

## Importancia de la identificación de rutina del dano miocárdico mínimo a través de la troponina T cardíaca en el síndrome coronario agudo

EDUARDO R. PERNA, STELLA M. MACIN, JUAN P. CIMBARO CANELLA, CARLOS D. TACCHI, EDUARDO F. FARIAS, JORGE R. BADARACCO, Bioq. ELOISA JANTUS

### RESUMEN

#### *Objetivo*

El objetivo del presente trabajo fue el de evaluar la importancia del dano miocárdico mínimo (DMM) (troponina T  $>_{=}$  0,1 ng/ml, sin criterios de infarto) comparado con angina inestable (AI) e infarto agudo de miocardio (IAM) en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) en relación con infarto/reinfarto/óbito en internación y en el largo plazo.

#### *Metodo*

Entre enero de 1994 y mayo de 1998 se incluyeron 920 pacientes **consecutivos admitidos por** SCA. El diagnóstico final (DXFIN) fue AI = 384 (41,7%), DMM = 209 (22,7%) e IAM = 327 (35,5%).

#### *Resultados*

La edad fue de 61,5, 62,9 y 60 años para AI, DMM e IAM ( $p = 0,08$ ). Los hombres ( $p = 0,001$ ) y el tabaquismo ( $p = 0,0001$ ), fueron más prevalentes en el grupo IAM. Historia de hipertensión ( $p = 0,002$ ), dislipidemia (0,0001), infarto ( $p < 0,0001$ ) y revascularización ( $p = 0,0003$ ) fueron más frecuentes en AI y DMM. En el electrocardiograma inicial las anomalías de onda T predominaron en AI ( $p < 0,001$ ), descenso del ST en DMM ( $p < 0,001$ ) y ascenso del ST en IAM ( $p < 0,001$ ). La tasa de eventos en AI, DMM e IAM en internación fue del 5,2%, el 14,4% y el 13,1% ( $p = 0,0001$ ) y 11,2%, 24,9% y 21,4% ( $p < 0,001$ ) en el seguimiento, que mostró diferencias entre AI con DMM e IAM, pero no entre los dos últimos ( $p < 0,001$ ). La supervivencia sin infarto a los 36 meses en AI, DMM e IAM fue del 92,1%, el 78,5% y el 77,8% ( $p < 0,0001$ ). En el análisis multivariado se relacionaron con eventos en la hospitalización: DXFIN ( $p = 0,007$ ), dislipidemia ( $p = 0,03$ ), shock ( $p = 0,0001$ ) y recurrencia isquémica ( $p = 0,0001$ ) y en el largo plazo: DXFIN ( $p = 0,0001$ ), shock ( $p = 0,0001$ ), dislipidemia ( $p = 0,003$ ), elevación del ST ( $p = 0,014$ ) e isquemia recurrente ( $p = 0,0001$ ).

#### *Conclusion*

El dano miocárdico mínimo identifica a una población con alta incidencia de infarto/muerte en el corto y el largo plazo. La categorización en AI, DMM o IAM, recurrencia isquémica, shock y dislipidemia fueron predictores independientes. El pronóstico es similar al del IAM pero diferente del de AI. La determinación de troponina T debería realizarse de rutina en el síndrome coronario agudo. REV ARGENT CARDIOL 2000; 68: 787-796.

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

### INTRODUCCION

El síndrome coronario agudo (SCA) constituye la forma más frecuente de presentación de la cardiopatía isquémica. (1, 2) Tiene un mecanismo fisiopatológico

común, el accidente de placa y la formación de un trombo, pero con diferente severidad, lo cual caracteriza sus diversas formas clínicas. (2-4) Si bien desde un punto de vista práctico y terapéutico pueden sepa-

rarse en dos grupos, infarto de miocardio con onda Q y angina inestable-infarto sin Q, desde el punto de vista pronostico de corto y largo plazo, estos dos ultimos se distinguen claramente. (5) La diferenciacion entre infarto y angina inestable reconoce dos aspectos con dificultades propias. (6) El primero es desde el punto de vista diagnostico. Los signos y sintomas no son habitualmente suficientes y el electrocardiograma solo es diagnostico en aproximadamente el 40%. (6-8) Los criterios de infarto habitualmente usados por la Organizacion Mundial de la Salud, (9) establecidos hace mas de 20 anos, tienen una utilidad clinica limitada, ya que establecen el diagnostico en forma tardia y por ende disminuyen el empleo de las terapeuticas actuales. Mas aun, el advenimiento de marcadores serologicos mas sensibles y especificos ha permitido la deteccion de grados menores de necrosis en ausencia de otros criterios de infarto y permiten, en pacientes con este diagnostico, la identificacion mas precoz. (10-15) Esta utilidad se combina con un elevado valor pronostico para identificar poblaciones con mayor riesgo de muerte o infarto, tanto en el corto como en el largo plazo. Entre los nuevos marcadores, la elevacion de CK-MB en pacientes con SCA sin ascenso del segmento ST se asocio con mayor mortalidad, aun con incrementos menores que los considerados diagnosticos de infarto, indicando la presencia de necrosis miocardica minima. (6,16) Las troponinas cardiacas T e I (indetectables en la sangre en ausencia de lesion miocardica) son los indicadores mas especificos de dafio miocitico y han sido ampliamente utilizadas en la practica con fines de investigacion y demuestran una fuerte correlacion con el pronostico y con evidencias anatomopatologicas de necrosis. Esto ha llevado a modificar las clasificaciones y recomendaciones para el manejo de individuos con SCA sin elevacion del segmento ST de acuerdo con la positividad para ambas troponinas. (5,17,18) El segundo aspecto diferencial es el impacto de las estrategias terapeuticas en diferentes subgrupos de este sindrome: la terapia de reperfusion en casos con supradesnivel de ST y las drogas anti-tromboticas y antiplaquetarias en aquellos sin elevacion del ST y aumento de troponinas. (5,17,19).

Dado que su uso de rutina en la practica habitual es limitado y que existen pocos datos acerca de su importancia pronostica en el conjunto de los sindromes coronarios, incluido el infarto con onda Q, se realizo este trabajo para evaluar la importancia de identificar el dano miocardico minimo a traves de la troponina T en forma sistematica.

## MATERIAL Y METODOS

### Poblacion

Este es un estudio observacional retrospectivo que incluyo 920 pacientes consecutivos, admitidos

en la unidad de cuidados intensivos coronarios (UCIC) dentro de las 48 horas del inicio de dolor precordial sugestivo de un origen isquemico, desde el 1° de enero de 1994 hasta el 1° de mayo de 1998, si reunian los siguientes criterios para cada categoria diagnostica:

Angina inestable (AI), definida por dolor precordial anginoso, con características de empeoramiento de una angina cronica estable (episodios mas frecuentes, de mayor duracion o precipitados por menor actividad), inicio dentro de los 30 dias previos a la consulta o dolor precordial de reposo o ante esfuerzos minimos. Estos sintomas debian acompañarse de alguno de los siguientes: 1) cambios isquemicos en el electrocardiograma (ascenso transitorio  $>_{-} 0,1$  mV o descenso del segmento ST  $>_{-} 0,05$  mV a 80 milisegundos del punto J o cambio de la onda T, 2) evidencia previa de enfermedad coronaria: infarto de miocardio, revascularizacion coronaria, cinecoronariografia anormal con lesiones en al menos una arteria coronaria  $>_{-} 70\%$ , 3) una prueba funcional previa positiva para isquemia, 4) presencia de dos o mas factores de riesgo para cardiopatia isquemica o probabilidad intermedia a alta de la Guia de Expertos americana. (20).

**Infarto agudo de miocardio (IAM)**, por la presencia de dos de los tres criterios habituales: dolor precordial anginoso de mas de 30 minutos de duracion, aparicion de nuevas ondas Q y alteraciones enzimaticas (CPK mayor de 2 veces el valor maximo normal o CK-MB mayor del 10% de la CPK).

Dano miocardico minimo (DMM), considerado en presencia de todos los siguientes criterios: ausencia de cambios ECG compatibles con infarto de miocardio, con CPK total normal o incremento menor del doble del valor maximo de referencia y troponina T  $>_{-} 0,1$  ng/ml, determinada en forma cuantitativa o cualitativa, dentro de las 12 horas de la admision.

Los criterios de exclusion fueron: angina secundaria (anemia, fiebre, hipertiroidismo), angina posinfarto, dentro de los 15 dias de acontecido, 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. Todos los pacientes fueron internados en UCIC, se efectuó historia clinica completa, examen fisico y ECG de 12 derivaciones al ingreso, a las 2 horas del inicio de alguna terapia de reperfusion en casos con infarto, cada 12 horas durante su estadia en la UCIC, luego de cada episodio anginoso, intrainfarto y al alta. Para el estudio se seleccionaron los niveles de CPK obtenidos a las 6 horas y el valor maximo, así

como la CK-MB a las 12 horas. En los pacientes sin supradesnivel persistente del ST al ingreso se extrajeron dos muestras de sangre, a las 6 y 12 horas del ingreso, para la determinación cuantitativa y/o cualitativa de troponina T. Los médicos tratantes desconocieron los resultados de ambas pruebas de troponina, lo cual no influyó en la toma de decisiones clínicas, así como el personal de laboratorio fue ajeno a la evolución de los pacientes. Los enfermos tuvieron un seguimiento de como mínimo 30 días a través de una entrevista personal o telefónica.

#### Puntos finales

Los puntos finales fueron infarto/reinfarto u óbito en la internación y al final del seguimiento promedio, de 36 meses. Se consideró infarto agudo de miocardio el ocurrido en forma espontánea o periprocedimiento. Se definió *infarto espontáneo* a la aparición de dos de los tres criterios clásicos: dolor prolongado, nuevas ondas Q y elevación de la CPK total mayor del 100% del valor máximo e *infarto periprocedimiento* en presencia del criterio electrocardiográfico y/o elevación de la CK-MB (2 veces el valor máximo normal posangioplastia coronaria y 5 veces poscirugía de revascularización). Se consideró *reinfarto* cuando los criterios anteriores ocurrían en pacientes admitidos con diagnóstico inicial de IAM. En cuanto a los *óbitos*, se tuvieron en cuenta todos los ocurridos en los periodos definidos, independientemente de la causa.

#### Técnica analítica de troponina T

Para la determinación cuantitativa de troponina T (TnT), la muestra consistió en 10 ml de sangre, la cual fue mantenida a temperatura ambiente durante 20 minutos, posteriormente se centrifugó, y se conservó el suero a  $-20^{\circ}\text{C}$ , para su posterior procesamiento. 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 cardiospecíficos antiTnT es inmovilizada en los tubos de polivinilcloruro como fase sólida. Estándares de TnT y muestras de suero se incuban con el antisuero monoclonal antiTnT 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 se remueve la solución restante quedando los complejos antígeno-anticuerpos inmovilizados. La cantidad adherida es directamente proporcional a la cantidad de TnT presente en suero, lo que se cuantifica espectrofotométricamente a 405 nm con un sustrato de peroxidasa. (12) Para la determinación se utilizó un analizador ES 22. Intervalo de medición: 0-15 ng/ml. Límite de detección: de 0,04 ng/ml. Intervalo de referencia, to-

mando en cuenta 30 individuos normales, hasta 0,1 ng/ml. Un valor de TnT  $\geq 0,1$  ng/ml se consideró anormal.

La determinación cuantitativa se realizó a través del TropT® (Boehringer-Mannheim), con el empleo de 150  $\mu\text{l}$  de sangre entera 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 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 forma de una línea rojiza. 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 de entre 0,1 y 0,17 ng/ml pueden ser tenuemente positivos. (21, 22)

#### Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante la prueba de chi cuadrado para variables cualitativas y el valor de p se calculó de acuerdo con las pruebas de Mantel-Haenszel y exacta de Fisher; se calculó además el riesgo mediante los *odds ratio* (OR) con sus respectivos intervalos de confianza del 95%. Las variables cuantitativas se informan como media  $\pm$  DS y se analizaron con la prueba de ANOVA para variables distribuidas normalmente. Se consideraron significativas aquellas diferencias con una probabilidad de error menor del 5%. Para el análisis de sobrevivencia libre de infarto se construyeron las curvas por el método de Kaplan-Meier y se compararon con la prueba de Mantel y Cox (*log rank test*). Con todas las variables, incluidos los antecedentes, el ECG de ingreso, el diagnóstico final estratificado como angina inestable, daño miocárdico mínimo o infarto de miocardio y complicaciones intrahospitalarias, se construyó un modelo para el análisis multivariado mediante regresión logística múltiple. El análisis se efectuó con el programa Epi-Info 6 y el paquete estadístico SAS.

#### RESULTADOS

La edad promedio de los 920 pacientes fue de  $61,3 \pm 12$  años. El diagnóstico fue angina inestable (AI) en 384 pacientes (42%), daño miocárdico mínimo (DMM) en 209 (23%) e infarto agudo de miocardio (IAM) en 327 (35%). El seguimiento medio fue de  $13 \pm 12$  meses y se perdieron 23 pacientes (2,5%).

Las características basales de la población se muestran en la Tabla 1. Los pacientes con infarto de miocardio fueron más frecuentemente hombres con tendencia a menor edad y más fumadores. Por el contrario, aquellos con daño miocárdico mínimo

**Tabla 1**  
**Características demográficas basales y alteraciones en el ECG de ingreso**

Variable	Angina inestable		Dano miocardico mínimo		Infarto de miocardio		p
	N°/media	%/DS	N°/media	%/DS	N°/media	%/DS	
Pacientes	344	(42)	209	(23)	327	(35)	
Edad media	61,5	(11,3)	62,9	(11,3)	60	(13,1)	0,08
Sexo masculino	229	(60)	145	(69,4)	263	(80,4)	0,001
Hipertensión	269	(70)	147	(70)	192	(58,7)	0,002
Diabetes	78	(20)	55	(26)	71	(21,7)	0,23
Tabaquismo	172	(45)	103	(49)	198	(60,6)	0,0001
Infarto previo	110	(28,6)	82	(39)	70	(21,4)	< 0,001
Revascularización previa	48	(12,5)	34	(16)	19	(6)	0,0003
ECG anormal	182	(47,4)	150	(71,8)	262	(80)	< 0,001
- Descenso ST	67	(17,4)	86	(41,1)	32	(10)	< 0,001
- Elevación ST	17	(4,4)	19	(9)	211	(64,5)	< 0,001
- Alteración T	98	(25,5)	45	(21,5)	19	(5,8)	< 0,001

fueron más anosos, con un perfil de riesgo peor, que incluyeron más antecedentes de dislipidemia, hipertensión, infarto y revascularización que aquellos con IAM; sin embargo, estos antecedentes eran similares a los casos con angina inestable.

El ECG al ingreso fue anormal en el 64, % de la población; 185 mostraron infradesnivel del ST (20,1%), 162 alteraciones de la onda T (17,6%) y 247 supradesnivel del ST (26,9%). Los pacientes con DMM presentaron con más frecuencia infradesnivel del ST que la AI o el IAM, así como en el infarto el hallazgo más común fue el supradesnivel del ST. La alteración de la onda T se encontró en una proporción similar de individuos con AI y DMM pero fue menor en el IAM (Tabla 1).

La determinación de troponina T en pacientes con angina inestable o dano miocardico mínimo se realizó en forma cuantitativa en 497 pacientes (84%) y con la prueba cualitativa en 96 (16%). En el grupo de infarto de miocardio, 93 pacientes que ingresaron dentro de las 24 horas del inicio de los síntomas tenían dosaje de TnT cuantitativa a las 6 y 12 horas.

El valor medio de TnT en los grupos AI, DMM e IAM fue a las 6 horas de  $0,01 \pm 0,10$ ,  $0,58 \pm 0,92$  y  $2,90 \pm 6,42$  ( $p < 0,0001$ ) y a las 12 horas fue de  $0,01 \pm 0,08$ ,  $0,47 \pm 0,80$  y  $15,97 \pm 21,45$  ( $p < 0,0001$ ).

Los pacientes se separaron en tres grupos según la relación entre el valor pico de CPK y el límite superior normal (80 UI): aquellos con valores menores de 1 (dentro del rango normal), entre 1 y 2 (anormal pero por debajo del rango de infarto) o  $> 2$  (rango diagnóstico de infarto). Una relación menor de 1 predominó en los casos con angina inestable, entre 1 y 2 en el dano miocardico mínimo y mayo de 2 en el infarto ( $p < 0,001$ ) (Gráfico 1).

La estrategia de reperfusión se empleó en 143 pacientes, de los cuales 140 correspondieron al grupo con IAM (trombolíticos en 105 [32%] y angioplastia primaria en 35 [10,7%]). El uso de procedimientos de revascularización fue más frecuente en el grupo DMM que en AI o IAM tanto en la internación (26,3%, 15,6% y 17,1%, respectivamente,  $p = 0,004$ ) como en el seguimiento (42,1%, 27,3% y 31,2%, respectivamente;  $p = 0,001$ ).

**Tabla 2**  
**Eventos (infarto/reinfarto o muerte) en la internación y al final del seguimiento**

Variable	Angina inestable		Dano miocardico mínimo		Infarto de miocardio		p
	N°	%	N°	%	N°	%	
Recurrencia isquémica	85	(22,1)	80	(38,3)	80	(24,5)	0,001
Insuficiencia cardíaca	6	(1,6)	17	(8,1)	95	(29,0)	0,001
Shock	1	(0,3)	0	(0,0)	20	(6,1)	0,001
Eventos en reinternación	20	(5,2)	30	(14,4)	43	(13,1)	0,0001
- Infarto-reinfarto	16	(4,2)	25	(12)	25	(7,6)	0,002
Espontáneo	4	(1,0)	12	(5,7)	23	(7,0)	0,0001
Periprocedimiento	12	(3,1)	13	(6,2)	2	(0,6)	0,0008
- Muerte	4	(1,0)	8	(3,8)	22	(6,7)	0,0003
Eventos al fin del seguimiento	43	(11,2)	52	(24,9)	70	(21,4)	< 0,001
- Infarto-reinfarto	28	(7,3)	39	(18,7)	37	(11,3)	0,0001
- Muerte	20	(5,2)	20	(9,6)	40	(12,2)	0,003

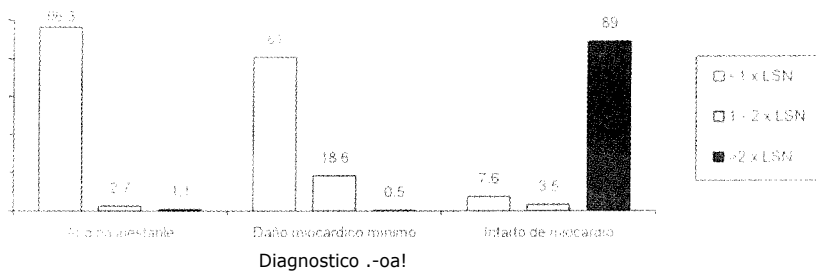


Grafico 1. Relación CPK/limite superior normal (LSN) de acuerdo con el diagnóstico final.

**Eventos en internación y en el seguimiento**

La recurrencia isquémica durante la hospitalización inicial (angina recurrente, refractaria o angina posinfarto) se presentó con mayor frecuencia en pacientes con daño miocárdico mínimo que en aquellos con AI o IAM ( $p < 0,001$ ). En cambio, la insuficiencia cardíaca mostró un incremento paulatino desde el 1,6% en la AI, el 8,1% en el DMM hasta el 29,1% en el IAM ( $p < 0,001$ ). El shock se desarrolló casi exclusivamente en el grupo con infarto agudo.

La incidencia de infarto/reinfarto o muerte durante la hospitalización fue diferente: 5,2% para la angina inestable, 14,4% para el daño miocárdico y 13,1% para el infarto de miocardio ( $p = 0,001$ ). Esta diferencia se observó tanto entre la AI y el DMM ( $p < 0,001$ , OR = 3,0, IC 95% = 1,6-5,8), como entre la AI y el IAM ( $p < 0,001$ , OR = 2,8, IC 95% = 1,5-5,0). Entre el DMM y el IAM no existió diferencia significativa ( $p = 0,69$ , OR = 0,9, IC 95% = 0,5-1,6). El punto final combinado al final del seguimiento fue significativamente diferente: 11,2%, 24,9% y 21,4% para AI, DMM e IAM, respectivamente ( $p < 0,001$ ). La diferencia se observó tanto entre AI y DMM ( $p < 0,001$ , OR = 2,6, IC 95% = 1,6-4,2), como entre AI e IAM ( $p < 0,001$ , OR = 2,5, IC 95% = 1,4-4,6). Entre DMM e IAM no existió diferencia ( $p = 0,34$ , OR = 0,8, IC 95% = 0,5-1,3) (Tabla 3).

La supervivencia libre de infarto a los 36 meses fue del 92,1% para la angina inestable, del 78,5% para el daño miocárdico mínimo y del 77,8% para el IAM ( $p < 0,0001$ ) (Grafico 2).

**Valor pronóstico**

Las variables que se relacionaron con el punto final combinado en la hospitalización fueron: el dolor de reposo ( $p = 0,028$ ), el ECG de ingreso (descenso

del ST,  $p = 0,057$ ; ascenso del ST,  $p = 0,059$  y anomalía de onda T,  $p = 0,026$ ), el diagnóstico final de AI, DMM o IAM ( $p = 0,007$ ) y los eventos intrahospitalarios (recurrencia isquémica,  $p = 0,001$ ; insuficiencia cardíaca,  $p = 0,001$  y shock,  $p = 0,001$ ). Sin embargo, en el análisis multivariado permanecieron el diagnóstico final ( $p = 0,007$ ), la dislipidemia ( $p = 0,03$ ), el shock ( $p = 0,0001$ ) y la isquemia recurrente ( $p = 0,0001$ ) (Tabla 4).

Al final del seguimiento se asociaron los siguientes indicadores: sexo masculino ( $p = 0,085$ ), dislipidemia ( $p = 0,045$ ), infarto previo ( $p = 0,017$ ), dolor de reposo ( $p = 0,001$ ), el ECG de ingreso (descenso del ST,  $p = 0,024$ ) y anomalía de onda T,  $p = 0,012$ ), el diagnóstico final ( $p = 0,007$ ) y nuevamente eventos intrahospitalarios (recurrencia isquémica,  $p = 0,001$ ; insuficiencia cardíaca,  $p = 0,001$  y shock,  $p = 0,001$ ). Los marcadores independientes de peor evolución fueron: diagnóstico final ( $p = 0,0001$ ); dislipidemia ( $p = 0,003$ ); shock ( $p = 0,0001$ ), isquemia recurrente ( $p = 0,0001$ ) y ausencia de elevación del ST ( $p = 0,014$ ) (Tabla 5).

**DISCUSION**

El espectro clínico, terapéutico y pronóstico del SCA puede reconocerse precozmente, dividiéndolo en dos grupos según el ECG de ingreso: con supradesnivel del ST o sin él. El primero debe recibir una estrategia de reperfusión con trombolíticos o angioplastia primaria y habitualmente progresa a un infarto con onda Q; el segundo debe ser tratado con antiplaquetarios (aspirina e inhibidores glucoproteicos IIb-IIIa), antitrombóticos (heparina de bajo peso molecular o hirudina) y la elevación de CK-MB permite subdividirlos en infarto sin onda Q o angina inestable. (5) Sin embargo, el límite entre estas entidades actualmente es un desafío con el advenimiento

Tabla 3

Comparación de eventos (infarto/reinfarto o muerte) en la internación y al final del seguimiento de acuerdo con el diagnóstico

Eventos	Angina inestable versus daño miocárdico mínimo	Daño miocárdico mínimo versus infarto de miocardio	Infarto de miocardio versus angina inestable
Internación	$p < 0,001$ , OR = 3,0 (1,6-5,8)	$p < 0,69$ , OR = 0,9 (0,5-1,6)	$p < 0,001$ , OR = 2,8 (1,5-5,0)
Seguimiento	$p < 0,001$ , OR = 2,6 (1,6-4,2)	$p < 0,34$ , OR = 0,8 (0,5-1,3)	$p < 0,001$ , OR = 2,5 (1,4-4,6)

Tabla 4  
Variables asociadas con el punto final de infarto o muerte en la internación (análisis univariado y multivariado)

Variable	Con eventos (91 p)		Sin eventos (829 p)		Univariado		Multivariado	
	N°	%	N°	%	p=	R (IC 95%)	P =	OR (IC 95%)
Edad media	62,4	±10,5	61,1	±12,2	0,34			
Sexo masculino	64	70,3	573	69,1	0,81	1,1 (0,7-1,7)		
Hipertensión	57	62,6	551	66,5	0,46	0,8 (0,5-1,3)		
Diabetes	22	24,2	182	21,9	0,62	1,13 (0,7-1,9)		
Dislipidemia	50	54,9	388	46,8	0,14	1,4 (0,9-2,1)	0,03	1,7 (1,05-2,7)
Infarto previo	32	35,2	230	27,7	0,14	1,4 (0,9-2,2)		
Revascularización previa	8	8,8	93	11,2	0,48	0,8 (0,3-1,6)		
Dolor < 24 horas	83	91,2	739	89,1	0,54	1,3 (0,6-2,7)		
Clase IV	88	96,7	742	89,5	0,028	3,4 (1,06-11,1)		
Infra ST	26	28,6	166	20,0	0,057	1,6 (0,98-2,6)		
Supra ST	32	35,2	215	25,9	0,059	1,5 (0,98-2,4)		
Alteración de la T	12	13,2	194	23,4	0,026	0,5 (0,3-0,9)		
Diagnóstico final								
- Angina inestable	19	20,1	365	44,0				
- Dano miocárdico mínimo	29	31,9	180	21,7	0,001		0,007	1,46 (1,1-1,9)
- Infarto de miocardio	43	47,2	284	34,3				
Recurrencia isquémica	41	45,0	204	24,6	0,001	2,5 (1,6-3,9)	0,0001	2,6 (1,6-4,1)
Insuficiencia cardíaca	24	26,4	94	11,3	0,001	28 (1,7-4,7)		
Shock	13	14,3	8	0,9	0,001	17,1 (6,9-42,5)	0,0001	16,9 (6,4-44,7)

to de marcadores bioquímicos de lesión miocárdica más sensibles. (10, 21)

La troponina es una proteína contractil de los filamentos finos de la fibra muscular. Las subunidades T e I poseen isoforma cardiospecíficas que pueden ser dosadas a través de anticuerpos monoclonales. (10) En razón de que normalmente no se hallan en el suero, elevaciones mínimas pueden em-

plearse como marcadores de lesión celular. En pacientes con angina inestable, aproximadamente un 30% muestran un incremento de estos marcadores y esto se ha asociado con una incidencia mayor de eventos, como infarto o muerte, angina refractaria, insuficiencia cardíaca y necesidad de revascularización, durante la internación y en el largo plazo. (10, 12-14, 15, 23-25) Esta utilidad pronóstica es aplica-

Tabla 5  
Variables asociadas con el punto final de infarto o muerte en el seguimiento (análisis univariado y multivariado)

Variable	Con eventos (135 p)		Sin eventos (785 p)		Univariado		Multivariado	
	No	%	N°	%	p =	OR (IC 95%)	p =	OR (IC 95%)
Edad media	62,2	±11,4	61,1	±12,1	0,32			
Sexo masculino	102	75,5	535	68,1	0,08	1,4 (0,95-2,2)		
Hipertensión	88	65,2	520	66,2	0,81	0,95 (0,65-1,4)		
Diabetes	33	24,4	171	21,8	0,49	1,16 (0,8-1,8)		
Dislipidemia	75	55,6	363	46,2	0,045	1,4 (1,01-2,1)	0,003	1,8 (1,2-2,8)
Infarto previo	50	37,0	212	27,0	0,017	1,6 (1,08-2,3)		
Revascularización previa	16	11,8	85	10,8	0,72	1,1 (0,6-1,9)		
Dolor < 24 horas	124	91,8	698	90,0	0,30	1,4 (0,7-2,7)		
Clase IV	130	96,3	700	89,2	0,01	3,1 (1,2-7,9)		
Infra ST	38	28,1	154	19,5	0,024	1,6 (1,06-2,4)		
Supra ST	41	30,4	206	26,2	0,31	1,22 (0,8-1,8)	0,014	0,5 (0,3-0,9)
Alteración de la T	19	14,7	197	23,8	0,012	0,5 (0,3-0,9)		
Diagnóstico final								
- Angina inestable	17	20,0	357	45,5				
- Dano miocárdico mínimo	38	28,5	171	21,8	0,001		0,0001	2,1 (1,6-2,8)
- Infarto de miocardio	70	51,8	257	32,7				
Recurrencia isquémica	57	42,2	188	23,9	0,001	2,3 (1,6-3,4)	0,0001	2,3 (1,6-3,5)
Insuficiencia cardíaca	38	28,1	80	10,2	0,001	3,4 (2,2-5,4)		
Shock	7	12,6	4	0,5	0,001	28,1 (9,3-85,0)	0,0001	25,4 (8,1-80)

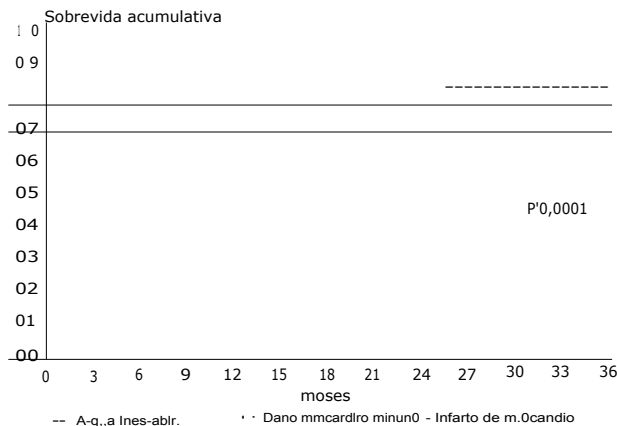


Gráfico 2. Sobrevida libre de infarto a 18 meses.

ble al síndrome coronario agudo sin supradesnivel del ST en conjunto. La alta especificidad del aumento de las troponinas para detectar lesión miocárdica en combinación con ECG no diagnóstico de infarto y CK-MB normal o minimamente elevado se ha definido como daño miocárdico mínimo. (26) Mas aun, la disponibilidad de la determinación cualitativa con una prueba rápida, en la cabecera del enfermo, permitió una aplicación mayor. A pesar del papel indiscutible de estos marcadores, la importancia de realizarlo de rutina ha sido cuestionada. (27, 28)

Este estudio muestra claramente que la identificación de daño miocárdico mínimo con TnT no solo tiene un pronóstico diferente de la angina inestable, en el corto y el largo plazo, sino que es similar al del infarto agudo de miocardio. Eso se ha demostrado parcialmente en diferentes estudios que incluyeron poblaciones seleccionadas para ensayos clínicos con varias drogas. En un subestudio del GUSTO IIa, el hallazgo de troponina  $\geq 0,1$  ng/ml fue un marcador de riesgo independiente, que adiciona información para cada categoría ECG de ingreso (alteración del ST y de la onda T), donde el 72% de los pacientes fueron diagnosticados como infarto. (12) En el TIMI IIIB, el incremento progresivo de la TnI de 1 ng/ml se asocia con un riesgo mayor de muerte independientemente del ST y la edad. (29) En el estudio PURSUIT, la elevación de los niveles de CK-MB se relaciona fuertemente con la mortalidad en el SCA sin supradesnivel del ST y el aumento del riesgo comenzó con valores apenas por encima de lo normal. (16) Sin embargo, existen pocos datos comparativos entre angina inestable, daño miocárdico e infarto con onda Q. Semejante a los resultados hallados en este estudio, el Scandinavian Multicenter Trial mostro, en 298 pacientes con sospecha de infarto, tasas de IAM o muerte a los 6 meses del 14,8% para IAM, 13,6% (similar al infarto) para DMM, 3,6% para AI y 0% para el dolor no coronario. (30)

### Características clínicas del daño miocárdico y eventos

Existen características comunes entre el daño miocárdico mínimo y la angina inestable e infarto, así como aspectos particulares de esta entidad. La edad y el perfil de riesgo del grupo DMM son similares a la AI, con una población más anosa y mayores antecedentes de cardiopatía isquémica que el grupo de infarto. Los pacientes con DMM tuvieron predominancia de infradesnivel del ST, con una tasa más alta de recurrencia isquémica y procedimientos de revascularización precoz y tardía con una incidencia intermedia de falla de bomba. La tasa de eventos duros como infarto o muerte es semejante entre DMM e IAM, pero distinta de la AI. Estos valores son un poco superiores a los comunicados, probablemente debido a la inclusión de eventos posteriores a procedimientos de revascularización. (6, 31) La evolución a infarto/reinfarto es baja en la angina inestable (1%) pero elevada en el IAM (7%), que refleja la inclusión de infartos sin onda Q en este grupo. La mortalidad del 1% para angina inestable también es baja, en razón de haber excluido a aquellos pacientes con elevación de TnT y de haber incluido un número mayor de mujeres, lo cual produjo un sesgo en el valor del dolor precordial en ese grupo para diagnosticar el síndrome isquémico.

### Estratificación de riesgo

Debido a las diferencias en el perfil clínico basal de esas entidades, es importante su utilidad como marcador de riesgo independiente. La categorización en AI, DMM e IAM fue altamente predictiva de eventos tanto en internación como en el seguimiento (OR = 1,46 y 2,1). La recurrencia isquémica fue otro marcador importante de eventos en los diferentes períodos. Esto ya había surgido de numerosos estudios con pacientes portadores de angina inestable así como del espectro del síndrome coronario agudo. (15, 23, 32-35) En un subanálisis del estudio GUSTO II se comunicó el valor de la asociación de recurrencia isquémica, cambios ECG y compromiso hemodinámico. (32) El shock fue un predictor potente, considerando que se presentó casi exclusivamente en pacientes con infarto.

Una discusión aparte merecen un marcador de riesgo en el corto y largo plazo como la dislipidemia y el efecto protector en el largo plazo del supradesnivel del ST. Existe una vinculación fisiopatológica entre alteraciones lipídicas y proceso aterosclerótico, así como evidencia de que el tratamiento reduce el riesgo de muerte e infarto en el largo plazo; sin embargo, pocos estudios han evaluado su papel en la hospitalización. (36, 37) Se podría plantear la hipótesis de una relación entre niveles elevados de lipídidos y fenómenos inflamatorios como mecanismo

posible. (38) En este sentido, los agentes hipolipemiantes han mostrado una mejoría de la respuesta vasodilatadora del endotelio y reducción de la trombogenicidad sistémica. (39, 40) El efecto "protector" del ascenso del ST podría deberse a que la mortalidad en el largo plazo es menor en el infarto completo que en aquellos sin onda Q. (41)

La identificación de lesión miocárdica, independientemente de su magnitud representa un riesgo de eventos futuros. Uno de los mecanismos fisiopatológicos propuestos para esta aseveración es la relación entre accidente de placa, trombosis intracoronaria, embolización distal y necrosis mínimas. (42, 43) Algunos autores han evidenciado peor anatomía coronaria en estos pacientes. (44) También ha sido involucrada la presencia de microinfartos que preceden a un episodio más evidente de infarto agudo. (12) Sin embargo, la identificación de TnT positiva al ingreso (infartos pequeños) y riesgo en el largo plazo es más difícil de explicar. Esta reacción dependería de un perfil de riesgo más desfavorable, inestabilidad persistente de la placa o necrosis no tan pequeña (medias de  $0,58 \pm 0,92$  a las 6 horas). Finalmente, el aumento desproporcionado de TnT en relación con CPK y CK-MB podría expresar una susceptibilidad mayor del miocardio a la lesión (isquémica en este caso) y esto explicaría también la asociación de riesgo y TnT en otras poblaciones con un evento cardíaco como insuficiencia cardíaca, (45,46) accidente cerebrovascular (47) o tromboembolia pulmonar. (48)

### Implicaciones clínicas

La elevación de TnT no debe verse solo como un marcador pronóstico en la angina inestable, sino como una nueva herramienta para diagnosticar lesión miocárdica y probablemente deba considerarse indicador de infarto con las mismas implicaciones pronósticas. Esto lleva a la necesidad del diagnóstico rutinario, utilizando en primer lugar un marcador altamente sensible como una prueba rápida, pero en casos negativos debería efectuarse una prueba cuantitativa con mayor especificidad. (15) Este concepto requiere indefectiblemente la revisión de los criterios actuales para el diagnóstico de infarto.

### Limitaciones

La limitación más importante de este estudio es su carácter retrospectivo. Sin embargo, la inclusión de pacientes consecutivos, sin criterios restrictivos, con la aplicación de un método que no influyó en la toma de decisiones, representa el mundo real de la práctica diaria.

### CONCLUSIONES

El diagnóstico de dano miocárdico mínimo con

troponina T en las primeras 12 horas de ingreso de pacientes con síndrome coronario agudo identificó una población de alto riesgo de infarto o muerte en el corto y el largo plazo. La categorización en AI, DMM e IAM, la recurrencia isquémica, el shock y la dislipidemia fueron los predictores más importantes de esa evolución. La incidencia de eventos es similar entre DMM e IAM pero claramente diferente a la AI. Por ello la identificación de rutina de lesión miocárdica con troponina T, en esta población, debería recomendarse.

### SUMMARY

#### RELEVANCE OF ROUTINE IDENTIFICATION OF MINIMAL MYOCARDIAL DAMAGE BY MEANS OF CARDIAC T TROPONIN IN ACUTE CORONARY SYNDROME

##### Objective

To evaluate the importance of minimal myocardial damage (MMD) (Troponin  $\pm 0.1$  ng/ml without infarction criteria) compared with unstable angina (UA) and acute myocardial infarction (AMI) in patients with acute coronary syndrome (ACS) in relation to infarction/reinfarction/death during hospitalization and long-term follow-up.

##### Method

Between January 1994 and May 1998 920 patients with ACS were included. Final diagnosis (DXFIN) was UA = 384 (41.7%), MMD = 209 (22.7%) and AMI = 327 (35.5%).

##### Results

Mean ages in UA, MMD and AMI patients were 61.5, 62.9 and 60 years old ( $p = 0.08$ ), respectively. Males ( $p = 0.001$ ) and smokers ( $p = 0.0001$ ) were more prevalent in AMI group. Hypertension ( $p = 0.002$ ), dyslipidemia ( $p = 0.0001$ ), previous infarct ( $p = 0.0001$ ) and revascularization ( $p = 0.0003$ ) were found more frequently in UA and MMD patients. ECG at admission showed a high prevalence of T-wave abnormalities in UA ( $p < 0.001$ ), ST segment depression in MMD ( $p < 0.001$ ) and ST segment elevation in AMI ( $p < 0.001$ ). Combined end-point in UA, MMD and AMI were 5.2%, 14.4% and 13.1% respectively, during hospitalization ( $p = 0.0001$ ) and 11.2%, 24.9% and 21.4% ( $p < 0.001$ ) at follow-up, respectively. Differences were found when UA was compared to MMD or AMI, but not between MMD and MI ( $p < 0.001$ ) patients. Thirty-six months free infarction survival were: 92.1%, 78.5% and 7.8% for UA, MMD and AMI patients, respectively ( $p < 0.0001$ ). In multiple regression analysis DXFIN ( $p = 0.007$ ), dyslipidemia ( $p = 0.03$ ), shock ( $p = 0.0001$ ) and recurrent ischemia ( $p = 0.0001$ ) were related



**with in-hospital evolution. Long-term markers were DXFIN ( $p = 0.0001$ ), shock ( $p = 0.0001$ ), dyslipidemia ( $p = 0.002$ ), ST segment elevation ( $p = 0.014$ ) and recurrent ischemia ( $p = 0.0001$ ).**

### Conclusion

**Diagnosis of minimal myocardial damage identifies a high-risk population during short and long term follow-up. The classification in UA, MMD or AMI, recurrent ischemia, shock and dyslipidemia had the highest predictive value. Prognosis was similar for MMD and AMI group, but it showed to be different for UA. T troponin measurement should be used routinely in acute coronary syndrome.**

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

### BIBLIOGRAFIA

- Gutstein D, Fuster V. Pathophysiology and clinical significance of atherosclerotic plaque rupture. *Card Research* 1998; 41: 323-333.
- Fuster V, Badimon L, Badimon J. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndrome (1). *N Engl J Med* 1992; 326: 242-250.
- 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.
- Braunwald E. Unstable angina: An etiologic approach to management. *Circulation* 1998; 98: 2219-2222.
- Braunwald E, Antman EM, Beasley JW y col. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: Executive summary and recommendations. *Circulation* 2000; 102: 1193-1209.
- Th6roux P, Fuster V. Acute coronary syndromes. Unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1195-1206.
- Fisch C. The clinical electrocardiogram: Sensitivity and specificity. En: Fisch C (ed). *ACC Current Journal Review*. New York, NY, Elsevier Science, Inc; 1977; pp 71-75.
- Lee TH, Rouan GW, Weisberg MC y col. Sensitivity of routine clinical criteria for diagnosing myocardial infarction within 24 hours of hospitalization. *Ann Intern Med* 1987; 106: 181-186.
- Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization Task Force. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemia heart disease. *Circulation* 1979; 59: 707-709.
- Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W y col. The prognosis value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992; 327: 146-150.
- 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.
- 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.
- Lindahl B, Venge P, for the FRISC Study Grup. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1996; 93: 1651-1657.
- Perna E, Macin SM, Kreisler y col. Utilidad pron6stica de la troponina T en la angina inestable. *Rev Argent Cardiol* 1995; Suppl I: 136 (abstract).
- Macin SM, Perna E. Utilidad clfnica de la prueba rfpida y la determinaci6n de troponina T para la estratificaci6n del riesgo en la angina inestable. *Rev Argent Cardiol* 2000; 68: 27-36.
- Alexander JH, Sparapani A, Mahaffey KW y col, for the PURSUIT Investigators. Association between minor elevation of creatine-kinase-MB and mortality in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation. *JAMA* 2000; 283: 347-353.
- Bertrand ME, Simoons ML, Fox AA y col. Management of acute coronary syndrome: Acute coronary syndrome without persistent ST segment elevation. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 21: 1406-1442.
- Hamm CW, Braunwald E. A classification of unstable angina revisited. *Circulation* 2000; 102: 118-122.
- Braunwald E, Califf RM, Cannon P y col. Redefining medical treatment in the management of unstable angina. *Am J Med* 2000; 108: 41-53.
- Braunwald E, Jones RH. Diagnosing and managing unstable angina. *Circulation* 1994; 90: 613-622.
- 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.
- 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.
- Perna ER, Macfn SM, Farfas EF y col. Indicadores pron6sticos en la angina inestable. Papel de la troponina T cuantitativa. *Rev Argent Cardiol* 1998; 66: 171-178.
- 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.
- Olaidoye G, Wu AH, Feng YJ y col. Prognostic role of troponin T versus troponin I in unstable angina pectoris for cardiac events with meta-analysis comparing published studies. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1405-1410.
- Ghardt W, Katus H, Ravkilde J y col. S-troponin T in suspected ischemic myocardial injury compared with mass and catalytic concentration of S-creatine kinase isoenzyme MB. *Clin Chem* 1991; 37: 1405-1411.
- Masseri A, Rebuzzi AG, Cianflone D y col. Need for a composite risk stratification of patients with unstable coronary syndromes tailored to clinical practice. *Circulation* 1997; 96: 4141-4142.
- Rodak DJ, Gersh BJ. Parallel testing: Is it "T time"? *Eur Heart J* 1997; 18: 716-718.
- 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.
- Ravkilde J. Diagnostic performance and prognostic value of serum troponin T in suspected acute myocardial infarction. *Scand J Clin Lab Invest* 1993; 53: 677-685.
- Tajer C, Grancelli H, Barrero C y col. Enalapril en la angina inestable. Estudio multicentrico\_ENAI. *Rev Argent Cardiol* 1995; 63 (Suppl 1): 2.
- Armstrong PW, Fu Y, Chang WC y col. Acute coronary syndrome in the GUSTO IIb Trial. Prognostic insights and impact of recurrent ischemia. *Circulation* 1998; 98: 1850-1868.
- Betriu A, Heras M, Cohen M y col. Unstable angina: Outcome according to clinical presentation. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1659-1663.
- Bazzino O, Dfaz 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.

35. Paviotti C, Gagliardi JA, Hirschson Prado A y col. Las variables clínicas predicen infarto y muerte en la angina inestable. *Rev Argent Cardiol* 1997; 65: 63-71.
36. Levis SJ, Moye LA, Sacks FM, for the CARE Investigators. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trials. *Ann Intern Med* 1998; 129: 681-689.
37. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
38. Ridker PM, Rifai N, Pfeiffer MA y col, for the CARE Investigators. Long term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999; 100: 230-235.
39. Kerney D. The antithrombotic effects of statins. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1305-1307.
40. Dupuis J. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndrome. The RECIFE (Reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) Trial. *Circulation* 1999; 99: 3227-3233.
41. Tajer C, Gant López J, Doval H y col. Infarto Q "incompleto" postrombolisis. Un nuevo índice electrocardiográfico. Su relación con reinfarto. *Rev Argent Cardiol* 2000; 68:181-192.
42. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: Dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden mortality: Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation* 1985; 71: 699-708.
43. Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B y col. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. *N Engl J Med* 1999; 340: 1626-1629.
44. Stubbs P. Angiographic findings in troponin T positive and troponin T negative patients. *Eur Heart J* 1994; 15 (Suppl).
45. Missov E, Mair J. A novel biochemical approach to congestive heart failure: Cardiac troponin T. *Am Heart J* 1999; 138: 95-99.
46. Perna ER, Macin SM, Alvarenga PM y col. High levels of T troponin in heart failure are associated with ventricular remodeling and unfavorable in-hospital course. *Eur J Heart Failure* 2000; 111 (Suppl 2): 109 (abstract).
47. James P, Ellis CJ, Whitlock RML y col. Relation between troponin T concentration and mortality in patients presenting with an acute stroke: Observational study. *Br Med J* 2000; 320: 1502-1504.
48. Giannitsis E, Muller-Bardoff M, Kurowski V y col. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000; 102: 211-217.