</b>	<b>37,5</b>	<b>11</b>	<b>11,0</b>	<b>0,005</b>	<b>4,9 (1,5-16,1)</b>	NS	
<b>Troponina T positiva</b>	<b>13</b>	<b>81,2</b>	<b>38</b>	<b>37,6</b>	<b>0,001</b>	<b>7,2 (1,9-26,8)</b>	<b>0,003</b>	<b>7,18 (1,9-26,8)</b>

OR 6,6, IC = 1,05-41,3) como a los 30 días (p = 0,05; OR = 5,3, IC = 1,06-26,4).

La presencia de infradesnivel del ST fue un predictor del punto final en la internación (p = 0,05; OR = 3,9, IC = 0,9-17,8) y a los 30 días (p = 0,026; OR = 3,3, IC = 1,14-9,86).

El desarrollo de angina recurrente en las primeras 48 horas luego de la admisión mostró asociación significativa con infarto o muerte en la hospitalización (p = 0,04; OR = 4,2, IC = 0,93-27,6); sin embargo, no existió relación con los puntos finales al mes (p = 0,39).

El hallazgo de troponina T positiva fue un potente predictor de eventos; tanto la prueba rápida positiva como un nivel  $> 0,1$  ng/ml fueron indicadores durante la fase hospitalaria (PRap: p = 0,003; OR 7,4 y TnT p = 0,001) y al final del seguimiento (PRap: p = 0,005; OR = 4,9, IC = 1,5-16,1 y TnT p = 0,001; OR = 7,2, IC = 1,9-26,8).

Finalmente, el análisis multivariado permitió identificar como unico predictor independiente de eventos desde la admisión hasta los 30 días a la troponina cuantitativa (Tabla 4).

### Comparación de troponina cuantitativa y cualitativa

La *sensibilidad* de ambas pruebas para detectar

IAM o muerte en la internación y a los 30 días fue del 50% y el 37,5% para la troponina cualitativa y del 100% y el 81,5% para la troponina cuantitativa, respectivamente. La *especificidad* en la hospitalización y a los 30 días fue para la PRap del 88,1% y 89%; y para la TnT del 60,6% y el 62,4%. El *valor predictivo positivo* para la prueba rápida y la determinación cuantitativa fue bajo, 23,5% y 5,7% cuando se analizaron en relación con los puntos finales en la internación y del 35,3% *versus* 25,5% a los 30 días, no así el *valor predictivo negativo*, que fue mayor para la TnT, 100% y 95,5%, respectivamente (Tabla 5).

La sobrevida libre de infarto fue significativamente menor en los pacientes con elevación de troponina que en aquellos sin el marcador, tanto en la prueba cuantitativa (70% *versus* 87%; p = 0,014) como en la cualitativa (64% *versus* 84%; p = 0,043) (Gráficos 1 y 2).

La troponina T permaneció como unica variable significativa asociada con el punto final a los 30 días, tanto en el modelo con determinación cuantitativa de TnT (OR 7,18; p = 0,003, IC = 1,9-26,8) como en el que incluyó la prueba rápida de TnT (OR 4,9; p = 0,008, IC = 1,49-16,13). La curva ROC del modelo de predicción, incluidos infradesnivel del ST, insuficiencia cardiaca y determinación cuantitativa, fue de 0,764 (SE = 0,067, IC 95% = 0,63-0,89),

**Tabla 5**  
**Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la prueba rápida y la determinación cuantitativa de troponina T para la detección de eventos en la internación y a los 30 días**

	Sensibilidad		Especificidad		Valor predictivo (+)		Valor predictivo (-)	
	PRap	TnT	PRap	TnT	PRap	TnT	PRap	TnT
Muerte-IAM en la internación	50,0	100,0	88,1	60,6	23,5	15,7	96,0	100,0
Muerte-IAM a los 30 días	37,5	81,3	89,0	62,4	35,3	25,5	89,1	95,5

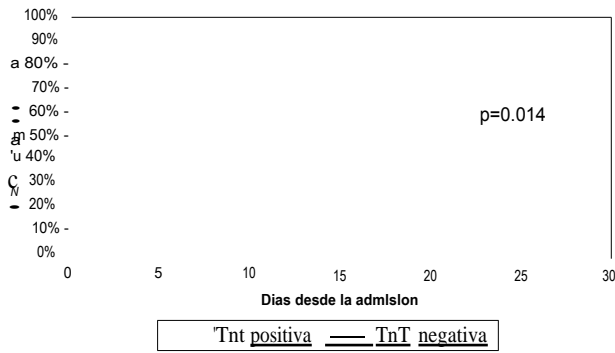


Grafico 1. Sobrevida libre de infarto de acuerdo con la elevación o no de la troponina cuantitativa.

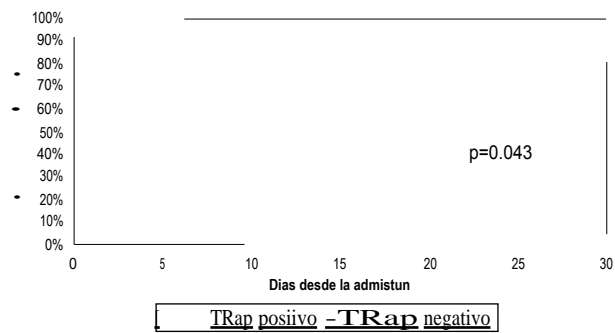


Grafico 2. Sobrevida libre de infarto de acuerdo con la prueba rapida positiva o negativa.

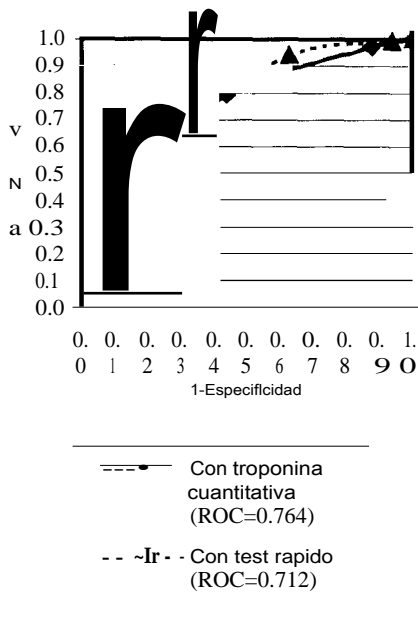


Grafico 3. Comparacion de las curvas ROC para dos modelos predictivos de eventos a los 30 dias. Ambos incluyen las siguientes variables: insuficiencia cardfaca en la internación y descenso del ST. Uno de ellos incluyó la determinación cuantitativa y el otro la prueba rapida. Las curvas se disenaron segun el numero de variables presentes. La comparación no mostró diferencias significativas (p = 0,303).

mientras que la curva con empleo de la prueba cualitativa fue de 0,712 (SE = 0,077, IC 95% = 0,56-0,86), una diferencia sin significancia estadística (p = 0,30) (Grafico 3).

**DISCUSION**

La admision de pacientes con angina inestable implica el reconocimiento de la heterogeneidad de esa poblacion en diferentes aspectos. (24-26, 29, 30) Primero, en cuanto al grado de isquemia (1, 13-15, 31, 32) y segundo, al espectro de evoluciones adversas que van desde la refractariedad al tratamiento hasta el infarto o la muerte (1, 15, 31, 32) y finalmente al periodo en que se extiende el riesgo relacionado con la actividad de la enfermedad. (1) La evolucion actual muestra que la incidencia combinada de infarto y obito en la internacion varfa desde el 4% para la angina acelerada (tipo I de Braunwald) al 11% en la angina aguda de reposo (tipo III). (6, 10) En nuestro pals, la tasa de infarto varia del 2,8% al 9% y la de muerte, del 1,6% al 4,1%. (12-14) Los criterios de inclusion diferentes, con distinta frecuencia de angina recurrente y refractaria (14% al 23,7% y 7% al 21,9%, respectivamente), el tiempo de seguimiento variable (a 30 dias) y la diferencia en la necesidad de revascularizacion (6,5% al 20%) (32) probablemente explican estas diferencias.

Estudios previos comunicaron que los valores de troponina elevada incrementan el riesgo de futuros eventos, (13, 23-25, 28, 33) ya sea con las subunidades T e I, determinadas en forma cuantitativa o cualitativa asi como a traves de dosajes inicos o seriados. (29, 34-39) Los resultados del presente estudio confirman que los niveles de troponina T anormales son predictivos de mayor riesgo intrahospitalario y en el seguimiento a 30 dias, que cuanto mas elevados son sus valores peor sera la evolucion, por lo que es una herramienta util para identificar a pacientes con mayor morbilidad, quienes posiblemente se beneficien con estrategias intervencionistas y con drogas antitromboticas como los inhibidores de glucoproteinas IIb-IIIa, la hirudina o las heparinas de bajo peso molecular. (1, 32, 40-50)

**Comparacion de troponina cuantitativa y cualitativa**

Si bien es cierto que la troponina es un marcador de riesgo, son muy pocos los trabajos que han comparado ambas pruebas. (25, 39) Este estudio tuvo por finalidad comparar la P Rap (valoracion cualitativa) con el dosaje cuantitativo. Si bien la P Rap es util para identificar a pacientes con evolucion adversa, 4 de los 8 eventos en la internacion no fueron reconocidos por la prueba. En cambio, la TnT >\_ 0,1 ng/ml detecto todos los eventos (8 pacientes con 8 eventos). No se observaron grandes diferencias con valores de TnT

mayores de 0,2 ng/ml; sin embargo, cuando la TnT ( $> 0,1$  ng/ml) se comparo con la P Rap (rango de detección mayor de 0,18 ng/ml) se identificaron 4 eventos adicionales en la internación y 7 en el seguimiento a 30 días. Si bien la TnT es más sensible que la prueba rápida, con una especificidad menor, ambos métodos fueron comparables en los modelos de predicción a 30 días a través de las curvas ROC. El alto valor predictivo negativo, particularmente de la forma cuantitativa (100% en la internación y 95,5% a los 30 días) permite además estratificar individuos de bajo riesgo. Estos datos proveen evidencia firme de que la elevación de la troponina, detectada por cualquier método, indica la presencia de daño miocárdico mínimo en pacientes con angina inestable y este daño está asociado con eventos posteriores.

El uso de rutina de la P Rap permite identificar a pacientes de alto riesgo, pero en los casos con pruebas negativas el empleo de métodos con mayor sensibilidad como la troponina T cuantitativa o de una prueba rápida con un umbral de detección menor ayudaría a reconocer a aquellos de bajo riesgo, que podrían ser dados de alta precozmente o incluso ser manejados en forma ambulatoria.

#### **Estratificación de riesgo**

En este trabajo, de las variables analizadas, el infundesnivel del ST se asoció significativamente con el riesgo de infarto o muerte en el análisis univariado, como se ha demostrado en forma consistente en la mayoría de los estudios. (13, 14, 16-18) Un marcador evolutivo como la insuficiencia cardíaca identificó también a pacientes con peor evolución. Si bien la anomalía del ST y el compromiso hemodinámico están incluidos en el alto riesgo a la admisión en la estratificación de la AHCPR, (10) esta última no fue una variable significativa. Una explicación es que la predicción de IAM o muerte está muy vinculada a la extensión del territorio amenazado, expresada como cambios en el ECG y disfunción ventricular y esta aparece frecuentemente a las 24-48 horas y no al ingreso. La otra razón es que la inclusión dentro de la categoría de alto riesgo de pacientes con angor prolongado sin evidencia de isquemia, se asocia más con refractariedad al tratamiento, disminuyendo el poder de predicción de eventos "duros".

La troponina T anormal dentro de las 6 horas del ingreso, determinada a través de dos métodos, fue un marcador potente en el análisis univariado y multivariado, asociándose con el punto final a los 30 días. La utilidad de la troponina T como variable independiente se ha demostrado en diversos subgrupos: síndrome coronario agudo sin elevación del ST (angina inestable e IAM sin Q), pacientes que consultan con dolor al servicio de emergencias y específicamente en angina inestable. (28, 31-37)

La angina recurrente incremento casi seis veces la posibilidad de sufrir eventos mayores en la internación, enfatizando la importancia del fallo en la estabilización como elemento de riesgo; sin embargo, no estuvo asociada con incremento del riesgo a los 30 días. Su importancia en los síndromes coronarios agudos quedó extensamente demostrada en la literatura y recientemente se ha revalorizado en el análisis de la base de datos del GUSTO IIb. (46)

La estratificación de riesgo está íntimamente relacionada con el sustrato fisiopatológico del evento que tratamos de identificar. En esta serie, el infarto o la muerte constituyen eventos "duros" e implican una severidad mayor en la lesión de la placa aterosclerótica y en la trombosis sobreagregada, con un período de inestabilidad más prolongado. (1, 45) Esto conlleva la posibilidad de episodios de isquemia más severos y recurrentes con una respuesta terapéutica menor y una tendencia elevada a la embolización distal, provocando pequeños grados de daño miocárdico. (32) Ambos elementos son identificados por dos marcadores: la recurrencia isquémica en el corto plazo y en forma independiente, la troponina T elevada. La sobrevida sin infarto fue claramente menor en pacientes con aumento de troponina, determinada tanto en forma cuantitativa como cualitativa. En el modelo multivariado se incluyeron dos formas diferentes de determinación de esta última y mostraron que la prueba cuantitativa es el único marcador de eventos a los 30 días. La explicación de este hallazgo puede estar relacionada con diferentes puntos de corte en el dosaje y por ello diferente sensibilidad y especificidad. (37, 45)

Existiría una correlación inversa entre la magnitud del incremento de la troponina T con la incidencia de eventos en el corto plazo, por lo cual el evento se puede detectar por una prueba de menor sensibilidad. En cambio, el uso de una prueba más sensible identifica a pacientes con placas persistentemente inestables que presentan un aumento del riesgo durante un lapso más prolongado. Estos datos son concordantes con los del estudio FRISC, el cual mostró que la tasa de IAM o muerte en el grupo de angina inestable fue del 4,4%, el 11,4% y el 14,1% ( $p < 0,05$ ) de acuerdo con el valor de troponina  $< 0,06$ ,  $0,06-0,18$  y  $> 0,18$  ng/ml. (37,45) Un subestudio del TIMI 11A evidenció que la mortalidad en pacientes con una prueba rápida positiva  $< 10$  minutos fue del 4,2% versus 1,1% en aquellos con positivos de más de 10 minutos o pruebas negativas, proporcionando esto una valoración semicuantitativa de la concentración de troponina. (25)

#### **Implicancias clínicas**

La prueba rápida es un método confiable, que debería ser una alternativa para cuantificar troponi-

na y estratificar riesgo en pacientes que se presenten con angina inestable dentro de las 24 horas del ingreso, fundamentalmente en todos aquellos centros que no posean un laboratorio especializado. (31, 38) Recordemos que en nuestro trabajo el 50% de los pacientes desarrollaron eventos en la internación y el resto dentro de los 30 días, lo cual enfatiza la necesidad de estratificar el riesgo lo más temprano posible.

## CONCLUSION

El hallazgo de troponina T dentro de las 6 horas de la admisión es un marcador independiente de riesgo de infarto o muerte a los 30 días, valorada por la prueba rápida o determinación cuantitativa. Si bien esta última mostró mayor sensibilidad y menor especificidad con un alto valor predictivo negativo, ambas pruebas son comparables en la predicción del riesgo en pacientes con angina inestable.

## SUMMARY

### CLINICAL UTILITY OF RAPID TEST AND QUANTITATIVE MEASUREMENT OF T TROPONIN FOR RISK STRATIFICATION OF PATIENTS WITH UNSTABLE ANGINA

#### Objectives

**The purposes of this work were to: 1) compare the utility of the rapid assay (TRap) vs. quantitative measurement of T troponin (TnT) in patients with unstable angina in relation to death/myocardial infarction during hospitalization and at 30-day follow-up, and 2) compare sensitivity, specificity, positive and negative predictive values.**

#### Materials and methods

**One hundred and seventeen patients (60% male, 40% female) were prospectively enrolled. TRap and TnT measurement were carried out at 4 and 6 hrs after admission, respectively. A value  $\geq$  0.1 ng/ml was considered abnormal. During hospitalization, 8 patients (6.8%) underwent events and 16 patients (13.6%) developed them after 30-day period.**

#### Results

**TnT  $\geq$  0.1 ng/ml was detected in 51 patients (43.6%). TRap was positive in 17 (14.5%). In patients with positive and negative TRap the event incidence during hospitalization was 23.5% and 4% respectively ( $p = 0.01$  OR = 7.3 CI = 1.3-2.0) and during follow-up 35% and 10% respectively ( $p = 0.001$  OR = 4.9 CI = 1.3-1.9). TnT values were positively related to AMI/death as its rate was 15.7% (TnT increased values) vs. 0% (TnT normal values) ( $p = 0.0009$ ) during hospitalization. The corresponding rates 30 days after were 25.5% vs. 4.5% respectively ( $p = 0.002$  OR = 7.21 CI = 1.7-20).**

Events	Sensitivity		Specificity		(+ Predictive value)		(- Predictive value)	
	TropT	TnT	TropT	TnT	TropT	TnT	TropT	TnT
Hospitalization	50	100	88.1	60.6	23.5	15.7	96	100
Follow-up	37.5	81.3	89	62.4	35.3	25.5	89.1	95.5

**In a multivariate analysis, T troponin turned out to be the only independent marker of death/AMI at 30 days irrespectively the method employed. Obtained values were TRap (OR 4.9  $p = 0.009$  CI = 1.49-16.1) or TnT (OR 7.18;  $p = 0.003$ ; IC = 1.9-26.8), however TnT (OR 7.18  $p = 0.003$  CI = 1.9-26.8). ROC curve analysis showed not statistical differences between TnT and TRap.**

#### Conclusion

**T troponin elevation, detected as a positive result in the TRap or TnT  $\geq$  0.1 ng/ml within 6 hours after admission is the only independent risk marker for infarction/death within the first month after discharge. TnT measurement showed more sensitivity, less specificity and higher negative predictive value compared to TRap but both tests were comparable for risk stratification in patients with unstable angina.**

*Key words* Unstable angina - Risk stratification - T troponin

## BIBLIOGRAFIA

1. Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes. Unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97:1195-1206.
2. Fahri J-I, Cohen M, Fuster V. The broad spectrum of unstable angina pectoris and its implications for future controlled trials. *Am J Cardiol* 1986; 58: 547-550.
3. Fuster V, Badimon L, Badimon J. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med* 1992; 326: 242-250.
4. Fuster V, Badimon L, Badimon J. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med* 1992; 327: 310-318.
5. Bertolasi CA, Tronje JE, Mon GA y col. Clinical spectrum of "unstable angina". *Clin Cardiol* 1979; 2: 113-120.
6. Braunwald E. Unstable angina: A classification. *Circulation* 1989; 80: 410-414.
7. Piombo A. La angina inestable y el problema de las clasificaciones. Actualizaciones de la cardiopatía isquémica 1995; 11: 16-24.
8. Maseri A. Pathogenetic classification of unstable angina as guideline to individual patient management and prognosis. *Am J Med* 1986; 80 (Suppl 4C): 48-55.
9. Piombo A, Carlevaro O, Ulmete E. Evolución histórica comparativa de dos formas clínicas de angina inestable. *Rev Argent Cardiol* 1992; 60: 241-247.
10. Braunwald E, Mark DB, Jones RH. Unstable angina: Diagnosis and management. *Clinical Practice Guidelines* Number 10, AHCPR Publication N° 94-0602. Rockville, May 1994.
11. Topol EJ, Serruys PW. *Frontiers in Interventional Cardiology*. *Circulation* 1998; 98: 1802-1820.
12. Bazzino O, Diaz R, Tajer C y col, for the ECLA Collaborative Group. Clinical predictors of in-hospital prognosis in unstable angina: ECLA 3. *Am Heart J* 1999; 137: 322-331.
13. Perna ER, Macin SM, Farfas EF. Indicadores pronósticos en la angina inestable. Papel de la troponina T cuantitativa. *Rev Argent Cardiol* 1998; 66: 171-178.



14. Tajer C, Grancelli H, Barrero C y col. Enalapril en la angina inestable. Estudio multicentrico ENAI. *Rev Argent Cardiol* 1995; 63 (Suppl 1): 2.
15. Betriu A, Heras M, Cohen M y col. Unstable angina: Outcome according to clinical presentation. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:1659-1663.
16. Gazes PC, Mims Mobley E, Faris H. Preinfarctional (unstable) angina -a prospective study- ten year follow-up. Prognostic significance of electrocardiographic changes. *Circulation* 1973; 48: 331-337.
17. Nyman I, Areskog M, Areskog NH. Very early risk stratification by electrocardiogram at rest in men with suspected unstable coronary heart disease. *J Intern Med* 1993; 234:293-301.
18. Piombo O, Tajer C, Bazzino O y col. Valor pronostico del electrocardiograma de ingreso en la angina inestable. Estudio multicentrico epidemiologico. *Rev Argent Cardiol* 1992; 60 (Suppl): TLP 8: 66.
19. Pozen MW, D'Agostino RB, Selker RP. 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: 1273-1278.
20. Gottlieb SO, Welsfeldt NL, Ouyang P. Silent ischemia as a marker for early unfavourable outcomes in patients with unstable angina. *N Engl J Med* 1986; 314: 1214-1219.
21. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore R. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417-424.
22. Hirschson Prado A, Tajer C, Charask A. Alteraciones de parámetros hemostáticos, reactantes de fase aguda y troponina T en la angina inestable: Prevalencia e implicancias clinicas. *Rev Argent Cardiol* 1997; 65: 21-38.
23. 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.
24. 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.
25. Antman EM, Sack DB, Rifai N y col. Time to positivity of a rapid bedside assay for cardiac-specific troponin T. Predicts prognosis in acute myocardial infarction. (TIMI) IIa Substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 326-330.
26. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C y col. 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.
27. Meinertz T, Hamm CW. Rapid testing for cardiac troponins in patients with acute chest pain in the emergency room. *Eur Heart J* 1998; 19: 937-974.
28. 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.
29. Perna E, Macin S, Kreischer G. Utilidad pronostica a largo plazo de la troponina T en la angina inestable. *Rev Fed Arg Cardiol* 1996; 25 (3): 368 (abstract).
30. TIMI IIIB Investigators. Effect 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.
31. Roberts R, Fromm RE. Management of acute coronary syndromes based on risk stratification by biochemical markers. An idea whose time has come. *Circulation* 1998; 98:1831-1833.
32. Grambow DW, Topol EJ. Effect of maximal medical therapy on refractoriness of unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1992; 70: 577-581.
33. Antman EM, Tanasijevic MJ, Braunwald E. 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.
34. 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.
35. Armstrong PW, Fu Y, Ching Chang W. Acute coronary syndromes in the GUSTO lib Trial. Prognostic insights and impact of recurrent ischemia. *Circulation* 1998; 98: 1860-1868.
36. Kristin Newby L, Christenson RH, Magnus Ohman E y col. Value of serial troponin T measures for early and late risk stratification in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 1998; 98: 1853-1859.
37. Lindahl B, Andren B, Ohlsson J y col. The FRISC study group. Risk stratification in unstable coronary artery disease. Additive value of troponin T determination and pre-discharge exercise test. *Eur Heart J* 1997; 18: 762-770.
38. Polanczyk CA, Lee TH, Francis Cook E. Cardiac troponin I as a predictor of major cardiac events in emergency department patients with acute chest pain. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 8-14.
39. Von Schulz C e investigadores del estudio PRONTO. Valor pronostico de la troponina T en los syndromes coronarios agudos. Resultados preliminares. XXIII Congreso de la SAC, Bs As, 1996.
40. Theroux P, Ouimet H, Mc Cans J. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988; 319: 1105-1111.
41. 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.
42. Telford AM, Wilson C. Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. *Lancet* 1981; 1: 1225-1228.
43. Cairns J, Gent M, Singer J y col. Aspirin, sulfipyrazone or both in unstable angina. Results a Canadian Multicenter Trial. *N Engl J Med* 1985; 313: 1369-1375.
44. The CAPTURE Investigators. Randomized placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE Trial. *Lancet* 1997; 349: 1429-1435.
45. The FRISC Study Group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996; 347: 561-568.
46. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIb Investigators. A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996; 335: 775-782.
47. Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS) Investigators. Comparison of the effects of two doses of recombinant hirudin compared with heparin in patients with acute myocardial ischemia without ST elevation. A pilot study. *Circulation* 1997; 97: 769-777.
48. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. (PRISM) Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 1498-1505.
49. Inhibition of platelet glycoprotein IIb-IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. *N Engl J Med* 1981; 339: 436-443.
50. Anderson V, Gibson R, TIMI III Registry. Management of unstable angina pectoris and non-Q-wave acute myocardial infarction in the United States and Canada (The TIMI III Registry). *Am J Cardiol* 1997; 79: 1441-1446.