

## Artículo Original

# Importancia de la troponina T de alta sensibilidad en la predicción de eventos en pacientes con síndrome coronario agudo.

## Importance of high-sensitivity cardiac troponin T in the prediction of events in patients with acute coronary syndrome

Stella M Macín, Eduardo R Perna, María L Coronel, Bilda González Arjol, Omar Larrosa, Natalia Cristaldo, Fernanda Medina, Cynthia López González, Luciana Borgo

Instituto de Cardiología "J. F. Cabral", Facultad de Medicina de la Universidad Nacional del Noreste. Corrientes, Argentina.

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 31 de Marzo de 2020

Aceptado después de revisión

el 17 de Mayo de 2020

[www.revistafac.org.ar](http://www.revistafac.org.ar)

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

### Palabras clave:

Troponina T de alta sensibilidad.  
Infarto agudo de miocardio.  
Pronóstico.

### Keywords:

High-sensitivity cardiac troponin.  
Acute myocardial infarction.  
Prognosis.

### RESUMEN

En el infarto agudo de miocardio la extensión está estrechamente relacionada con el pronóstico. La determinación temprana del tamaño del infarto es clave para evaluar el riesgo futuro. **Objetivo:** Evaluar puntos de corte de marcadores de daño miocárdico y variables a la admisión en pacientes hospitalizados por síndrome coronario agudo y su relación con eventos y remodelado ventricular.

**Material y Método:** Desde el primero de enero al 31 de diciembre del 2014, fueron incluidos 92 pacientes con síndrome coronario agudo. Se midió Troponina T cardíaca de alta sensibilidad (hs-cTnT) a la admisión, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) por ecocardiograma doppler, así como glucemia, glóbulos blancos y signos vitales. Se seleccionó el mejor punto de corte por curva COR de hs-cTnT, FEVI, glóbulos blancos y frecuencia cardíaca (FC) al ingreso. Se relacionaron los mismos con eventos. Se realizó seguimiento clínico a 1 año y ecocardiograma doppler.

**Resultados:** La edad media de la población fue de 64,4±15 años, 81% fueron de sexo masculino. Los puntos de corte, área bajo la curva, sensibilidad y especificidad e intervalo de confianza para variables significativas en el univariado fueron: hs-cTnT  $\geq 2.310$  ng/L; área bajo la curva 0,87; sensibilidad 84%; especificidad 78% y  $P < 0,001$  (IC95% 0,78-0,94); glóbulos blancos/mm<sup>3</sup>:  $> 11.910$ , área bajo la curva 0,70, sensibilidad 64%, especificidad 75% y  $P = 0,003$  (0,57-0,82); FE  $< 47\%$ : área bajo la curva 0,76, sensibilidad 68%, especificidad 86% y  $P = 0,001$  (IC95% 0,64-0,88); FC  $> 85$  lat por min.; área bajo la curva 0,65, sensibilidad 60%, especificidad 76% y  $P = 0,033$  (IC95% 0,50-0,78). En el análisis multivariado, los predictores de eventos combinados (muerte, reinfarto, insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico) fueron: hs-cTnT  $\geq 2.310$  ng/L OR=17,22,  $P < 0,0001$ , (IC95% 3,5-83,31); NT-proBNP  $> 900$  pg/ml OR=2,3,  $P = 0,035$  (IC95% 1,22-5,06); FE  $< 47\%$ : OR=1,9,  $P = 0,028$  (CI 95% 1,02-3,52).

Una hs-cTnT  $\geq 2.310$  ng/L identificó 58,3% de eventos combinados comparado con 7% en aquellos con valores de troponina T menores a este valor.

Cuando se analizó el remodelado ventricular, en quienes tenían valores de hs-cTnT  $\geq 2.310$  ng/L, se observó una reducción de la FEVI (52,4 a 49,2%),  $p = 0,001$  y aumento del diámetro del fin de diástole (46,4 a 51,3 mm),  $P = 0,001$ . La supervivencia a 2 años en aquellos pacientes que tuvieron hs-cTnT  $\geq 2.310$  ng/L fue de 72% vs 91,8% ( $P = 0,01$ ) comparado con aquellos pacientes con un valor mas bajo.

**Conclusiones:** La troponina T cardíaca de alta sensibilidad tuvo el mejor punto de corte en la curva COR. Un punto de corte de hs-cTnT  $> 2.310$  ng/L identificó eventos, fue predictor independiente junto a la FEVI y junto a un valor de NT-ProBNP  $\geq 900$  pg/ml, se asoció a remodelado ventricular.

### Importance of high-sensitivity cardiac troponin T in the prediction of events in patients with acute coronary syndrome

#### ABSTRACT

In acute myocardial infarction, the extent of myocardium compromise is closely related to prognosis. The early determination of infarct size is key to assess future risk. **Objective:** To evaluate cutoff points of myocardial damage markers and variables on admission in patients hospitalized for acute coronary syndrome and their relationship with events and ventricular remodeling.

**Materials and Methods:** From January 1, to December 31, 2014, 92 patients with acute coronary syndrome were included. Hs-cTnT was measured on admission, as well as left ventricular ejection fraction (LVEF) by Doppler echocardiography, glycemia, white blood cells count and heart rate. The best cutoff point was selected for the ROC curve of hs-cTnT, LVEF, white blood cells count and heart rate. They were related to events. One-year follow-up and Doppler echocardiography were performed.

**Results:** The average age of the population was  $64.4 \pm 15$  years, 81% were male. The cutoff points, area under the curve, sensitivity and specificity and confidence interval for significant variables in univariate analysis were: hs-cTnT:  $\geq 2,310$  ng/L; area under the curve 0.87; sensitivity 84%; specificity 78%,  $P < 0.001$  (CI95% 0.78-0.94); white blood cells count:  $> 11,910$ /mm<sup>3</sup>, area under the curve 0.70, sensitivity 64%, specificity 75%,  $P = 0.003$  (CI95% 0.57-0.82); LVEF  $< 47\%$ : area under the curve 0.76, sensitivity 68%, specificity 86%,  $P = 0.001$  (CI95% 0.64-0.88); heart rate:  $> 85$  beats per min, area under the curve 0.65, sensitivity 60%, specificity 76% and  $P = 0.033$  (CI95% 0.50-0.78). In the multivariate model, the predictors for composite events (death, reinfarction, heart failure, cardiogenic shock) were: hs-cTnT  $\geq 2,310$  ng/L, OR=17.22,  $P = < 0.0001$ , (CI95% 3.5-83.31); NT-proBNP  $> 900$  pg/ml: OR=2.3,  $P = 0.035$  (CI95% 1.22-5.06); LVEF  $< 47\%$ : OR=1.9,  $P = 0.028$  (CI95% 1.02-3.52).

Hs-cTnT  $\geq 2,310$  ng/L identified 58.3% of composite events compared to 7% in those with hs-cTnT lower than this value.

When left ventricle remodeling was analyzed, in those with hs-cTnT  $\geq 2,310$  ng/L, a reduction in LVEF (52.4 to 49.2%,  $P = 0.001$ ) and an increase of end diastolic diameter (46.4 to 51.3 mm) were observed, ( $P = 0.001$ ). Two-year survival in those patients who had hs-cTnT  $\geq 2,310$  ng/L on admission was 72% compared with 91.8% ( $p = 0.01$ ) of those with lower values of hs-cTnT.

**Conclusions:** Hs-cTnT had the best cutoff point in the ROC curve; a cutoff point  $> 2,310$  ng/L identified events, and was an independent predictor together with LVEF, and NT-proBNP  $\geq 900$  pg/ml was associated with ventricular remodeling.

## INTRODUCCIÓN

El pronóstico después de un infarto agudo de miocardio (IAM) es determinado por la extensión de la lesión miocárdica<sup>1</sup>. Actualmente, técnicas de imagen, como talio sestamibi, tomografía por emisión de positrones y contraste, resonancia magnética se utilizan para la cuantificación del tamaño del mismo. Estas técnicas son altamente sensibles y permiten la cuantificación de pequeñas áreas de miocardio necrótico, lesión atribuible a enfermedad coronaria nativa y/o intervenciones coronarias percutáneas. Sin embargo, el uso de imágenes cardíacas para la cuantificación del tamaño del infarto está limitada por la disponibilidad y el alto costo<sup>2,3</sup>. Por lo tanto, estimar el tamaño del infarto a partir la liberación de troponina cardíaca de alta sensibilidad (hs-cTnT) constituye una herramienta útil tanto para el diagnóstico de infarto como evaluación de su magnitud<sup>4,5</sup>.

El diagnóstico temprano de infarto agudo de miocardio (IAM) ha mejorado considerablemente con el reciente desarrollo de ensayos de alta sensibilidad, que miden de manera confiable las concentraciones de hs-cTnT que no fueron detectadas por generaciones anteriores<sup>6,7</sup>. Sin embargo, un valor hs-cTnT por debajo del percentil 99 al ingreso no puede ser usado como un solo parámetro para descartar IAM (Apple FS 2017). Las mediciones seriadas de hs-cTnT siguen siendo necesarias, especialmente al ingreso de los pacientes<sup>8,9,10</sup>. Establecer un punto de corte de troponina que se relacione con el tamaño del infarto y eventos es fundamental, dado que es una herramienta disponible en numerosos centros en nuestro país y a un costo accesible considerando el resto de los métodos.

Poco se conoce en Latinoamérica respecto a la utilidad de este biomarcador respecto al punto de corte asociado a eventos en el infarto agudo con elevación del segmento ST, y tampoco en Argentina.

**Objetivos** del presente trabajo fueron evaluar puntos de corte de marcadores de daño miocárdico y variables a la admisión en pacientes con infarto agudo, su relación con eventos y remodelado ventricular.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Protocolo de estudio.** Diseño observacional, prospectivo, donde se incluyeron en forma consecutiva, 92 pacientes con STEMI (infarto agudo de miocardio con elevación persistente del segmento ST), hospitalizados en el Instituto de Cardiología de Corrientes, desde 1 de enero de 2014 al 31 de diciembre de 2014. Se midió hs-cTnT al ingreso, FE del ventrículo izquierdo (FEVI) por ecocardiograma Doppler, así como glucemia, glóbulos blancos y signos vitales. Se seleccionó el mejor punto de corte por la curva COR de hs-cTnT, FEVI, glóbulos blancos (GB) y frecuencia cardíaca (FC) al ingreso. Se relacionaron estas variables con eventos. Se realizó seguimiento a 1 año con ecocardiograma Doppler.

**Población:** Estuvo constituida por pacientes admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios del Instituto de Cardiología de Corrientes, con diagnóstico de síndrome coronario agudo, que tuvieron criterios de inclusión y ninguno de exclusión, y firmaron consentimiento informado.

**Criterios de inclusión:** Pacientes admitidos por STEMI dentro de las 24 horas del inicio de los síntomas, mayores de 18 años, que dieron su consentimiento informado para participar del estudio.

**Criterios de exclusión:** Pacientes con diagnóstico de STEMI del grupo II (anemia, taquiarritmias, hipertiroidismo, sepsis, traumatismo), miocardiopatía dilatada, miocarditis, shock cardiogénico, edema agudo de pulmón, tromboembolismo pulmonar, enfermedades congénitas, cardiopatía hipertrófica, enfermedad valvular severa o pericárdica, que se negaran a dar el consentimiento informado y menores de 18 años (Macín SM 2017).

**Consideraciones Éticas:** El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Investigación y Docencia del instituto "Juana F Cabral". Los pacientes fueron informados y firmaron consentimiento. Todos los pacientes fueron internados en la UCIC, se registró una historia clínica completa, examen físico y ECG de 12 derivaciones a la admisión, así como también al ingreso se determinó hs-cTnT (límite de detección 14ng/L), glucemia, glóbulos blancos, se evaluó FEVI por ecocardiograma Doppler y se registraron los signos vitales.

## DEFINICIONES

Se definió como STEMI a la presencia de dolor precordial de más de 20 minutos de duración, clase funcional IV, asociado a cambios en el ECG (elevación del segmento ST igual o mayor de 0,1 mV) en 2 o más derivaciones contiguas y /o en derivaciones de los miembros. Si los valores de troponina T se hallaban dentro del rango normal (<14 ng/L) fueron excluidos<sup>11</sup>.

El diagnóstico final de infarto se basó en la 4<sup>o</sup> definición universal de infarto, necesiándose ascenso o descenso de los valores de biomarcadores cardíacos con al menos un valor por encima del percentilo 99 del límite superior de referencia, y con al menos uno de los siguientes: síntomas de isquemia, nuevos cambios significativos del segmento ST-T o nuevo bloqueo de rama izquierda del haz de His, aparición de ondas Q patológicas en el ECG, pruebas por imagen de nueva pérdida de miocardio viable o nuevas anomalías regionales en el movimiento de la pared, identificación de un trombo intracoronario en la angiografía o la autopsia.

Los pacientes fueron seguidos mediante los registros institucionales durante 1 año.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó una base de datos con el software SPSS 21.0, incluyendo la información de los pacientes (características clínicas, factores de riesgo, complicaciones, datos de laboratorio y estudios complementarios).

Las variables cualitativas fueron expresadas en porcentaje, y se compararon a través del test de chi cuadrado. Las variables cuantitativas se expresaron en medias con sus desvíos estándar, y analizadas mediante el test T, o con el test no paramétrico según corresponda.

Las diferencias fueron consideradas estadísticamente significativas cuando la  $p < 0,05$ . Se confeccionó curva COR para parámetros al ingreso: frecuencia cardíaca, fracción de eyección, recuento de glóbulos blancos y hs-cTnT.

Se efectuó análisis de regresión logística múltiple y cur-

va de supervivencia. Los datos obtenidos se analizaron mediante el software SPSS 21.0.

## RESULTADOS

Desde el 1 de enero al 31 de diciembre del 2014, fueron incluidos 92 pacientes con STEMI. La edad media de la población fue de  $64,4 \pm 15$  años, 81% fueron masculinos.

Se seleccionó el mejor punto de corte por Curva COR de hs-cTnT, FEVI, GB y FC al ingreso. (Figuras 1, 2, 3 y 4).

Los puntos de corte, área bajo la curva, sensibilidad y especificidad e intervalo de confianza para variables significativas en el univariado fueron: hs-cTnT  $\geq 2.310$  ng/L, área bajo la curva 0,87; sensibilidad 84%; especificidad 78%,  $P < 0,001$  (IC95% 0,78-0,94) Figura 1; GB:  $> 11.910$  mm<sup>3</sup>, área bajo la curva 0,70, sensibilidad 64%, especificidad 75%,  $P = 0,003$  (IC95% 0,57-0,82); FEVI  $< 47\%$ : área bajo la curva

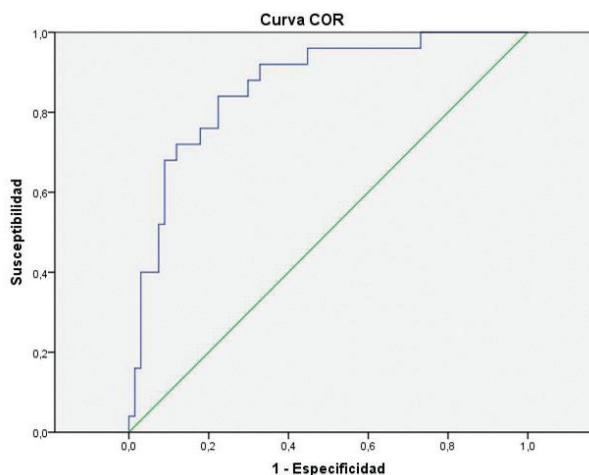


FIGURA 1.

Curva COR de hs-cTnT máxima  $\geq 2.310$  ng/L. Área bajo la curva para hs-cTnT:  $\geq 2.310$  ng/L fue 0,87, sensibilidad de 84% y especificidad 78%,  $p < 0,001$  (IC 95% 0,78-0,94).

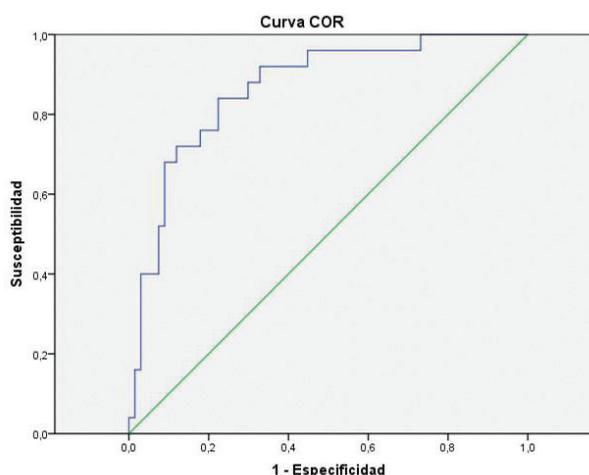
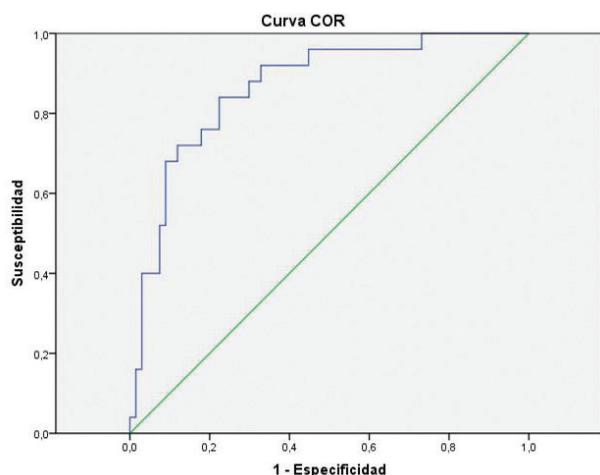
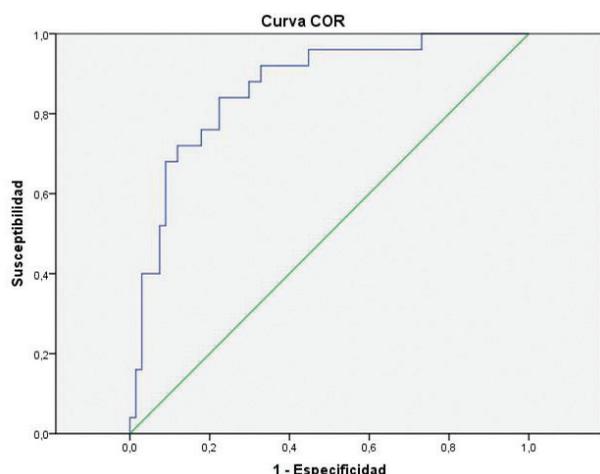


FIGURA 2.

Curva COR de Fracción de Eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Área bajo la curva para FE  $< 47\%$ : 0,76, sensibilidad 68%, especificidad 86%,  $p = 0,033$  (IC 95% 0,50-0,78).



**FIGURA 3.** Curva COR de Glóbulos blancos >11.910/mm<sup>3</sup>. Área bajo la curva para GB >11.910 fue de 0,70, con una sensibilidad de 64% y especificidad 75%, p=0,003 (IC 95% 0,57-0,82).



**FIGURA 4.** Curva COR de FC al ingreso (lat por min). Área bajo la curva de una FC > 85 lat por min: 0,64, sensibilidad 60%, especificidad 76%, p=0,03 (IC 95% 0,50-0,78).

0,76, sensibilidad 68%, especificidad 86%, P=0,001 (IC95% 0,64-0,88); FC >85 lpm, área bajo la curva 0,65, sensibilidad 60%, especificidad 76%, P=0,033 (IC95% 0,50-0,78). Se relacionaron los puntos de corte establecidos con eventos.

En la *Tabla 1* podemos apreciar las características de la población. En la *Tabla 2* se muestra el análisis multivariado donde fueron predictores de eventos combinados (muerte, reinfarcto, insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico): hs-cTnT  $\geq 2.310$  ng/L OR=17,22, P<0,001, (IC95% 3,5-83,31); NT-ProBNP  $\geq 900$  pg/ml OR=2,3, P=0,035 (IC95% 1,22-5,06); FE<47% OR=1,92, P=0,028 (IC95% 1,02-3,52).

Una hs-cTnT  $\geq 2.310$  ng/L identificó 58,3% de eventos combinados comparado con 7% de eventos en aquellos pacientes con valores de troponina T menores a este valor.

En la *Tabla 3* se muestra la correlación con eventos: insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico, reinfarcto y muerte.

**TABLA 1.**

Características de la población

Variable	% , n
Edad, años	64,4±15
Sexo masculino	81% (74)
Dislipidemia	38% (35)
Hipertensión arterial	64% (59)
Diabetes	23% (21)
Tabaquismo	36% (33)

%, n (porcentaje, número);

Cuando se analizó el remodelado ventricular, en quienes tenían valores de hs-cTnT  $\geq 2.310$  ng/dl, se observó reducción de la fracción de eyección (52,4 a 49,2%), P=0,001 y aumento del diámetro del fin de diástole (46,4 a 51,3 mm), P=0,001.

La supervivencia a 2 años en aquellos pacientes que tuvieron hs-cTnT  $\geq 2.310$  ng/L fue de 72% vs 91,8% (P=0,01) cuando no fue así.

## DISCUSIÓN

La hs-cTnT tuvo el mejor punto de corte en la curva ROC, con un punto de corte  $\geq 2.310$  ng/L, fue predictor independiente de eventos junto a la FEVI y un valor de NT-proBNP  $\geq 900$  pg/ml se asoció a remodelado ventricular.

### Puntos de corte de marcadores de daño miocárdico y variables a la admisión.

La evaluación del tamaño del infarcto es importante para predecir su curso clínico posterior y validar la efectividad de las intervenciones terapéuticas (Ibáñez B, et al. EHIJ 2018). Las estimaciones cuantitativas del tamaño del infarcto se consideran el estándar de oro, pero el método tiene poca relevancia clínica. Varios métodos no invasivos, como electrocardiografía, ecocardiografía, ventriculografía izquierda, mediciones basadas en radionucleidos, y liberación de biomarcadores cardíacos fueron propuestos en este sentido.

Inicialmente la extensión de la lesión miocárdica fue evaluado por curvas de liberación de isoenzima de CK-MB<sup>12,13</sup>. Muchos cardiólogos usaron el pico de CK-MB para obtener una estimación cualitativa del tamaño del IAM, y en la actualidad se vio que cuando su valor se incrementa 10 veces se incrementa el riesgo de eventos. Sin embargo, las limitaciones bien conocidas de mediciones de CK-MB, como la corta duración del aumento después del IAM, frecuente muestreo para evaluación de concentraciones máximas y falta de especificidad por daño cardíaco, han estimulado la búsqueda de un biomarcador más adecuado para dimensionar los infartos<sup>14,15</sup>.

Las troponinas cardíacas se han propuesto recientemente como estándar bioquímico para el diagnóstico de IAM (Thygesen K, et al. Circulation 2018), en consecuencia, los hospitales deben considerar el reemplazo total de CK-MB con troponinas cardíacas (Ibáñez B, et al. EHIJ 2018). Algunos estudios clínicos han examinado la correlación de la

TABLA 2.

Análisis multivariado.

Variable	OR	IC 95%	P
Glóbulos blancos >11.910/mm <sup>3</sup>	0,29	1-1,05	0,29
Fracción de eyección <47%	1,92	1,02-3,52	0,028
Frecuencia cardíaca >85 lpm	1,01	0,97-1,06	0,48
hs-cTnT ≥2.310 ng/L	17,22	3,5-83,31	<0,001
NT-proBNP ≥900 pg/ml	2,3	1,22-5,06	0,035
Infradesnivel del segmento ST	2,02	0,33-12,7	0,42

hs-cTnT: Troponina T cardíaca de alta sensibilidad; NT-proBNP: fragmento N-terminal del péptido natriurético cerebral.

TABLA 3.

Correlación con eventos: reinfarcto, insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico, y muerte (%).

Variable	hs-cTnT <2.310 ng/L	hs-cTnT ≥2.310 ng/L	P
hs-cTnT	7,1 % (4 ptes)	58,3 % (21 ptes)	0,001
FC (>85 lpm)	23,9% (16 ptes)	60% (15 ptes)	0,14
GB >11.910/mm <sup>3</sup>	25,5% (17 ptes)	64% (16 ptes)	0,001
FEVI <47%	15,1 (8 ptes)	51,4% (18 ptes)	0,001
Insuficiencia cardíaca	11 (184)	17 (161)	<0,0001

hs-cTnT: Troponina de alta sensibilidad; GB: glóbulos blancos; FC: Frecuencia cardíaca (lpm: latidos por minuto); FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo.

liberación de troponina cardíaca con tamaño del infarto y disfunción ventricular izquierda<sup>16</sup>. En el infarto agudo de miocardio, la extensión del daño miocárdico está estrechamente relacionado con el pronóstico, y el tamaño del infarto es el determinante más fuerte (Dalal JJ, et al. 2016).

La determinación temprana del tamaño del infarto es clave para evaluar el riesgo futuro y optimizar estrategias terapéuticas, así como para determinar la estancia hospitalaria. Los marcadores bioquímicos permanecen como un método realista y simple en la práctica contemporánea para la estimación del tamaño del infarto.

La cinética de liberación de las troponinas cardíacas en el contexto de necrosis miocárdica se caracteriza por una liberación inicial citosólica con pico en el caso de reperfusión y luego una fase de meseta que disminuye lentamente reflejando degradación del pool fijo<sup>17</sup>.

La estimación del tamaño del infarto guiada por troponina cardíaca es útil para ensayos clínicos en al menos dos aspectos<sup>18</sup>: En primer lugar, la troponina cardíaca se puede emplear como criterio sustituto de la valoración del tamaño del infarto en ensayos dirigidos a cardioprotección y reducción del tamaño del infarto. En segundo lugar, la troponina cardíaca es un método atractivo para la identificación simple y objetiva de pacientes de alto riesgo que se beneficiarán de intervenciones dirigidas a mejorar el resultado a largo plazo<sup>19</sup>.

Niveles máximos de troponina se correlacionan con el tamaño del infarto y la FEVI, principales determinantes de la mortalidad después del infarto. Así, varios ensayos mostraron peores resultados clínicos con niveles crecientes de troponina en STEMI<sup>20</sup>.

Las troponinas de alta sensibilidad demostraron ser útiles para la estimación de la complejidad y extensión de las lesiones coronarias y el tamaño del infarto en esta población<sup>21</sup>.

En los 92 pacientes con STEMI estudiados en el Instituto "Juana F Cabral", el punto de corte ≥2.310 ng/L con troponina T de alta sensibilidad, permitió la correlación con eventos: 58,3% vs 7,1% en aquellos con troponina de alta sensibilidad menor al punto de corte señalado (P=0,001).

En una gran cohorte de más de 12.000 pacientes con síndrome coronario agudo, hubo un incremento de la mortalidad a largo plazo al aumentar los niveles de troponina cardíaca máxima durante la hospitalización, en aquellos tratados médicamente sin revascularización (Bagai A, et al. 2015). Sin embargo, entre los tratados con revascularización, la mortalidad a largo plazo fue similar, independientemente de la magnitud del pico de troponina durante la hospitalización. La mortalidad aumentó con los niveles más altos de troponina, lo cual podría ser consecuencia del daño miocárdico lo suficientemente extenso como para deteriorar la función del ventrículo izquierdo. Estudios previos de pacientes con SCA de alto riesgo encontraron que cualquier concentración de troponina por encima del nivel de detección del ensayo se asoció a mayor riesgo<sup>21</sup>.

Dado que la liberación de Troponina cardíaca depende de la perfusión miocárdica, los clínicos deben ser conscientes de que los IAM con «arteria abierta» pueden producir cambios de Troponina tal vez de mucha menor magnitud que aquellos que ocurren en presencia de una arteria totalmente ocluida<sup>22</sup>.

En el análisis multivariado se relacionaron con riesgo de eventos la hs-cTnT (OR 17,22), un valor de NT-ProBNP ≥900 pg/ml y una FEVI menor al 47% (OR 1,92).

### Troponina y remodelado ventricular

La FEVI es un indicador pronóstico muy potente después de un infarto<sup>10</sup>. Existe una relación inversa potente

entre función del ventrículo izquierdo y evolución de pacientes luego de un infarto, con aumento de mortalidad en aquellos con FEVI menor de 40%. Apple y colaboradores mostraron una buena correlación entre el pico de Troponina I cardíaca (cTnI) y FEVI<sup>23</sup>. Las concentraciones plasmáticas de cTnI a 1 a 3 días después de la angioplastia primaria en pacientes con un primer infarto se correlacionó significativamente con la FEVI evaluada a un mes luego del evento.

En el presente estudio el remodelado ventricular, en quienes tenían valores de hs-cTnT  $\geq 2.310$  ng/dl, hubo una reducción significativa de la FEVI (52,4 comparada con 49,2%) y aumento significativo del diámetro del fin de diástole (46,4 comparado con 51,3 mm). Por lo tanto, valores de hs-cTnT  $\geq 2.310$  ng/L permitieron confirmar la posibilidad de una disfunción cardíaca subyacente y determinar el remodelado ventricular que requerirá de terapia apropiada.

En el STEMI la terapia de reperfusión oportuna reduce el tamaño del infarto y preserva la función ventricular izquierda (Shah ASV, et al *BMJ* 2015). Después de la restauración de la perfusión tisular, algún grado de aturdimiento miocárdico se observa en la mayoría de los pacientes. El tamaño del infarto es el determinante más importante de la función y los volúmenes ventriculares izquierdos (Panteghini M, et al. 2005). La troponina representa una herramienta útil y simple para la estratificación del riesgo temprano después del IAM, complementario a la evaluación ecocardiográfica.

### Troponina y eventos

Namara y cols llevaron a cabo un estudio que incluyó 243.440 pacientes con IAM (STEMI e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST [NSTEMI]), reclutados de 655 hospitales diferentes<sup>24</sup>. La mortalidad hospitalaria ocurrió en 4,6% de todos los pacientes. El incremento de 5 puntos en el valor cTnT, en relación al punto de referencia, se asoció con 4% de aumento del riesgo de hospitalización y mortalidad por todas las causas<sup>25</sup>.

En el presente trabajo una hs-cTnT  $\geq 2.310$  ng/L identificó 58,3% de eventos combinados comparado con 7% en aquellos con valores de troponina T menores a este valor, elemento fundamental a considerar en la estratificación de riesgo de pacientes con STEMI por lo que se debería considerar este biomarcador como un importante variable a la hora de decidir la estratificación de riesgo y el alta hospitalaria estos pacientes.

### Predictores pronósticos

La contribución de los valores de cTnT en la predicción de mortalidad en la población general fue explorada por van der Linden y colaboradores, en un meta análisis que incluyó 11 estudios, con un total de 65.019 sujetos (edad 30-77 años) y mediana de seguimiento entre 46-240 meses<sup>26,27</sup>. Siete estudios (con 45.956 sujetos) describieron la mortalidad cardiovascular, mientras que la mortalidad por todas las causas se informó en 10 estudios (con 48.679 sujetos). Se encontró una asociación significativa entre el aumento de los valores basales de cTnT y mortalidad cardiovascular

(HR por 1-SD 1,29; IC95% 1,20-1,38), así como entre el valor basal de cTnT y mortalidad por todas las causas (HR por 1-SD 1,18; IC95%, 1,11-1,26)<sup>28</sup>.

La asociación entre valores cTnT y mortalidad cardiovascular eran marginalmente más fuertes, aunque globalmente comparables, para cTnT (HR por 1-SD 1,37; IC95% 1,23-1,52) que para cTnI (HR por 1-SD 1,21; IC95% 1,16-1,26). Evidencia similar surgió para mortalidad por cualquier causa, por lo que cTnT (HR por 1-SD 1,31; IC95% 1,13-1,53) tuvo un valor predictivo marginalmente mejor que cTnI (HR por 1-SD 1,14; IC95% 1,06-1,22). Finalmente una mejora modesta, pero estadísticamente significativa, podría ser observada cuando cTnT o cTnI se incluyeron en modelos multivariados de predicción (de 0,3% a 4%) (Neumann T, et al. *NEJM* 2019).

En el presente trabajo en el análisis multivariado, fueron predictores de eventos combinados (muerte, reinfarto, insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico): la hs-cTnT con un OR=17,22, NT-proBNP con OR=2,3 y la FEVI <47% OR=1,92.

Ottani y cols seleccionaron 19 estudios, un total de 18.982 pacientes (13.227 con infarto de miocardio con STEMI y 5.655 con NSTEMI, que fueron seguidos entre 5-36 meses<sup>29</sup>. En todo el grupo de pacientes, el valor de cTnT elevado se asoció significativamente con un mayor riesgo de mortalidad a 30 días (OR 3,44). El riesgo conferido por el aumento de la concentración de cTnT se encontró que era marginalmente mayor en pacientes con NSTEMI (OR 4,19) que en aquellos con STEMI (OR 4,11)<sup>30</sup>. Según los autores, el riesgo de las cTnI y cTnT fueron globalmente similares.

En el presente trabajo la supervivencia a 2 años en aquellos pacientes que tuvieron hs-cTnT  $\geq 2.310$  ng/L fue de 72% vs 91,8% (p = 0,01) cuando no fue así.

### Limitaciones

Dos limitaciones importantes, a tener en cuenta en el presente trabajo fueron el número reducido de pacientes y la participación de un único centro.

### Implicaciones clínicas

Las troponinas cardíacas de alta sensibilidad, al permitirle al médico evaluar la extensión de la lesión sufrida por el miocardio, proporcionarían una herramienta útil para dirigir las terapias<sup>31,32</sup>. Los datos obtenidos sugieren que las mismas proporcionan información importante para la estratificación de riesgo de pacientes con STEMI en el momento del alta.

Con certeza se necesitan más estudios para comprender cómo la troponina cardíaca en conjunto con otros datos en la admisión puede integrar un score de riesgo y así ser utilizada de manera sistemática para estimar el tamaño del infarto y estratificar el riesgo<sup>33,34</sup>.

Los datos proporcionados por la presente investigación son prometedores e indican que valores de hs-cTnT  $\geq 2.310$  ng/L podrían proporcionar una herramienta de valor para la estratificación de riesgo temprano, complementaria a la determinación de la función cardíaca, volúmenes ventriculares

y determinaciones de NT-ProBNP, para valorar la posibilidad de disfunción cardíaca subyacente y determinar el remodelado ventricular que requerirá de terapia apropiada, con la posibilidad cierta de agregar sacubitrilo-valsartan<sup>35,36,37</sup>.

## CONCLUSIONES

La troponina T cardíaca de alta sensibilidad tuvo el mejor punto de corte en las curvas ROC y un punto de corte  $\geq 2.310$  ng/L permitiría predecir eventos. Además, fue predictor independiente junto al deterioro de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y a un valor de NT-proBNP  $\geq 900$  pg/ml, el que se asoció a remodelado ventricular.

## BIBLIOGRAFIA

- Ibáñez B, James S, Agewall S, et al for the Task Force Members. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) *Eur Heart J* **2018**; 39: 119-77
- Neumann JT, Twerenbold R, Ojeda F, et al Application of high-sensitivity troponin in suspected myocardial infarction. *N Engl J Med* **2019**; 380: 2529-40.
- Möckel M. Biomarkers in the diagnosis of cardiovascular emergencies : Acute coronary syndrome and differential diagnoses. *Internist (Berl)* **2019**; 60 (6): 564-70.
- Apple FS, Sandoval Y, Jaffe AS, Ordonez-Llanos J. Cardiac troponin assays: guide to understanding analytical characteristics and their impact on clinical care. *Clinical Chemistry* **2017**; 63 (1): 73-81.
- Apple FS, Collinson PO. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clinical Chemistry* **2012**; 58 (1): 54-61.
- Pickering JW, Greenslade JH, Cullen L, et al. Validation of presentation and 3 h high-sensitivity troponin to rule-in and rule-out acute myocardial infarction. *Heart* **2016**; 102: 1270-78.
- Alquézar-Arbé A, Sionis A, Ordoñez-Llanos J. Cardiac troponins: 25 years on the stage and still improving their clinical value. *Crit Rev Clin Lab Sci* **2017**; 54: (7-8): 551-71.
- Macín SM, Reyes L, Lange JN, et al. Serial troponin measurements after acute coronary syndrome. Modifies the definition of infarction in chronic coronary patients? *Rev Fed Arg Cardiol* **2017**; 46 (2): 64-68.
- Pickering JW, Than MP, Cullen L, et al. Rapid rule-out of acute myocardial infarction with a single high-sensitivity cardiac troponin T measurement below the limit of detection: a collaborative meta-analysis. *Ann Intern Med* **2017**; 166: 715-24
- Bhoi S, Verma P, Vankar S, Galwankar S. High sensitivity troponins and conventional troponins at the bedside. *Intern J Crit Illn Inj Sci* **2014**; 4 (3): 253-56.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al for the Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/ American College of Cardiology (ACC)/ American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction, Fourth universal definition of myocardial infarction. *Circulation* **2018**; 138 (20): e618-e651.
- Vylegzhanina AV, Kogan AE, Katrukha IA, et al. Anticardiac troponin autoantibodies are specific to the conformational epitopes formed by cardiac troponin I and troponin T in the ternary troponin complex. *Clin Chem.* **2017**; 63: 343-50.
- Body R, Reynard C. One shot to rule out: does the limit of detection of a high-sensitivity troponin assay hit the mark? *Clin Chem.* **2017**; 63: 21-23.
- Christenson E, Christenson RH. Characteristics of cardiac troponin measurements. *Cor Art Dis* **2013**; 24: 698-704.
- Dalal JJ, Ponde CK, Pinto B, et al. Time to shift from contemporary to high-sensitivity cardiac troponin in diagnosis of acute coronary syndromes. *Indian Heart J* **2016**; 68 (6): 851-55.
- Panteghini M, Bonetti G, Pagani F, et al. Measurement of troponin I 48 h after admission as a tool to rule out impaired left ventricular function in patients with a first myocardial infarction. *Clin Chem Laboratory Med* **2005**; 43: 848-54.
- Shah ASV, Griffiths M, Lee KK, et al. High sensitivity cardiac troponin and the under-diagnosis of myocardial infarction in women: prospective cohort study. *BMJ.* **2015**; 350: h626.
- Hallén J. Troponin for the estimation of infarct size: what have we learned? *Cardiology* **2012**; 121: 204-12.
- Giannitsis E, Steen H, Kurz K, et al. Cardiac Magnetic Resonance Imaging Study for Quantification of Infarct Size Comparing Directly Serial Versus Single Time-Point Measurements of Cardiac Troponin T. *J Am Coll Cardiol* **2008**; 51: 307-14
- Bagai A, Huang Z, Lokhnygina Y, et al. Magnitude of troponin elevation and long-term clinical outcomes in acute coronary syndrome patients treated with and without revascularization. *Circ Cardiovasc Interv.* **2015**; 8: e002314
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *J Am Coll Cardiol.* **2018**; 72 (18): 2231-64.
- Jaffe AS, Ordonez-Llanos J. Troponina cardíaca ultrasensible: de la teoría a la práctica clínica / High-sensitivity cardiac troponin: from theory to clinical practice. *Rev Esp Cardiol.* **2013**; 66 (9): 687-91.
- Apple FS, Sharkey SW, Falahati A, et al. Assessment of left ventricular function using serum cardiac troponin I measurements following myocardial infarction. *Clin Chim Acta* **1998**; 272 (1): 59-67.
- Namara RL, Kennedy KF, Cohen DJ, et al. Predicting in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* **2016**; 68: 626-35.
- Lippi G, Cervellini G, Sanchis-Gomar F. Predicting mortality with cardiac troponins: recent insights from meta-analyses. *Diagnosis (Berl)* **2019**; Oct 17. doi.org/10.1515/dx-2019-0061
- van der Linden N, Klinkenberg LJ, Bekers O, et al. Prognostic value of basal high-sensitive cardiac troponin levels on mortality in the general population: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* **2016**; 95: e5703
- Sze J, Mooney J, Barzi F, et al. Cardiac troponin and its relationship to cardiovascular outcomes in community populations – a systematic review and meta-analysis. *Heart Lung Circ* **2016**; 25: 217-28.
- Neumann T, Twerenbold R, Ojeda F, et al. Application of high-sensitivity troponin in suspected myocardial infarction. *N Engl J Med* **2019**; 380: 2529-40.
- Macín SM, Perna E, Farias E, Badaraco J, La troponina T es un marcador precoz de reperfusión en el infarto agudo de miocardio. *Rev Arg Cardiol* **2001**; 69: 501-509.
- Ottani F, Galvani M, Nicolini FA, et al. Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* **2000**; 140: 917-27.
- Hoeller R, Rubini Gimenez M, Reichlin T, et al. Normal presenting levels of high-sensitivity troponin and myocardial infarction. *Heart* **2013**; 99: 1567-72.
- Klingenberg R, Matter CM, Wyss C, et al. High-sensitivity troponin and the application of risk stratification thresholds in patients with suspected acute coronary syndrome. *Eur Cardiol* **2012**; 8 (3): 181-85.
- Giménez MRI, Twerenbold R, Tobias R, et al. Direct comparison of high-sensitivity-cardiac troponin I vs. T for the early diagnosis of acute myocardial infarction *Eur Heart J* **2014**; 35: 2303-11.
- Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* **2009**; 361: 858-67.
- Mohammad MA, Koul S, Smith JG, et al. Predictive value of high sensitivity-troponin t for systolic dysfunction and infarct size (6 months) after st-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* **2018**; 122 (5): 735-43.
- Aimo A, Gaggin HK, Barison A, et al. Imaging, biomarker, and clinical predictors of cardiac remodeling in heart failure with reduced ejection fraction. *JACC Heart Failure* **2019**; 7 (9): 782-94.
- Namara RL, Kennedy KF, Cohen DJ, et al. Predicting in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* **2016**; 68: 626-35