

Síndromes coronarios agudos en la era de las troponinas

J. ORTEGA CARNICER

Servicio de Medicina Intensiva. Complejo Hospitalario de Ciudad Real. Ciudad Real. España.

El síndrome coronario agudo (SCA) constituye una constelación de síntomas clínicos compatible con isquemia miocárdica aguda y comprende el infarto agudo de miocardio (IAM) –con o sin elevación del segmento ST, con o sin onda Q– y la angina inestable (AI). En el ingreso, los pacientes con SCA se clasifican, mediante la realización de un electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones (medio sencillo y barato), en 2 grandes grupos: con y sin elevación del segmento ST¹. La elevación de este segmento refleja una isquemia miocárdica transmural causada por un trombo oclusivo (rojo, rico en fibrina) que requiere tratamiento inmediato de reperfusión (fibrinólisis o angioplastia primaria), si estuviera indicado, antes de conocer los resultados analíticos². La ausencia de elevación del segmento ST refleja una isquemia miocárdica secundaria a un trombo no oclusivo (blanco, rico en plaquetas), y la determinación de las enzimas cardíacas tradicionales (mioglobina, creatinincinasa total y su fracción MB) permite clasificar a los enfermos como pacientes con IAM sin elevación del segmento ST (IAM-SEST) o con AI, según se encuentren presentes o ausentes dichos marcadores en la sangre¹. La mayoría de los pacientes con IAM asociado con elevación del segmento ST desarrollarán una onda Q (IAM con Q), mientras que la generalidad de los IAM-SEST no mostrarán onda Q (IAM sin Q).

La irrupción de las troponinas cardíacas (TPC) ha modificado el escenario tradicional del SCA, al establecer unos nuevos criterios en la definición del IAM, en la determinación del riesgo cardiovascular y en la elección del mejor tratamiento. Las TPC regulan las relaciones dependientes del calcio entre la

actina y la miosina, lo que ocasiona la contracción y la relajación miocárdica. Estas proteínas se hallan situadas en el filamento fino del complejo tropomiosina de las miofibrillas, aunque existe también una pequeña cantidad libre en el citoplasma, y constan de tres subunidades: T, I y C. Las TPC I y T son cardioespecíficas, al tener una secuencia de aminoácidos diferente a la del músculo esquelético, mientras que la TPC C carece de cardioespecificidad y de utilidad clínica^{3,4}. Las TPC I y T poseen la misma sensibilidad y especificidad para diagnosticar daño miocárdico⁵.

La gran sensibilidad de las TPC permite detectar necrosis miocárdicas focales que no son tan grandes como para elevar la creatinincinasa total y su fracción MB. Alrededor de un tercio de pacientes con angina de reposo y ausencia de elevación del segmento ST, que antes eran etiquetados de AI por la normalidad de las enzimas cardíacas tradicionales, deben ser ahora diagnosticados de “microinfarto” o “lesión miocárdica menor”, debido a la elevación de las TPC¹. En estas circunstancias, la positividad de las TPC identifica una anatomía coronariográfica de alto riesgo con trombo visible en el vaso responsable, lesiones complejas y pobre flujo TIMI (*thrombolysis in myocardial infarction*)^{6,7}. Esto favorece el desprendimiento de plaquetas y otros detritos aterotrombóticos que embolizan aguas abajo^{8,9}, ocluyendo el flujo en la microvascular y ocasionando el correspondiente “microinfarto”^{10,11}.

El grupo conjunto de la Sociedad Europea y Americana de Cardiología acordó que las TPC eran los mejores marcadores de necrosis miocárdica y decidió incluirlas en su nueva definición del IAM basada en una concentración máxima de TPC T o I excediendo del límite de decisión (percentil 99 de los valores para un grupo de control de referencia) en al menos una ocasión durante las primeras 24 h desde el acontecimiento clínico inicial¹². Las TPC aparecen en el suero a las 4-10 h del comienzo del IAM, alcanzan un pico a las 12-48 h y permanecen

Correspondencia: Dr. J. Ortega Carnicer.
Los Alisos, 10. 13002 Ciudad Real. España.
Correo electrónico: jortegacar@wanadoo.es

Manuscrito aceptado el 7-IV-2003.

elevadas durante 4-10 días¹³. Este patrón de liberación tan prolongado dificulta el diagnóstico de reinfarto y puede requerir la utilización de biomarcadores cardíacos de duración más corta, como la mioglobina o la creatincinasa-MB.

La elevación de las TPC permite realizar una estratificación precoz del riesgo cardiovascular en pacientes con SCA^{1,14,15}. En un análisis prospectivo, Ohman et al¹⁴ encontraron que un valor de TPC T elevada (> 0,1 ng/ml) se asociaba con una mortalidad a los 30 días más alta (el 11,8 frente al 3,9%; $p < 0,001$). Igualmente, Antman et al¹⁵, mediante un análisis retrospectivo y cualitativo de la TPC I, notaron que la mortalidad a los 42 días era del 3,7 frente al 1,0% ($p < 0,001$) según la determinación enzimática fuera positiva o negativa; cuando el estudio se limitó únicamente al grupo de pacientes con un análisis negativo de la creatincinasa-MB, también detectaron mayor mortalidad en los enfermos con TPC I positiva (el 2,5 frente al 0,8%; $p < 0,05$)¹⁵. Además, al realizar una determinación cuantitativa de las TPC I observaron que el riesgo relativo de muerte a los 42 días aumentaba linealmente desde el 1 al 7,8% en coincidencia con incrementos de la TPC I desde $\leq 0,4$ ng/ml hasta $\geq 9,0$ ng/ml ($p < 0,001$)¹⁵. Sin embargo, estos datos no justifican que las TPC se utilicen como único marcador de riesgo, puesto que una TPC normal no excluye por sí misma la aparición de complicaciones. Así, Kontos et al¹⁶ estudiaron a una cohorte de 1.929 pacientes consecutivos ingresados desde urgencias por sospecha de IAM y apreciaron que aquellos con una TPC I anormal (> 1,0 ng/ml) tenían una mayor probabilidad de presentar complicaciones (el 43 frente al 13%) o una enfermedad coronaria significativa (el 41 frente al 17%); sin embargo, la sensibilidad para las complicaciones o para la enfermedad coronaria significativa resultó baja (el 14 y el 21%, respectivamente).

Las TPC también permiten seleccionar el tratamiento más adecuado de los pacientes con SCA sin elevación del segmento ST. El estudio CAPTURE¹⁷ (efecto del abciximab en pacientes con angina refractaria programada para una intervención coronaria percutánea) demostró que los pacientes con TPC T elevada al ingreso tenían una incidencia de muerte o infarto de miocardio no fatal del 23,9% cuando eran tratados con placebo y del 9,5% cuando eran tratados con abciximab ($p = 0,002$), mientras que el grupo de pacientes con TPC T normal tenía una incidencia de muerte o infarto de miocardio en el grupo tratado con abciximab mayor (9,4%) que en el grupo placebo (7,5%; $p = \text{NS}$). El estudio FRISC II¹⁸ evidenció una relación en forma de "U" invertida entre el riesgo de infarto de miocardio y los valores absolutos de TPC: menor (5,5%) en el grupo con menores valores de TPC T (< 0,01 $\mu\text{g/ml}$); modesto (8,4%) en el grupo con los valores mayores (> 0,63 ng/ml) y grande (el 17,5 y el 16,2%) en los grupos intermedios (0,01 a 0,17 ng/ml y 0,18 a 0,63 ng/ml, respectivamente) ($p < 0,001$). Del análisis de estos datos puede inferirse que los pacientes con

nulo o escaso aumento de las TPC tiene bajo riesgo y es poco probable que puedan beneficiarse del tratamiento intravenoso con inhibidores glucoproteicos IIb/IIIa. Los pacientes con mayores valores de TPC han perdido cantidades significativas de miocardio y la coronariografía precoz quizá sea la mejor alternativa con vistas a la cirugía de revascularización o a la intervención coronaria percutánea asociada a inhibidores glucoproteicos IIb/IIIa. Los pacientes con valores intermedios de TPC todavía no han perdido una cantidad sustancial de miocardio y son unos excelentes candidatos para la administración de heparinas no fraccionadas, así como para una estrategia invasiva precoz complementada con inhibidores intravenosos glucoproteicos IIb/IIIa¹⁹.

Como la elevación de las TPC sólo indica que se ha producido un daño miocárdico, pero no su mecanismo de producción, en ausencia de evidencia clínica o electrocardiográfica de isquemia miocárdica deben buscarse otras causas de lesión cardíaca, como miocarditis o traumatismo cardíaco (contusión, ablación, cardioversión)¹³. Aunque se ha argüido que la insuficiencia renal podría interferir con el valor pronóstico de las TPC, debido a que su aclaramiento puede estar disminuido, Avilés et al²⁰ han demostrado que los valores de TPC T predicen el pronóstico a corto plazo de muerte e infarto de miocardio en pacientes con SCA, independientemente de los valores de aclaramiento de creatinina.

En definitiva, el nuevo criterio de IAM, basado en el descenso del umbral diagnóstico proporcionado por la determinación de las TPC, originará un aumento de la incidencia y una disminución de la mortalidad global del infarto de miocardio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Unstable Angina). 2002. Disponible en: <http://www.acc.org/clinical/guidelines/unstable/unstable.pdf>
2. Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, Braniff BA, Brooks NH, Califf RM, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with acute myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1328-428.
3. Mair J, Morandell D, Genser N, Lechleiter P, Dienstl F, Puschendorf B. Equivalent early sensitivities of myoglobin, creatine kinase MB mass, creatine kinase isofrom ratios, and cardiac troponins I and T for acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1995;41:1266-77.
4. Bleier J, Vorderwinkler KP, Falkensammer J, Mair P, Dapunt O, Puschendorf B, et al. Different intracellular compartmentations of cardiac troponins and myosin heavy chains: a casual connection to their different early release after myocardial damage. *Clin Chem* 1998;44:1912-8.
5. Wu AH. A comparison of cardiac troponin T and cardiac troponin I in patients with acute coronary syndrome. *Coron Artery Dis* 1999;10:69-74.
6. Benamer H, Steg PG, Benessiano J, Vicaut E, Gaultier CJ, Aubry P, et al. Elevated cardiac troponin I predicts a high-risk

angiographic anatomy of the culprit lesion in unstable angina. *Am Heart J* 1999;137:815-20.

7. Heesch C, Van den Brand MJ, Ham CW, Simoons ML. Angiographic findings in patients with refractory unstable angina according to troponin T status. *Circulation* 1999;100:1509-14.

8. Davies MJ, Thomas AC, Knapman PA, Hangartner JR. Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemia cardiac death. *Circulation* 1986;73:418-27.

9. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death: autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation* 1985;71:699-708.

10. Antman EM, Grudzien C, Mitchell RN, Sacks DB. Detection of unsuspected myocardial necrosis by rapid bedside assay for cardiac troponin T. *Am Heart J* 1997;133:596-8.

11. Appel FS, Falahati A, Paulsen PR, Miller EA, Sharkey SW. Improved detection of minor ischemic myocardial injury with measurement of serum cardiac troponin I. *Clin Chem* 1997;43:2047-51.

12. 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;36:959-69.

13. Panteghini M. Acute coronary syndrome. Biochemical strategies in the troponin era. *Chest* 2002;122:1428-35.

14. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, Granger CB, Katus HA, Hamm CW, et al. Cardiac troponin levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. *N Engl J Med* 1996;335:1333-41.

15. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 1996;335:1342-9.

16. Kontos MC, Anderson FP, Alimard R, Ornato JP, Tatum JL, Jesse RL. Ability of troponin I to predict cardiac events in patients admitted from the emergency department. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1818-23.

17. Hamm CW, Heesch C, Goldman B, Vahanian A, Adgey J, Macaya Miguel C. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. *N Engl J Med* 1999;340:1623-9.

18. Lindahl B, Diderholm E, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L. Mechanisms behind the prognostic value of troponin T in unstable coronary disease: a FRISC II substudy. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:979-86.

19. Antman EM. Troponin measurements in ischemic heart disease: more than just a black and white picture. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:987-90.

20. Avilés RJ, Askari AT, Lindahl B, Wallentin L, Jia G, Ohman EM, et al. Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. *N Engl J Med* 2002;346:2047-52.