

# La troponina T es un marcador temprano de reperfusión en el infarto agudo de miocardio

STELLA M. MACIN, EDUARDO R. PERNA, EDUARDO F. FARIAS, JORGE R. BADARACCO, MONICA BRIZUELA, FERNANDA MEDINA, ELOISA JANTUS, CARLOS TAJER, HERNAN DOVAL, JOSE TESSLER

## RESUMEN

### Objetivo

Analizar el comportamiento evolutivo de la troponina T cardíaca (TnTc) durante las primeras 24 horas del infarto agudo de miocardio (IAM), así como su relación con el tiempo desde el comienzo de los síntomas al ingreso (demora), el nivel inicial de CPK y los parámetros de reperfusión.

### Material y método

Se incluyeron 60 pacientes con IAM, admitidos en la UCIC con menos de 6 horas de evolución. Se utilizó la estrategia de reperfusión (ER) en 49 pacientes: SK o tPA en 33 y angioplastia primaria en 16. Se realizó dosaje de TnTc, CPK y CK-MB basal a las 2, 6, 12 y 24 horas. Se consideró anormal una TnTc  $\geq 0,1$  ng/ml. Se definió reperfusión positiva (REP+) una disminución de la sumatoria del ST del ingreso  $\geq 50\%$  a las 2 horas.

### Resultados

El nivel medio de TnTc basal fue de  $2,27 \pm 5,8$  ng/ml, de  $16 \pm 23,4$  ng/ml a las 2 horas, de  $18 \pm 26$  ng/ml a las 6 horas, de  $16,8 \pm 26$  ng/ml a las 12 horas y de  $13,2 \pm 17,4$  ng/ml a las 24 horas. A la admisión, 31 pacientes con CPK normal tenían TnTc  $\geq 0,1$  ng/ml y 4 de 2 pacientes con CPK elevada tenían TnTc  $< 0,1$  ng/ml ( $p = 0,01$ ). El nivel inicial de la TnTc no se relacionó con el tiempo de inicio/ingreso. El criterio de reperfusión fue positivo (REP+) en 39 pacientes y negativo (REP-) en 10. El nivel de TnTc en ng/ml fue diferente y estadísticamente significativo en el REP (+) en comparación con el REP (-) a las 2, 6 y 12 horas ( $17,9, 25,6$  y  $20,8$  versus  $12,4, 12,8$  y  $16,3$ , respectivamente;  $p = 0,02, 0,006$  y  $0,02$ ).

### Conclusiones

1) En los pacientes con IAM de menos de 5 horas de evolución, la TnTc fue un marcador de daño miocárdico más precoz que la CPK o la CK-MB. 2) No hubo relación entre el nivel basal de troponina y la demora al ingreso. 3) La evolución durante las primeras 24 horas se relacionó fuertemente con el criterio clínico de reperfusión positivo y debería evaluarse como marcador no invasivo de utilidad clínica. REV ARGENT CARDIOL 2001; 69: 501-509.

*Palabras clave* Infarto de miocardio - Reperfusión - Troponina T

## INTRODUCCION

La terapia trombolítica y la angioplastia primaria tempranas en los pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) se han asociado fuertemente con resultados favorables en el corto y el largo plazos. (1-3) El objetivo de la terapia de reperfusión es el de

lograr la permeabilidad de la arteria lo más rápido posible. (4) Si bien la cinecoronariografía se considera el patrón de oro (*gold standard*) para detectarla, tiene varias limitaciones, como su costo elevado, no siempre está disponible, (5) la presencia de fluctuaciones en la permeabilidad angiográfica temprana

luego de la trombólisis y la dificultad para identificar el papel protector de la circulación colateral así como el estado de perfusión titular. (6-9)

Los indicadores no invasivos clínicos y electrocardiográficos son de utilidad, (10-13) pero a veces no lo suficientemente específicos y sensibles para tomar decisiones, (7) por lo que surgen entonces como alternativa diferentes proteínas séricas como la CK-MB, la mioglobina y las troponinas cardíacas. (14-17)

Usando el fenómeno de "lavado" de estos marcadores bioquímicos, numerosos investigadores comunicaron su utilidad para detectar reperusión coronaria en los pacientes con infarto agudo. (18) Con este propósito se han utilizado la LDH, la CPK, la CK-MB y las mioglobinas. (19) Las troponinas cardíacas son altamente específicas de daño miocárdico y su utilidad como indicadores de reperusión se ha investigado escasamente. (20-22)

Si bien es cierto que los criterios diagnósticos actuales de infarto consideran imprescindible su dosaje, (23) su uso es limitado (24) y existen pocos datos en nuestro país acerca de su valor como criterio de reperusión agregado a los hallazgos electrocardiográficos. Este estudio se realizó para observar el comportamiento evolutivo de la troponina T y su relación con parámetros de reperusión.

## MATERIAL Y METODO

### Población

Este estudio es de diseño prospectivo, en el que se enrolaron 60 pacientes consecutivos, admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios (UCIC) del Instituto de Cardiología de Corrientes con diagnóstico de infarto agudo de miocardio, desde el 1° de marzo de 1996 hasta el 1° de mayo de 1997, dentro de 6 horas del inicio de los síntomas.

*Criterios de inclusión:* sospecha de infarto agudo, que se presentara con dolor típico, prolongado, de 30 minutos o más, cambios electrocardiográficos consistentes en supradesnivel del ST de 0,1 mV en dos derivaciones contiguas, infradesnivel del ST mayor o igual a 0,1 mV, elevación de la CPK total mayor o igual a 2 veces el valor normal.

*Los criterios de exclusión* fueron: ausencia de confirmación enzimática de infarto (CPK menor de 2 veces el valor de referencia o MB menor del 10% del valor basal), presencia de bloqueo completo de rama izquierda, ritmo de marcapasos, sospecha de miocarditis, tromboembolia de pulmón, disección de la aorta, miocardiopatía dilatada, enfermedad valvular o pericárdica, antecedente de traumatismo reciente (menos de 15 días), cirugía previa (últimos 15 días), enfermedad neoplásica y aquellos que tuvieran insuficiencia renal crónica o creatinina mayor de 2,0 mg/dl.

### Protocolo de estudio

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Investigación y Docencia de nuestra institución, los pacientes fueron informados y no se requirió firma de consentimiento.

Todos los pacientes fueron internados en la UCIC, se les efectuó historia clínica completa, examen físico y ECG de 12 derivaciones al ingreso, a las 2 horas del inicio de alguna terapia de reperusión, cada 12 horas durante su estadía en la UCIC, luego de cada episodio anginoso, reinfarto y previo al alta. La sumatoria del segmento ST se determinó en el ECG basal y a las 2 horas del inicio de la terapia de reperusión.

Se efectuó dosaje de TnTc, CPK y CK-MB basal, a las 2 horas del tratamiento trombolítico o angioplastia primaria o a las 2 horas de la admisión en aquellos sin terapia de reperusión y a las 6, 12 y 24 horas. Los médicos tratantes no tuvieron conocimiento de los niveles de troponina, así como el personal de laboratorio fue ajeno a la evolución de los pacientes, por lo cual ésta no influyó en la toma de decisiones clínicas.

### Definiciones

*Criterio de reperusión positivo:* en los pacientes sometidos a terapia trombolítica o angioplastia primaria (ATCP) se obtuvo la sumatoria del ST ( $\Sigma$  ST) en las derivaciones del electrocardiograma estándar con supradesnivel  $\geq 0,1$  mV (excluido aVR). Se consideró criterio positivo (REP+) una reducción  $\geq 50\%$  de la  $\Sigma$  ST a las 2 horas.

*Demora:* se definió como el intervalo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso en el hospital.

### Puntos finales

El punto final fue el comportamiento evolutivo de la TnTc durante las primeras 24 horas, así como la relación con el criterio positivo de reperusión electrocardiográfico, nivel inicial de CPK y tiempo de inicio/ingreso.

### Técnica analítica de troponina T

Para la determinación cuantitativa de la TnTc, la muestra consistió en 10 ml de sangre, la cual 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 cardiospecíficos anti-TnT es inmovilizada en los tubos de polivinilcloruro como fase sólida. Estándares de TnTc y muestras de suero son incubadas con el antisuero monoclonal anti-TnT con un 99% de especificidad por la TnTc;

el segundo anticuerpo, que se encuentra marcado con peroxidasa (POP), se une al complejo primario. Luego se remueve la solución restante quedando inmovilizados los complejos antígeno-anticuerpos. La cantidad adherida es directamente proporcional a la cantidad de TnTc presente en el suero, lo que se cuantifica espectrofotométricamente a 405 nm con un sustrato de peroxidasa. Para la determinación se utilizó un 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 consideró anormal un valor de TnT  $\geq$  0,1 ng/ml.

La actividad de la CPK en el suero se determinó por el método optimizado por la DGKC, a 25°C (Boehringer-Mannheim). Valor de referencia normal: 80 UI/L. La CK-MB se midió por el método de inmunoinhibición, a 25°C (CK-MB-DS, Merck), con un valor de referencia normal de hasta 10 UI/L.

### 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 la prueba de Mantel-Haenszel y la exacta de Fisher. Las variables cuantitativas se informan como media  $\pm$  DE y se analizaron con ANOVA para variables distribuidas normalmente. Para establecer el mejor punto de corte de la troponina T en relación con la caída del ST, se determinó el área bajo la curva ROC correspondiente a los valores de 2 y 6 horas, para lo cual se emplearon los programas Epidat y ROC Analyzer. Se consideraron significativas las diferencias con una probabilidad de error menor del 5%. Para el análisis se utilizaron los programas Epi Info y SAS.

### RESULTADOS

La población estuvo constituida por 60 pacientes, con una edad promedio de  $59,4 \pm 9$  años, el 83,3% eran de sexo masculino. En la Tabla 1 se detallan las características demográficas y clínicas basales. De los

Tabla 1  
Características demográficas de la población

Variable	Nº	%
Pacientes	60	100,0
Edad (media $\pm$ DE)	$59,4 \pm 9,39$	
Sexo masculino	48	82,0
Antecedentes familiares	5	10,4
Hipertensión	34	56,7
Diabetes	12	20,0
Tabaquismo	24	40,2
Angina crónica estable	11	18,3
Dolor al ingreso	56	93,3
Infarto previo	7	11,7
Revascularización previa	4	6,7

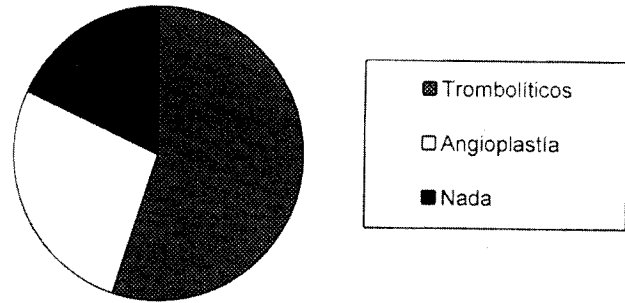


Gráfico 1. Estrategia y tipo de reperfusión.

factores de riesgo presentes, prevalecieron la hipertensión arterial y la diabetes y la gran mayoría de los pacientes tenían dolor al ingreso.

La presencia de angina previa, el número de episodios anginosos, los hallazgos electrocardiográficos a la admisión así como la localización del infarto se señalan en la Tabla 2. Casi dos tercios de los pacientes presentaban angina inestable previa. El 40% correspondían a infartos anteriores. Los parámetros de laboratorio se detallan en la Tabla 3.

Cuarenta y nueve pacientes (82%) recibieron alguna estrategia de reperfusión. En cuanto al tipo de estrategia utilizada: 33 recibieron estreptoquinasa o t-PA y 16 angioplastia (Gráfico 1). El resto de la población estuvo conformado por 9 pacientes con infarto sin onda Q y 2 con contraindicaciones para recibir terapia trombolítica.

### Comportamiento evolutivo de la troponina

La media de troponina de la población fue de  $2,27 \pm 5,8$  ng/ml a la admisión, de  $16 \pm 23,4$  a las 2 horas, de  $18 \pm 26$  ng/ml a las 6 horas, de  $16,8 \pm 26$  a las 12 horas y de  $13,2 \pm 17,4$  ng/ml a las 24 horas. En los individuos sometidos a trombólisis o ATCP, el valor medio de TnTc basal fue de  $2,4 \pm 6,2$  ng/ml y aumentó a  $17,9 \pm 15,9$  ng/ml a las 2 horas, a  $25,6 \pm 28$  ng/ml a las 6 horas, a  $20,8 \pm 21$  ng/ml a las 12 horas y  $15,2 \pm 18$  ng/ml a las 24 horas. En el grupo que no recibió esa estrategia, los niveles fueron de  $1,4 \pm 2,3$  ng/ml basalmente, de  $12 \pm 20$  ng/ml a las 2 horas, de  $8,5 \pm 17,5$  ng/ml a las 6 horas, de  $6,4 \pm 8,7$  ng/ml a las 12 horas y de  $3,2 \pm 2,5$  ng/ml a las 24 horas.

Tabla 2  
Angina previa, hallazgos electrocardiográficos y localización del infarto

Variable	Nº	%
Angina inestable previa	32	57,0
Dolor en las últimas 24 horas	12	21,4
Elevación ST ingreso	51	82,0
Descenso del ST ingreso	9	15,0
Localización anterior	24	40,0

**Tabla 3**  
Hallazgos de laboratorio

Variable	Basal	2 horas	6 horas	12 horas	24 horas
CPK (UI/L)	102 ± 146	345 ± 1.000	852 ± 751	722 ± 596	452 ± 385
CPK-MB (UI/L)	12,4 ± 29	59,12 ± 61	53,06 ± 42	59,72 ± 48	30,94 ± 28
TnTc (ng/ml)	2,27 ± 5,8	16 ± 23,4	18 ± 26	16,8 ± 26	13,2 ± 17,4

Estos valores fueron significativamente diferentes a las 6, 12 y 24 horas (Gráfico 2).

#### Relación entre troponina T y CPK al ingreso

Para analizar la relación entre troponina T y CPK al ingreso se tomó como criterio anormal un valor de TnTc  $\geq 0,1$  ng/ml (similar a la prueba cualitativa en tiras ultrasensibles). Así, de los 31 pacientes con CPK normal al ingreso, 15 tenían niveles elevados de TnTc; por el contrario, sólo 4 de 22 con CPK elevada tuvieron TnTc  $< 0,1$  ng/ml ( $p < 0,001$ ) (Tabla 4).

#### Troponina T y criterio de reperfusión positivo o negativo

Treinta y nueve de los 49 pacientes que recibieron estrategia de reperfusión tuvieron descenso de  $\Sigma$  ST a las 2 horas. La concentración sérica de TnTc en enfermos con REP(+) y REP(-) fue de 17,9 versus 12,4 ng/ml a las 2 horas ( $p = 0,02$ ), 25,6 versus 12,8 ng/ml a las 6 horas ( $p = 0,006$ ) y 20,8 versus 16,3 ng/ml a las 12 horas ( $p = 0,02$ ) (Gráfico 3).

#### Relación entre el valor inicial de troponina y demora

De acuerdo con el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la admisión, los pacientes fueron separados en tres grupos: I) 0-1 hora ( $n = 19$ ), II) 2-3 horas ( $n = 23$ ) y III) 4-6 horas ( $n = 9$ ). La concentración media de TnTc fue de  $0,80 \pm 2,21$  ng/ml en el grupo I,  $0,45 \pm 0,77$  ng/ml en el grupo II y de  $2,36 \pm 3,6$  ng/ml en el grupo III ( $p = ns$ ) (Gráfico 4).

#### Utilidad de la troponina para el diagnóstico de reperfusión

El área bajo la curva ROC de las determinaciones de TnTc a las 2 y 6 horas de la admisión para prede-

**Tabla 4**  
Relación de TnTc, CK y CK-MB al ingreso

Variable	CP < 80 UI		CPK > 80 UI		Total
	MB < 10	MB $\geq 10$	MB < 10	MB $\geq 10$	
TnTc < 0,1 ng/ml	15	1	3	1	20
TnTc > 0,1 ng/ml	11	4	4	14	33

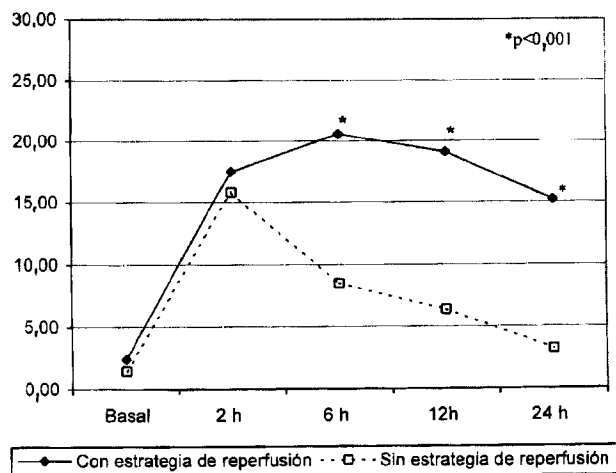


Gráfico 2. Comportamiento evolutivo de la TnTc en pacientes con estrategia de reperfusión y sin ella.

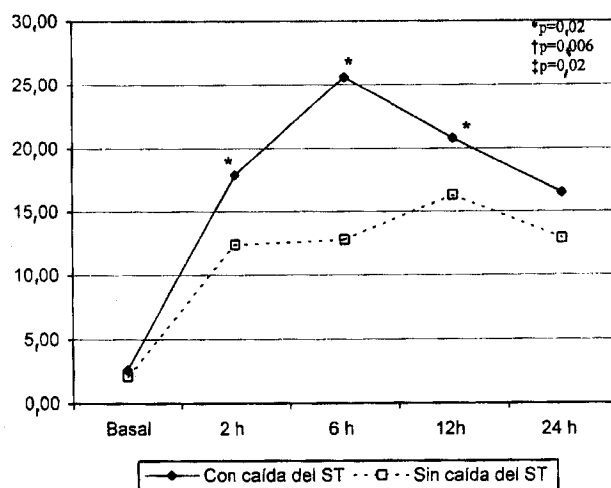


Gráfico 3. Relación de TnTc con criterio de reperfusión.

cir reperfusión presente o ausente fue de 0,67 y 0,80 (Gráfico 5). Los puntos de corte de 6,48 ng/ml a 2 horas y 9 ng/ml a 6 horas tuvieron una sensibilidad del 60% y del 85% para REP(+) con una especificidad del 74% y el 84%, respectivamente.

#### DISCUSION

Este estudio demuestra que la troponina es un marcador útil de reperfusión en el infarto agudo de

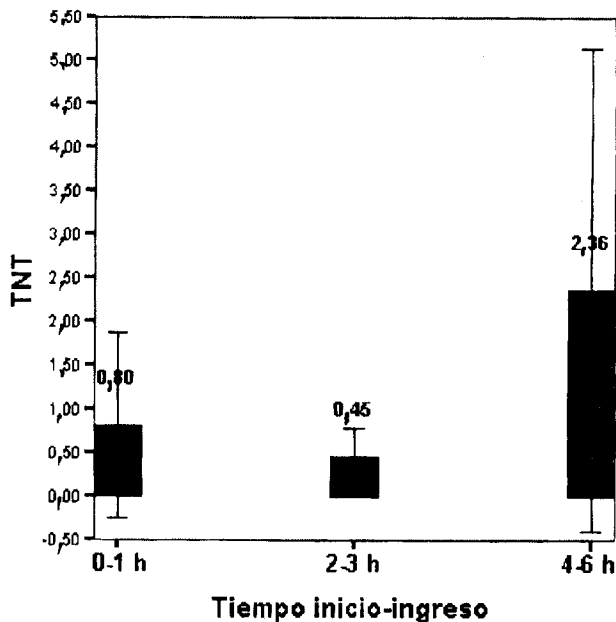


Gráfico 4. Niveles de TnTc y demora.

menos de 6 horas de evolución, es más sensible en la detección precoz de lesión miocárdica que la CPK y los niveles iniciales no se relacionaron con el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas.

El criterio electrocardiográfico permite identificar el 50% de pacientes con alta probabilidad (94%) de permeabilidad angiográfica y con muy bajo riesgo de mortalidad (1%) luego de trombólisis, (25) y en forma similar, en aquellos sometidos a angioplastia, la resolución completa del ST refleja, en el 76% de los casos, la restauración de la perfusión miocárdica tisular. (26, 27)

El monitoreo de marcadores de daño miocárdico es otro elemento útil como método no invasivo para predecir reperfusión exitosa. (28, 29) El incremento al doble de la CK-MB es una herramienta de fácil realización y ampliamente utilizada con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 82%. (19) La mioglobina es el marcador más precoz, con alta sensibilidad y especificidad, pero sus limitaciones radican en la falta de aplicación sistemática y en el *clearance* acelerado, por lo cual su tiempo de detección es muy corto. (10, 15, 29) La troponina es una proteína contráctil del músculo estriado, las subunidades T e I son cardioespecíficas y se pueden dosar a través de anticuerpos monoclonales. (18) Normalmente no se detecta en el suero; por ello, elevaciones mínimas pueden emplearse como marcadores de lesión celular. (30) El 10% de TnTc se encuentra a nivel citosólico y el 90% restante forma parte de las proteínas miofibrilares. (18) Ensayos previos en pacientes con infarto tratados con trombolíticos o angioplastia han demostrado que valores elevados de

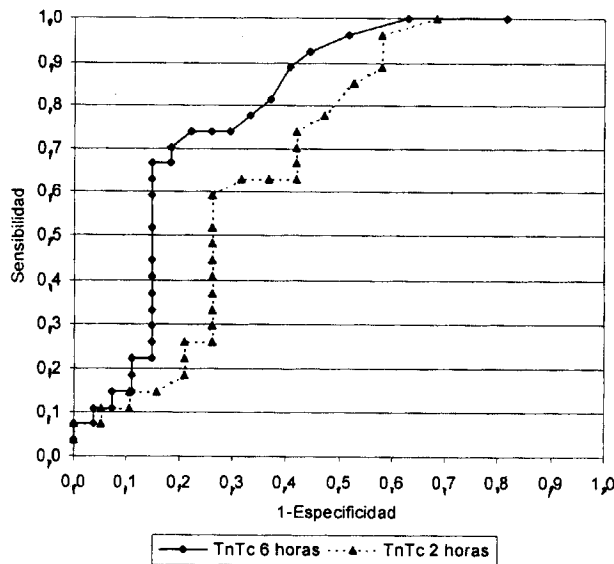


Gráfico 5. Curva ROC de TnTc de 2 y 6 horas con criterio de REP (+).

TnTc a la admisión se correlacionan con una incidencia mayor de complicaciones a los 30 días, (31-33) lo cual probablemente se deba a mayor extensión de la isquemia y daño microvascular, independiente de la duración de los síntomas. (7)

La combinación con otros marcadores no invasivos de permeabilidad de la arteria relacionada con el infarto, como el descenso de la sumatoria del segmento ST, podría mejorar la especificidad para detectar permeabilidad de la arteria relacionada con el infarto. (34)

### Evolución de la troponina T

Comunicaciones previas señalan que la TnTc luego del infarto muestra un incremento gradual, iniciando su elevación a las 3-4 horas del ingreso; en la mayoría es positiva a las 6 horas (29) y alcanza su pico a los 2-5 días después en pacientes no reperfundidos, para regresar a la normalidad luego de 10-15 días. (35, 36) Por el contrario, en enfermos reperfundidos alcanza su pico dentro de las primeras 24 horas, debido al fenómeno de "lavado enzimático". (35, 36)

Elevaciones importantes y tempranas luego del inicio del IAM se traducen en una muy alta sensibilidad de la prueba cualitativa para el diagnóstico de infarto. (17, 18, 20) En los pacientes sometidos a reperfusión, las concentraciones séricas pueden exceder 400 veces los valores basales, mientras que la CPK y la LDH por lo general aumentan 60 y 10 veces, respectivamente. (36) Stewart y colaboradores (37) informaron que la magnitud del incremento a los 60 minutos, en los pacientes con reperfusión positiva, fue claramente superior que en aquellos

sin reperfusión, fenómeno éste que se observó con TnTc (3 *versus* 1,  $p < 0,005$ ), CK-MB (5,6 *versus* 2,  $p = 0,002$ ) y mioglobina (7,8 *versus* 1,8,  $p = 0,0003$ ), tal como lo muestra el presente trabajo. La explicación estaría dada, en los pacientes reperfundidos, por la liberación inicial de TnTc del *pool* citosólico, por el fenómeno de "lavado"; en cambio, en los no reperfundidos, la mayor duración de la isquemia provocaría una elevación menor debido a la liberación fundamentalmente del compartimiento miofibrilar. (18) No queda claro si la magnitud de la liberación de TnTc se debe solamente a lavado enzimático o a mayor extensión de la necrosis. En este sentido, se necesita que se lleven a cabo más ensayos para investigar la magnitud de la liberación de este marcador con parámetros clínicos y ecocardiográficos.

### Troponina cardíaca y CK al ingreso

Estudios previos en pacientes ingresados en la unidad de dolor han demostrado que la sensibilidad diagnóstica de la CK-MB masa y las troponinas en el diagnóstico temprano (menos de 6 horas de evolución) fue similar, del 82% y el 84%, respectivamente, y tardíamente (18 horas), la sensibilidad fue del 96% y la especificidad del 93% de la TnTc. (33)

Existen pocos trabajos que comparen la sensibilidad y la especificidad de todos los marcadores bioquímicos. Tanasijevic y colaboradores mostraron que la mioglobina es el marcador temprano más sensible para detectar infarto agudo, mientras que la troponina y la CK-MB fueron marcadores tardíos. (9, 10) Brogan y colaboradores observaron en 171 pacientes que la troponina I y la CK-MB tenían similar sensibilidad y especificidad. (38)

El presente trabajo detectó 15 pacientes con troponina positiva a la admisión de los 31 con CK normal, de lo que se desprende mayor sensibilidad de la troponina para detectar necrosis pequeñas; por ello, tal como revela la guía actual de infarto, el dosaje de TnTc se prefiere a los dosajes de CK-MB, e incluso el de la CPK no debería efectuarse. (23)

Finalmente, el aumento desproporcionado de TnTc en relación con la CPK y la CK-MB podría expresar una susceptibilidad mayor del miocardio a la lesión isquémica y explicaría también la asociación de riesgo en otras poblaciones con daño miocárdico, como insuficiencia cardíaca, miocarditis, accidente cerebrovascular, tromboembolia pulmonar o pericarditis. (39-42)

### Relación con los criterios de reperfusión

A pesar de lo mucho que se ha escrito acerca de la seguridad de la resolución temprana del ST y el pico temprano de la CK para detectar reperfusión luego de la terapia trombolítica, (7, 33) es poco lo que se conoce acerca de la relación entre el criterio clínico y la TnTc.

Shell y colaboradores (43) comunicaron que el tiempo pico promedio de CK-MB en los pacientes del grupo control fue de  $18,3 \pm 5,5$  horas, en comparación con  $9,9 \pm 1,1$  hora en el grupo reperfundido. Ensayos posteriores mostraron un incremento de CK o CK-MB en las primeras horas en pacientes inmediatamente reperfundidos, con flujo TIMI III. (35) Sin embargo, la mioglobina, la CPK y la CK-MB no tienen especificidad miocárdica y su utilidad es limitada en pacientes con shock o daño musculoesquelético. (44) En un estudio piloto, Tanasijevic y colaboradores informaron una sensibilidad del 100% para detectar flujo TIMI II-III a los 60 minutos de TnTc, CK-MB masa y mioglobina, con un valor de 2,5 ng/ml, 3 ng/ml y 5,7 ng/ml, respectivamente, con una área bajo la curva ROC de 0,96, 0,87 y 0,93, respectivamente. (14)

Apple y colaboradores, en un estudio de troponina, mioglobina y CK-MB, encontraron en 25 pacientes que las mediciones seriadas tempranas de TnTc fueron predictores tempranos de reperfusión a los 90 minutos después de la terapia trombolítica en comparación con la CK-MB y la mioglobina. (45)

El presente trabajo indica que la predicción no invasiva de permeabilidad de la arteria después de la terapia trombolítica en pacientes con IAM es posible por la evaluación de las curvas de actividad de marcadores séricos; en este caso el área bajo la curva ROC del valor de TnTc y su relación con el descenso de la sumatoria del ST fue de 0,67 y 0,80 para las muestras de 2 y 6 horas de la admisión ( $p = ns$ ), con un punto de corte de 6,48 y 9 ng/ml de TnTc a las 2 y 6 horas, con una sensibilidad del 60% y del 85% y con una especificidad del 74% y el 84%, respectivamente, para predecir reperfusión, similar a lo que mostraron previamente Laperche, Katus y colaboradores, (28) y que el comportamiento evolutivo de la troponina con valores elevados a las 2 y 6 horas acompaña a la resolución del ST y permitiría reconocer tempranamente pacientes reperfundidos.

Abe y colaboradores estudiaron la capacidad de la TnTc para predecir reperfusión en 38 pacientes sometidos a reperfusión con angioplastia o trombólisis y hallaron que un cambio en el valor de la TnTc de 0,5 ng/ml entre el basal y 60 minutos después de la reperfusión tenía una sensibilidad y una especificidad del 100% luego de la angioplastia y del 83% y el 100% luego de trombólisis, respectivamente. (35)

### Relación con la demora

En este estudio no hubo relación entre los niveles de TnTc a la admisión y la demora del inicio de los síntomas hasta la consulta, como tampoco con la presencia de angina previa ni con el número de episodios

anginosos. Se han efectuado muchos planteos respecto de los niveles de TnTc en relación con la demora. No está claro por qué pacientes con síntomas de corta duración tienen niveles elevados de TnTc, pero la duración de los síntomas es sólo una medición bruta del inicio de la isquemia y el verdadero inicio del infarto pudo haber sido más temprano que el comienzo de los síntomas o bien los pacientes pueden haber padecido infartos silentes previos que causaron liberación de troponina. (31-33) Esta relación dependería de un perfil de riesgo más grave con mayor frecuencia de evolución adversa, inestabilidad persistente de la placa o necrosis no tan pequeña, reflejando fenómenos de "activación de la placa" con persistencia de trombosis en ella, así como tromboembolias en la microcirculación. (6, 7) Ello explicaría en algunas series la alta mortalidad de estos pacientes a los 30 días. (31) El inicio más temprano del infarto al momento de la admisión explicaría la reperfusión menos completa con angioplastia o trombólisis en pacientes que presentan troponina positiva.

#### Limitaciones

Las limitaciones más importantes de este estudio son el número reducido de pacientes incluidos y el no haber utilizado la angiografía como método de rutina para corroborar la presencia de flujo TIMI III. Sin embargo, la práctica diaria ofrece más frecuentemente un método de fácil accesibilidad, como es el criterio electrocardiográfico, para determinar reperfusión.

#### CONCLUSIONES

En la admisión de infartos precoces, la elevación de troponina T cardíaca fue más frecuente que la CPK y fue independiente de los tiempos de demora, lo cual indica mayor sensibilidad para detectar magnitudes menores de necrosis, por lo cual debería considerarse el marcador de elección a la admisión de pacientes con sospecha de infarto agudo de miocardio, tal cual lo propone la guía actual de infarto. (23) Esto lleva a la necesidad del uso sistemático de TnTc al ingreso de pacientes con dolor precordial (46-49) no sólo para el diagnóstico sino también para guiar la terapéutica en pacientes sometidos a trombólisis o angioplastia, a los efectos de seleccionar individuos que podrían beneficiarse con inhibidores plaquetarios, como los IIb-IIIa. (50, 51) Los pacientes con infarto que reciben alguna estrategia de reperfusión presentan mayor liberación de troponina. El comportamiento evolutivo de la troponina acompaña la resolución del ST y puede colaborar en el reconocimiento temprano del éxito clínico de la reperfusión. Futuros ensayos, en grandes poblaciones de pacientes, que evalúen todos los marcadores bioquímicos ayudarían a validar estos resultados y a esta-

blecer la herramienta clínica más útil para la detección no invasiva de reperfusión.

#### SUMMARY

#### TROPONIN T IS AN EARLY MARKER OF REPERFUSION AFTER ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

##### Objectives

To assess troponin T (cTnT) evolution during the first 24 hours in acute myocardial infarction (AMI) and to correlate cTnT with CK on admission, time elapsed from symptom onset and non-invasive reperfusion criteria.

##### Material and method

Sixty patients (pts) with AMI, admitted to CCU with less than 6 hours from symptom onset, were included. Reperfusion strategies (RS) were applied in 49 pts: SK or t-PA in 33 pts, and primary PTCA 16 pts. cTnT, CK and CK-MB levels were assessed on admission, 2, 6, 12 and 24 hours. cTnT  $\geq 0.1$  ng/ml was considered abnormal. ST segment elevation summatory was evaluated on admission and after two hours, and a  $\geq 50\%$  fall at two hours was considered as positive reperfusion criteria (REP+).

##### Results

On admission, cTnT level was  $2.27 \pm 5.8$  ng/ml, at 2 hrs  $16 \pm 23.4$  ng/ml, at 6 hrs  $18 \pm 26$  ng/ml, at 12 hrs  $16.8 \pm 20$  ng/ml, and at 24 hrs  $13.2 \pm 17.4$  ng/ml. Based on  $\geq 0.1$  ng/ml cTnT value, 31 pts with normal CK-level at entrance, had elevated cTnT. Only 4 pts out of 22 with CK elevated levels at admission had cTnT levels  $\leq 0.1$  ng/ml ( $p < 0.01$ ). Early cTnT levels had no relation with time from symptom onset. A REP (+) ST criteria was confirmed in 39 pts, and absence in 10 pts (REP-). Evolutionary levels of cTnT 2, 6 and 12 hrs were different in pts with REP+ vs. REP (-): 17.9, 25.6 and 20.8 (REP+) vs. 12.4, 12.8 and 16.3 respectively (REP-), ( $p = 0.02, 0.006$  and  $0.02$ ).

##### Conclusions

1) In patients with AMI with less than 6 hours of evolution, cTnT was an earlier sensitive marker of myocardial necrosis compared to CK or CK-MB. 2) There was not relation between baseline cTnT levels and time from symptom onset. 3) cTnT levels evolution during the first 12 hours were strongly related to non-invasive reperfusion criteria as ST segment resolution, and should be explored prospectively as a non-invasive reperfusion marker with clinical usefulness.

*Key words* Myocardial infarction - Reperfusion - Cardiac troponin T

## BIBLIOGRAFIA

1. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction; ISIS-2. *Lancet* 1988; 2: 349-360.
2. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Long term effects of intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: final report of the GISSI Study. *Lancet* 1987; 2: 871-874.
3. Zijlstra F, Beukema WP, Van't Hof AW y col. Randomized comparison of primary coronary angioplasty with thrombolytic therapy in low risk patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 208-212.
4. GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-682.
5. GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 1615-1622.
6. Erbel R, Heusch G. Coronary microembolization. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 22-24.
7. Roe MT, Ohman EM, Maas AC y col. Shifting the open-artery hypothesis downstream: The quest for optimal reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 9-18.
8. Califf RM, White HD, Van de Werf F y col. One year results from the Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO-I) Trial. *Circulation* 1996; 94: 1233-1238.
9. Matetzky S, Freimark D, Chouraqui P y col. The distinction between coronary and myocardial reperfusion after thrombolytic therapy by clinical markers of reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1326-1330.
10. Pomés Iparraguirre H, Volman M, Conti C y col. Recanalización coronaria versus perfusión miocárdica en el infarto agudo de miocardio. Valor pronóstico del síndrome clínico de perfusión en pacientes con flujo TIMI 3 luego del tratamiento trombolítico. *Rev Argent Cardiol* 2000; 68: 517-524.
11. Van't Hof AW, Liem A, de Boer MJ y col. Clinical value of 12-lead electrocardiogram after successful reperfusion therapy for acute myocardial infarction. Zwolle Myocardial Infarction Study Group. *Lancet* 1997; 350: 615-619.
12. Pomés Iparraguirre H, Tajer C, Sosa Liprandi A. Prognostic implications of early reperfusion coronary syndrome after thrombolysis in acute myocardial infarction. *Fibrinolysis* 1990; 4: 58.
13. Tajer C. El regreso a la fisiología del paciente individual en la fase aguda del infarto. Recanalización, perfusión distal y metabolismo miocárdico. *Rev Argent Cardiol* 2000; 63: 499-501.
14. Tanasijevic MJ, Cannon CP, Wybenga DR y col. Myoglobin, creatine kinase MB, and cardiac troponin T to assess reperfusion after thrombolysis for acute myocardial infarction: Results from TIMI 10 A. *Am Heart J* 1997; 134: 622-630.
15. Tanasijevic MJ, Cannon CP, Antman EM y col. Myoglobin, creatine kinase MB, and cardiac troponin I 60 minutes ratios predict infarct related artery patency after thrombolysis for acute myocardial infarction. Results from TIMI 10 B. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 739-747.
16. Gibler WB, Hoekstra JW, Weaver WD y col. A randomized trial of the effects of early cardiac serum marker availability on reperfusion therapy in patients with acute myocardial infarction. The serial markers, acute myocardial infarction on rapid treatment trial (SMARTT). *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1500-1506.
17. Binbrek A, Rao N, Absher PM y col. The relative rapidity of recanalization induced by recombinant tissue type plasminogen activator (r-tPA) and TNK-tPA, assessed with enzymatic methods. *Coron Artery Dis* 2000; 11: 429-435.
18. Katus HA, Remppis A, Scheffold T y col. 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.
19. Zabel M, Hohnloser SH, Koster W y col. 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: 1542-1550.
20. Katus HA, Remppis A, Neumann FJ y col. Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation* 1991; 83: 902-912.
21. Winter RJ, Koster RW, Sturk A y col. 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.
22. Ravkilde J, Nissen H, Horder M y col. Independent prognostic value of serum creatine kinase isoenzyme MB mass, cardiac troponin T and myosin light chain levels in suspected acute myocardial infarction. Analysis of 28 months of follow-up in 196 patients. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 574-581.
23. Myocardial Infarction Redefined. A Consensus Document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 959-969.
24. López Sendón J, López De Sá E. Nuevos criterios de diagnóstico de infarto agudo de miocardio: Orden en el caos. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 669-674.
25. De Lemos JA, Antman E, Giugliano RP y col. ST segment resolution and infarct-related artery patency and flow after thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 2000; 85: 299-304.
26. Matetzky S, Novikov M, Gruber L y col. The significance of persistent ST elevation versus early resolution of ST segment elevation after primary PTCA. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1932-1938.
27. Wehrens XH, Doevendans PA, Ophuis TJ y col. A comparison of electrocardiographic changes during reperfusion of acute myocardial infarction by thrombolysis or percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J* 2000; 139: 430-436.
28. Laperche T, Steg PG, Dehoux M y col. A study biochemical markers of reperfusion early after thrombolysis for acute myocardial infarction. PERM Study Group. *Circulation* 1995; 92: 2079-2086.
29. Tanasijevic MJ, Antman EM. Diagnostic performance of cardiac troponin I in suspected acute myocardial infarction: Implications for clinicians. *Am Heart J* 1999; 137: 203-206.
30. 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.
31. Ohman EM, Armstrong PW, White HD y col. Risk stratification with a point-of-care cardiac troponin T test in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999; 84: 1281-1286.
32. Matetzky S, Sharir T, Domingo M y col. Elevated troponin I level on admission is associated with adverse outcome of primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Circulation* 2000; 102: 1611-1616.
33. Stubbs P, Collinson P, Moseley D y col. Prognostic significance of admission troponin T concentrations in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1996; 94: 1291-1297.
34. Califf RM, O'Neil W, Stack RS y col. Failure of simple clinical measurements to predict reperfusion status after intravenous thrombolysis. *Ann Intern Med* 1988; 108: 658-662.
35. Abe S, Arima S, Yamashita T y col. Early assessment of reperfusion therapy using cardiac troponin T. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1382-1389.
36. Katus HA, Remppis A, Neumann F y col. Diagnostic effi-



- ciency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation* 1991; 83: 902-912.
37. Stewart JT, French JK, Theroux P y col. Early noninvasive identification of failed reperfusion after intravenous thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1499-1505.
  38. Brogan GX Jr, Hollander JE, McCuskey CF y col. Evaluation of a new assay for cardiac troponin I vs creatine kinase MB for the diagnosis of acute myocardial infarction. *Acad Emerg Med* 1997; 4: 6-12.
  39. Perna ER, Macín SM, Címbaro Canella JP. Importancia de la identificación de rutina del daño miocárdico mínimo a través de troponina T cardíaca en el síndrome coronario agudo. *Rev Argent Cardiol* 2000; 68: 787-796.
  40. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kuroski V y col. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patient with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000; 102: 211-217.
  41. Sato Y, Yumada T, Taniguchi R y col. Persistently increased serum concentrations of cardiac troponin T in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy are predictive of adverse outcomes. *Circulation* 2001; 103: 369-374.
  42. James P, Ellis CJ, Whitlock RM y col. Relation between troponin T concentration and mortality in patients presenting with an acute stroke: Observational Study. *BMJ* 2000; 320: 1502-1504.
  43. Shell W, Mickle DK, Swan HJ. Effects of nonsurgical myocardial reperfusion in plasma creatine kinase kinetics in man. *Am Heart J* 1983; 106: 665-669.
  44. Falahati A, Sharkey W, Christensen D y col. Implementation of serum cardiac troponin I as marker for detection of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999; 137: 332-337.
  45. Apple FS, Henry TD, Berger CR y col. Early monitoring of serum cardiac troponin I for assessment of coronary reperfusion following thrombolytic therapy. *Am J Clin Pathol* 1996; 105: 6-10.
  46. Zimmerman J, Fromm R, Meyer D y col. Diagnostic Marker Cooperative Study for the diagnosis of myocardial infarction. *Circulation* 1999; 99: 1671-1677.
  47. Macín SM, Perna ER, Fariás EF y col. Utilidad clínica de la prueba rápida y la determinación de troponina T para la estratificación del riesgo en la angina inestable. *Rev Argent Cardiol* 2000; 68: 27-36.
  48. Remppis A, Scheffold T, Karrer O y col. Assessment of reperfusion of the infarct zone after acute myocardial infarction by serial cardiac troponin T measurements in serum. *Br Heart J* 1994; 71: 242-248.
  49. Jurlander B, Clemmensen P, Ohman EM y col. Serum myoglobin for the early non-invasive detection of coronary reperfusion in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1996; 17: 399-406.
  50. Campbell KR, Ohman EM, Cantor W y col. The use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitor therapy in acute ST segment elevation myocardial infarction: Current practice and future trends. *Am J Cardiol* 2000; 85: 32C-38C.
  51. Gersh BJ. Optimal management of acute myocardial infarction at the dawn of the next millennium. *Am Heart J* 1999; 138: S188-S202.