

Artículo Original

¿Existe la angina inestable en la era de la troponina de alta sensibilidad? Is there unstable angina in the era of high-sensitivity troponin?

Andrés S Kohan, Luciano Battioni, Leonardo A Seoane, Juan F Furmento, Marcia M Cortes, Marcelo Trivi

Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO RESUMEN

Recibido el 12 de diciembre de 2016
Aceptado después de revisión el
27 de enero de 2017
www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener
conflicto de intereses

Palabras clave:

Troponina
Síndrome coronario agudo
Infarto agudo de miocardio
Angina inestable
Incidencia

Dado que la troponina de alta sensibilidad detecta grados mínimos de necrosis miocárdica se ha cuestionado la existencia de la angina inestable como entidad dentro de los síndromes coronarios agudos. Con la utilización sistemática de la troponina de alta sensibilidad como marcador diagnóstico y pronóstico en los síndromes coronarios agudos no se conoce la incidencia actual de angina inestable ni su perfil clínico. **Objetivos:** Analizar la prevalencia y características clínicas de la angina inestable cuando se utiliza troponina de alta sensibilidad, y compararla con la del infarto de miocardio.

Material y Métodos: Se relevaron variables epidemiológicas y clínicas en 344 pacientes internados por síndrome coronario agudo en Unidad Coronaria entre junio de 2015 y febrero del 2016. Se clasificaron como infarto agudo de miocardio con supradesnivel del ST (IAMCEST) o sin supradesnivel del ST (IAMSEST) a aquellos con troponina T de alta sensibilidad superior a 14 ng/ml de acuerdo a la tercera definición universal de infarto; el resto se consideraron como angina inestable.

Resultados: De 344 pacientes incluidos, 182 (53%) fueron clasificados como angina inestable; y 162 (47%) como infarto agudo de miocardio (IAM). Dentro del último grupo, 96 pacientes (28%) fueron clasificados como IAMCEST, y 66 pacientes (19%) IAMSEST. Los pacientes con Angina inestable, en comparación con los pacientes con IAM, eran proporcionalmente más diabéticos (n: 51. 28% del total, P=0.05), más dislipémicos (n:141 pacientes, 77% P=0.0001) con más infartos previos (n:53 pacientes, 30% P=0.01), y con mayor revascularización previa (n: 95 pacientes, 13% P=0.0001). La mortalidad intrahospitalaria fue similar en ambos grupos.

Conclusiones: Dentro de los síndromes coronarios agudos, la angina inestable sigue siendo muy frecuente, aún utilizando biomarcadores de alta sensibilidad. Los pacientes con angina inestable parecen tener una historia coronaria más florida con mayor incidencia de infarto previo y revascularización previa, que paradójicamente podrían proteger del daño miocárdico.

Is there unstable angina in the era of high-sensitivity troponin?

ABSTRACT

Keywords:

Troponin
Acute coronary syndromes
Myocardial infarction
Unstable angina. Incidence

Since high-sensitive troponin detects minimal quantities of myocardial necrosis, the existence of unstable angina as an entity among acute coronary syndromes has been questioned. With the systematic use of high-sensitive troponin as a diagnostic and prognostic marker in acute coronary syndromes, the actual incidence and clinical profile of unstable angina remains unknown. **Objectives:** To analyze the incidence and clinical profile of unstable angina with the use of high-sensitive troponin and to compare it with myocardial infarction.

Methods: Clinical and epidemiological features has been surveyed in 344 patients admitted into the coronary care unit with acute coronary syndromes between June 2015 and February 2016, then classified as ST elevation AMI (STEMI), or non-ST elevation AMI (NSTEMI) in those with high-sensitive troponin T above 14 ng/ml according to the third definition of myocardial infarction. The rest were considered unstable angina.

Results: Among the 344 patients included, 182 (53%) were classified as Unstable Angina and 162 (47%) as AMI, from whom 96 patients (28%) were classified as ST elevation AMI (STEMI), and

66 patients (19%) as non-ST elevation AMI (NSTEMI). Patients with Unstable Angina were proportionally more diabetic (51 patients, 28% $P=0.05$), had more dyslipidemia (141 patients, 77% $P=0.0001$) there were more with previous myocardial infarction (53 patients, 30% $P=0.01$), and previous revascularization (95 patients, 13% $P=0.0001$), compared with Myocardial Infarction patients.

Conclusions: Unstable Angina remains very frequent among the acute coronary syndromes even with the use of high-sensitive biomarkers. Patients with Unstable Angina seem to have a prior history of coronary burden with more incidence of previous myocardial infarction and previous revascularization, which could paradoxically protect from myocardial impairment.

Desde que se adoptó la tercera definición universal de infarto¹ se recomienda utilizar troponina de alta sensibilidad, capaz de detectar y cuantificar con precisión el nivel de troponina en la mayoría de los individuos de la población sana^{2,3} y a la vez identificar casos de daño miocárdico previamente indetectables con otros marcadores habituales^{4,5,6}.

Existen trabajos en donde se ha cuestionado si la angina inestable aún existe⁷; o donde se pronostica una menor incidencia de esta entidad luego del aumento en la sensibilidad de los biomarcadores, en contrapartida de un aumento en la incidencia del infarto agudo de miocardio sin elevación del ST (IAMSEST)¹.

Para una mejor interpretación y manejo de los síndromes coronarios agudos, las sociedades Americanas (AHA/ACC)^{8,9}, Europea (ESC)^{10,11} y la Sociedad Argentina de cardiología (SAC)¹² recomiendan en sus guías dividirlos en 2 grandes grupos: los síndromes coronarios con elevación del ST (SCACEST) y sin elevación del ST (SCASEST) donde se incluye a la angina inestable (AI).

Los SCASEST abarcan un grupo heterogéneo de pacientes que comparten un sustrato fisiopatológico¹³ similar con diferente gravedad y pronóstico.

El objetivo del estudio es analizar la prevalencia y características clínicas de la población con angina inestable, y compararla con la del infarto agudo de miocardio (IAM), determinado por la medición de troponina de alta sensibilidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio unicéntrico, retrospectivo, descriptivo, que se llevó a cabo en el Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA), centro monovalente de cardiología de alta complejidad.

Se relevaron variables epidemiológicas y clínicas en 344 pacientes mayores de 18 años internados por síndrome coronario agudo (SCA) en Unidad Coronaria entre junio 2014 a febrero del 2015, y se clasificaron como infarto agudo de miocardio con supradesnivel del ST (IAMCEST) o sin supradesnivel del ST a aquellos con troponina T de alta sensibilidad superior a 14 ng/ml, de acuerdo a la tercera definición universal de infarto; el resto se consideraron como angina inestable (AI).

Se recolectó información sobre aspectos demográficos y clínicos, así como de scores de riesgo y mortalidad intrahospitalaria, introducida en el sistema de historia clínica digital (Plataforma SQL administrada por el departamento de sistemas).

Análisis estadístico

Las variables discretas se expresaron en porcentajes y las continuas, según su distribución, como media más desvío estándar o mediana más rangos intercuartiles. La distribución de las muestras se analizó por el método de Kolmogorov Smirnov. Para la comparación de variables discretas se utilizó la prueba de chi cuadrado y para las continuas la prueba de la t de Student o Mann-Whitney según la distribución de la muestra. Se definió una p menor de 0.05 a dos colas como estadísticamente significativa. Todos los datos se analizaron mediante el software SPSS 20.

RESULTADOS

Del total de 344 pacientes incluidos, 182 (53%) fueron clasificados como AI y 162 (47%) como IAM; de los cuales 96 pacientes (28%) presentaron IAMCEST, y 66 pacientes (19%) IAMSEST. Al analizar el grupo únicamente de los SCASEST (n: 248), el 73.4% ingresó con diagnóstico de AI, y el 26.6% como IAMSEST.

En el análisis global, en el grupo de pacientes con angina inestable, el 75.8% era de sexo masculino (n: 135), con una media de edad de 66.7 años (DE 10.9), lo cual no difería significativamente del grupo con IAM (81%; p: 0.15 y 64.2 años, DE: 11.6; p: 0.10).

Respecto a las diferencias epidemiológicas entre ambos grupos, aquellos que presentaron AI eran significativamente más dislipémicos, con más antecedentes de infartos previos, y mayores revascularizaciones coronarias previas. Hubo una tendencia además a mayor prevalencia de diabetes en dicho grupo, pero sin alcanzar significancia estadística. En cuanto a la evolución intrahospitalaria, si bien el Score Grace de los pacientes con AI fue menor, la mortalidad intrahospitalaria fue similar en ambos (Tabla 1).

DISCUSIÓN

En este estudio descriptivo se puede apreciar lo frecuente que es la angina inestable como presentación de los síndromes coronarios agudos, a diferencia de las predicciones que se hicieron incluso en la misma publicación de la tercera definición universal de infarto¹ y en el review del TIMI group study titulada "Réquiem para la angina inestable"⁷, que auguraban su extinción tras el aumento en la sensibilidad de la troponina.

En un estudio multicéntrico internacional prospectivo de 1124 pacientes con sospecha de infarto agudo de miocardio, se comparó la incidencia de infarto y angina inestable con el uso de troponina estándar, y de alta sensibilidad (14). Con

TABLA 1.

Análisis comparativo entre los pacientes con angina inestable e infarto agudo de miocardio.

Variable	AI N=182 (53%)	IAM N= 162 (47%)	P
Hombre, n (%)	135 (75.8)	128 (81)	0.15
Edad, años (DE)	66.7 +- 10.9	64.2 +- 11.6	0.10
TIMI	3 (1-4)	3 (2.25-4)	0.32
GRACE, mediana (RI)	92 (71-108)	102 (88-102)	0.003
CRUSADE, mediana (RI)	29.5 (20-36)	32 (24-40)	0.519
HTA, n (%)	139 (76.4)	111 (68.5)	0.103
DLP, n (%)	141 (77.5)	95 (58.6)	0.0001
TBQ, n (%)	114 (62.6)	108 (66.7)	0.436
DBT, n (%)	51 (28)	31 (19)	0.054
IAM previo, n (%)	53 (30)	28 (17.9)	0.01
Revascularización previa, n (%)	95 (52.19)	44 (27.16)	0.0001
Mortalidad intrahospitalaria, n (%)	8 (4.4)	7 (4.3)	0.9

AI: angina inestable, IAM: infarto agudo de miocardio, RI: rango intercuartil, HTA: hipertensión arterial, DLP: dislipemia, TBQ: tabaquismo, DBT: diabetes.

la utilización de troponina de alta sensibilidad se apreció un aumento del 22% en la incidencia de IAM (a expensas de pacientes con presentación atípica), con un discreto decremento en la incidencia de angina inestable de 13% a 11% (siendo menor a nuestra experiencia, que alcanzó cifras del 53%).

A diferencia de nuestro trabajo, Los registros y estudios previos tanto nacionales como internacionales, no utilizaron la nueva definición de infarto, ni utilizaron la troponina de alta sensibilidad.

Los registros además, en contraposición a los ensayos clínicos, suelen incluir una serie consecutiva de sujetos no seleccionados que reflejan mejor la práctica clínica cotidiana.

En el registro nacional EPICARDIO¹⁵ donde se analizaron 54000 epicrisis de pacientes de 54 unidades de cuidados intensivos coronarios entre 2005 y 2011, se evaluaron los motivos de admisión, las medidas terapéuticas implementadas, los procedimientos realizados y la evolución de los mismos; mediante la utilización de la epicrisis de Unidad Coronaria Epi-Cardio. El motivo de admisión más frecuente fue síndrome coronario agudo (SCA), con un total de 13469 pacientes (24.9%). Dentro de los SCASEST, se incluyeron 4667 pacientes, con media de edad de 63.5 años (+/- 12.3), de los cuales 1745 (37.4%) presentaron troponina positiva (no de alta sensibilidad) clasificándose como IAMSEST y 2922 (62.6%) como AI. Al igual que en nuestra experiencia, la mayoría fueron AI, si bien alcanzaron un porcentaje menor (62.6% en el EPICARDIO vs 73.4% en el presente trabajo).

También a nivel nacional, el registro SCAR 2011 (16) realizado en 2011, enroló 1330 pacientes con diagnóstico de SCA en 87 centros. La prevalencia de los distintos subtipos fue de la siguiente manera: IAMCEST en 476 pacientes (35%), IAMSEST en 281 pacientes (22%), y AI en 572 pa-

cientes (42%). Como se puede observar la AI, al igual que en nuestra experiencia fue la más prevalente, pero presentando un porcentaje menor. En el grupo Angina Inestable la epidemiología fue similar a los pacientes de nuestro trabajo, pero con menor prevalencia de dislipemia (edad media de 64 años, sexo masculino 68%, hipertensos 76%, diabetes 24%, y dislipemia 59%).

A nivel internacional, en Europa se llevó a cabo el registro **The Euro Heart Survey ACS** en el año 2001(17), que enroló 10484 pacientes en 25 países, definiendo al Infarto con criterios clásicos, y sin la utilización de la troponina de alta sensibilidad. El diagnóstico inicial se distribuyó de la siguiente manera: SCACEST en 4431 pacientes (42.3%), SCASEST en 5367 (51.2%), y SCA con ECG indeterminado en 686 pacientes (6.5%). A diferencia de nuestros resultados, en este registro europeo se pudo apreciar un mayor número de SCACEST (42.3% vs 28%), si bien continuaron siendo de menor frecuencia que los SCASEST. Dentro de este último grupo, la distribución fue: AI en 3495 pacientes (65.1%), IAM no Q en 1446 pacientes (26.9%), e IAM Q en 426 pacientes (7.9%). Como podemos observar, al igual que en nuestros resultados, la AI también fue el diagnóstico más frecuente.

En 2004 se llevó a cabo en Europa el **Second Euro Heart Survey on ACS** (18), que enroló 6385 pacientes en 32 países, y se definió nuevamente al infarto con criterios clásicos, sin utilización de la troponina de alta sensibilidad. Las características demográficas fueron similares al registro previo. Dentro del total de pacientes con SCASEST (n:3063 pacientes), se diagnosticó AI en 1317 pacientes, correspondiendo al 43%. A diferencia de nuestra experiencia, como podemos apreciar, en el Second Euro Heart Survey on ACS se evidenció mayor prevalencia del IAMSEST, en relación a la AI.

Según el registro multinacional Grace (19-20) que enroló 70359 pacientes hasta diciembre de 2007 en 14 países, incluido la Argentina; clasificó al ingreso hospitalario de los síndromes coronarios agudos como: IAMCEST al 34% de los pacientes, IAMSEST al 31%, AI al 29%, y otros al 7%. Es decir, se observó nuevamente menor prevalencia de AI que en nuestro trabajo). En la definición se utilizaron como biomarcadores de infarto a la CKmb y la Troponina no de alta sensibilidad.

Por último, en un sub-estudio del GRACE(21) que analizó el diagnóstico final de alta hospitalaria de 11543 pacientes, en base al ECG y las enzimas cardíacas (CKmb y troponina no de alta sensibilidad) se realizó una reclasificación. El diagnóstico de alta hospitalaria fue de IAMCEST en 3419 pacientes (30%), IAMSEST en 2893 pacientes (25%), AI en 4397 pacientes (38%), otro dolor cardíaco en 508 pacientes (4%), y de dolor no cardíaco en 326 pacientes (3%).

En **resumen**, pareciera ser que a pesar del aumento en la sensibilidad de la detección de necrosis miocárdica, no nos encontramos frente al ocaso de la angina inestable como entidad clínica, y tal vez debamos seguir estudiando su fisiopatología. Frente a estas observaciones, cabe pensar que existirían mecanismos compensadores en aquellos pacientes con antecedentes previos de enfermedad coronaria y múlti-

ples intervenciones de revascularización, (tal vez otra forma de pre acondicionamiento isquémico, formación de vasos colaterales o protección coronaria propia de los puentes o stents), que evitaría o retrasaría la necrosis miocárdica, con la consecuente falta de elevación de troponina en sangre.

CONCLUSIONES

La angina inestable sigue siendo muy frecuente dentro de los síndromes coronarios agudos, aún utilizando biomarcadores de alta sensibilidad.

Los pacientes con angina inestable parecen tener una historia coronaria más florida con mayor incidencia de infarto previo y revascularización previa, que paradójicamente podrían proteger del daño miocárdico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Joint ESC / ACCF / AHA / WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* **2012**; 33: 2551-67.
2. Eggers KM, Jaffe AS, Lind L, et al. Value of cardiac troponin I cutoff concentrations below the 99th percentile for clinical decisionmaking. *Clin Chem* **2009**; 55: 85-92.
3. Apple FS, Collinson PO, Ordóñez-Llanos J, et al. IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Biomarkers. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem* **2012**; 58: 54-61.
4. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* **1996**; 335: 1342-9.
5. Wilson SR, Sabatine MS, Braunwald E, et al. Detection of myocardial injury in patients with unstable angina using a novel nanoparticle cardiac troponin I assay: observations from the PROTECT-TIMI 30 Trial. *Am Heart J* **2009**; 158: 386-91.
6. O'Malley RG, Bonaca M, Sabatine M, et al. Prognostic performance of a single-molecule high-sensitivity cardiac troponin assay after non-ST elevation acute coronary syndrome: analysis from MERLIN-TIMI 36. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* **2015**; 5: 431-40.
7. Braunwald E, Morrow DA. Contemporary Reviews in Cardiovascular Medicine: Unstable Angina: Is It Time for a Requiem?. *Circulation* **2013**; 127: 2452-7.
8. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* **2013**; 127 (4): e362-425.
9. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* **2014**; *J Am Coll Cardiol.* **2014**; 64 (24): 139-228.
10. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* **2012**; 33: 2569-2619.
11. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* **2008**; 23: 2909-45.
12. Consenso SAC para el manejo de pacientes con Síndrome Coronario Agudo sin Supradesnivel del Segmento ST (Angina Inestable e Infarto de Miocardio sin elevación del ST). Coordinador Navarro Estrada JL. *Rev Argent Cardiol* **2014**; 82 (Supl.1): 1-44.
13. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med* **2013**; 368 (21): 2004-13.
14. Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, et al. Introduction of high-sensitivity troponin assays: impact on myocardial infarction incidence and prognosis. *Am J Med.* **2012**; 125 (12): 1205-13.
15. Gagliardi JA, De Abreu M, Mariani J, et al. Motivos de ingreso, procedimientos, evolución y terapéuticas al alta de 54.000 pacientes ingresados a unidades de cuidados intensivos cardiovasculares en Argentina. Seis años del Registro Epi-Cardio. *Rev Argent Cardiol* **2012**; 80 (6): 446-54.
16. Higa C. SCAR 2011. Objetivos y Resultados Generales. Sociedad Argentina de Cardiología. <http://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2014/04/scar-higa-2.pdf>
17. D. Hasdai, S. Behar, L. Wallentin, et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* **2002**; 23, 1190-201.
18. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J* **2006**; 27: 2285-93.
19. Hutchinson-Jaffe AB, Goodman SG, Yan RT, et al. Canadian Acute Coronary Syndromes (ACS) Registry I and II Investigators and Canadian Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE/GRACE 2) Investigators. Comparison of baseline characteristics, management and outcome of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in versus not in clinical trials. *Am J Cardiol* **2010**; 106 (10): 1389-96.
20. Fox KAA, Eagle KA, Gore JM, et al. for the GRACE and GRACE2 Investigators. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009-GRACE. *Heart* **2010**; 96 (14): 1095-101.
21. Fox KA, Goodman SG, Klein W, et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE).. *Eur Heart J* **2002**; 23 (15): 1177-89.