

Comparación entre Troponina I Cardíaca y CK-MB masa en Síndrome Coronario Agudo Sin Supradesnivel de ST

Elizabete Silva dos Santos, Valéria Troncoso Baltar, Marcos Paulo Pereira, Luiz Minuzzo, Ari Timerman, Álvaro Avezum
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP - Brasil

Resumen

Fundamento: Hay dudas sobre el valor pronóstico comparativo entre troponina I cardíaca (cTnI) y CK-MB en síndrome coronario agudo (SCA).

Objetivo: Comparar el valor pronóstico entre la cTnI y la CK-MB masa en pacientes con SCA sin supradesnivel del segmento ST.

Métodos: Fueron analizados 1.027 pacientes, de modo prospectivo, en un centro terciario de cardiología. Combinaciones de los biomarcadores fueron examinadas: cTnI normal, CK-MB masa normal (65,5%); cTnI normal, CK-MB masa elevada (3,9%); cTnI elevada, CK-MB masa normal (8,8%); cTnI elevada, CK-MB masa elevada (20,7%). Análisis multivariado de variables clínicas, electrocardiográficas y de laboratorio determinó el valor pronóstico independiente de los biomarcadores para el evento de muerte o (re)infarto en 30 días.

Resultados: Pacientes con por lo menos un biomarcador elevado eran más añosos ($p = 0,02$) y del sexo masculino ($p < 0,001$). Uso previo de aspirina ($p = 0,001$), betabloqueante ($p = 0,003$) o estatina ($p = 0,013$) fue más frecuente en aquellos sin elevación de la cTnI. Pacientes con elevación de ambos biomarcadores tenían más depresión del segmento ST ($p < 0,001$) o creatinina elevada ($p < 0,001$). En análisis multivariado con inclusión de la cTnI, la CK-MB masa no fue variable independiente del evento de muerte o (re)infarto en 30 días (*odds ratio* [OR] 1,16; $p = 0,71$). Cuando no se incluyó la cTnI, se tuvo: edad (OR 1,07; $p < 0,001$); sexo masculino (OR 1,09; $p = 0,77$); diabetes mellitus (OR 1,95; $p = 0,02$); accidente cerebro vascular previo (OR 3,21; $p = 0,008$); creatinina elevada (OR 1,63; $p = 0,002$); elevación de la CK-MB masa (OR 1,96; $p = 0,03$); estadística-C 0,77 ($p < 0,001$).

Conclusión: Con dosaje de la cTnI, la CK-MB masa puede ser dispensable para evaluación pronóstica. En la indisponibilidad de la cTnI, la CK-MB masa es aceptable para decisión terapéutica. (Arq Bras Cardiol 2011;96(3):179-187)

Palabras clave: Síndrome coronario agudo, troponina I, creatinina, infarto de miocardio, pronóstico.

Introducción

Las troponinas cardíacas son consideradas los más específicos marcadores de injuria miocárdica, demostrando superioridad en el diagnóstico de infarto agudo de miocardio (IAM)¹. Desde 1992, su valor pronóstico fue convincentemente demostrado², siendo de gran valor para prever eventos cardiovasculares adversos, como muerte o infarto de miocardio. Son esenciales para estratificación de riesgo de pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) sin supradesnivel del segmento ST (SST)³. Entre tanto, no deben ser analizadas aisladamente para ese objetivo, porque

pacientes sin elevación de troponina cardíaca pueden tener un sustancial riesgo de eventos adversos³.

La fracción MB de la creatinofosfoquinasa (CK-MB) por mucho tiempo ha sido considerada un marcador para el diagnóstico de IAM, sin embargo es menos sensible y específica, en comparación con las troponinas cardíacas³. Alrededor de 30% de los pacientes con disconfort torácico en reposo y que no presentan elevación de la CK-MB, tendrán un diagnóstico de IAM cuando sean evaluados por el dosaje de las troponinas cardíacas³. Además de eso, bajos niveles de CK-MB pueden ser encontrados en la sangre de personas sanas, así como niveles elevados ocurren con lesión del músculo esquelético⁴.

Por lo tanto, hay dudas con relación al valor pronóstico comparativo entre las troponinas cardíacas y la CK-MB, especialmente entre poblaciones no seleccionadas de pacientes con SCA.

El objetivo de esta investigación fue comparar el valor pronóstico de la troponina I cardíaca (cTnI) y de la CK-MB masa en una población consecutiva de pacientes con diagnóstico clínico de SCA sin SST (angina inestable o IAM).

Correspondencia: Elizabete Silva dos Santos •

Rua das Rosas, 126 Apto 32 - Mirandópolis - 04048-000 - São Paulo, SP - Brasil

E-mail: elizabetessantos@cardiol.br

Artículo recibido en 28/02/10; revisado recibido en 27/06/10; aceptado en 29/07/10.

Métodos

Población-blanco

Fueron analizados prospectivamente pacientes consecutivos con diagnóstico clínico de SCA sin SST admitidos del 1 de julio de 2004 al 31 de octubre de 2006, en la sala de emergencias de un centro terciario de cardiología. Los pacientes fueron elegibles si presentasen edad igual o mayor a 18 años y síntomas consistentes con isquemia coronaria aguda dentro de las últimas 48 horas (dolor precordial o retroesternal descrito como disconfort, aprieto o quemazón con duración mayor a 10 minutos; disnea o síncope de origen isquémico agudo). Fueron excluidos aquellos individuos que presentasen angina inestable secundaria⁵; alteraciones confundidoras del electrocardiograma (ECG) de admisión (ritmo de marcapasos, fibrilación atrial, bloques de rama); o aquellos con sospecha de infarto con SST en evolución.

El Comité de Ética en Investigación local aprobó el protocolo del estudio y todos los pacientes firmaron término de consentimiento libre y aclarado.

Electrocardiograma

Ya como parte de la rutina de la sala de emergencias, todos los pacientes fueron sometidos a ECG de 12 derivaciones en la admisión, diariamente, si presentasen recurrencia de los síntomas isquémicos y después de procedimientos de revascularización miocárdica.

Las siguientes anomalías del ECG de admisión fueron analizadas: depresión del segmento ST igual o mayor a 0,5 milímetros (mm) en por lo menos una derivación, con excepción de aVR, que fue medida a 80 milisegundos a partir del punto J, seguida de segmento ST horizontal o descendente; inversión de la onda T igual o mayor a 1 mm en dos derivaciones contiguas medidas por el punto nadir; ondas Q patológicas de por lo menos 0,04 segundos o más, con una amplitud mayor de un tercio de la onda R subsecuente en dos derivaciones contiguas.

Exámenes de laboratorio

Todos los exámenes de laboratorio fueron analizados en el laboratorio local, utilizando sus límites de referencia. Fueron realizadas dos colectas de sangre en las primeras 24 horas de la admisión. La primera recolección fue realizada para análisis del hemograma, glicemia, creatinina, dosaje de la cTnI, CK-MB masa y proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us). La segunda recolección fue realizada 12 horas después de la primera para dosaje de la cTnI, CK-MB masa y PCR-us. Para análisis de los biomarcadores las muestras de sangre fueron colectadas en tubo seco sin anticoagulante, centrifugadas inmediatamente y mantenidas en el freezer a menos 80° C. Fueron dosadas por el método de quimioluminiscencia automatizada por el IMULITE DPC MedLab. El valor de referencia para cTnI fue menor a 0,5 ng/ml con sensibilidad analítica de 0,5 ng/ml. Los valores de referencia para CK-MB masa fueron de hasta 4,5 ng/ml. El coeficiente de variación intraensayo fue en la franja diagnóstica de 2,5%. Fue seleccionado el mayor valor de la cTnI, de la CK-MB masa y de la PCR-us entre las dos colectas para análisis en el estudio.

Desenlaces analizados

Durante la internación, los pacientes eran controlados por medio de visitas médicas en la sala de emergencias, en la unidad coronaria o en la sala y, posteriormente, después del alta hospitalaria por contacto telefónico, para verificación de la presencia o no de los desenlaces clínicos. El desenlace primario del estudio fue el evento combinado de muerte por todas las causas o infarto (reinfarto) ocurridos en el período de hasta 30 días. Dentro de las primeras 24 horas de admisión, el paciente fue considerado que había desenlace de infarto (reinfarto) si ocurriesen síntomas isquémicos con elevación del segmento ST. En ese período, la elevación de la CK-MB o de la cTnI, sin elevación del segmento ST, fue considerada relacionada al evento de la admisión. Después de 24 horas, el infarto fue diagnosticado por la presencia de nuevas ondas Q o nuevas elevaciones de la CK-MB, encima del límite de la normalidad con o sin alteración electrocardiográfica. A los pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea o a cirugía de revascularización miocárdica, la elevación encima de tres o cinco veces el límite de la normalidad de la CK-MB, después del procedimiento, respectivamente, fue necesaria para el diagnóstico de infarto relacionado al procedimiento^{6,7}.

Análisis estadístico

Las variables continuas son descriptas como medias \pm error estándar y las variables categóricas como frecuencias simples o relativas. La cTnI y la CK-MB masa fueron analizadas como variables dicotómicas. Fue considerada elevación de la cTnI cuando fue encontrado valor igual o mayor a 0,5 ng/ml y elevación de la CK-MB masa cuando fue valor mayor a 4,5 ng/ml.

La población fue dividida en cuatro grupos de combinación entre la cTnI y la CK-MB masa (cTnI normal y CK-MB masa normal; cTnI normal y CK-MB masa elevada; cTnI elevada y CK-MB masa normal; cTnI elevada y CK-MB masa elevada) y fue analizada la relación entre el número y el tipo de biomarcador elevado con las características basales, tratamiento en el hospital y resultados. Fue realizado análisis univariado entre los grupos de combinación de elevación de los biomarcadores para examinar el valor pronóstico, separadamente, de cada uno de ellos, para el evento combinado de muerte o infarto (reinfarto) en 30 días.

Para el análisis descriptivo se realizó modelo de regresión logística simple para variables previamente seleccionadas como predictoras del evento combinado. Se calcularon los *odds ratio* medios con sus respectivos intervalos de confianza y niveles descriptivos. En seguida, fue realizado análisis de regresión logística múltiple para determinar el valor pronóstico independiente de la cTnI y de la CK-MB masa, con ajuste para las variables con nivel de significación menor de 10% en el análisis de regresión logística simple, también como sexo aun con nivel de significación igual o mayor a 10%. Métodos de *stepwise backward* y *forward* fueron utilizados en ese análisis y los modelos resultantes fueron comparados para elaboración de un modelo final, que por su vez incluyó la variable sexo. En el modelo final fueron retenidas y consideradas significativas las variables con nivel descriptivo menor de 0,05. La precisión predictiva del

modelo fue evaluada por la estadística- C^2 y la calibración fue medida por el test de ajuste de Hosmer-Lemeshow.

Todos los análisis fueron realizados por medio del programa *SPSS for Windows* versión 13.0 (SPSS Institute, Chicago, Illinois).

Resultados

Un total de 1027 pacientes correspondió a la población del estudio. Fueron 589 hombres (57,4%) y la media de edad de 61,55 años ($\pm 0,35$). En la admisión, 724 pacientes (70,5%) relataron dos o más episodios de dolor precordial en las últimas 24 horas, mientras siete (0,7%) presentaron síntomas ocurridos hacía más de 24 horas, aunque menos de 48 horas. En el momento de la admisión, fue relatado dolor precordial en 782 pacientes (76,1%) y el equivalente isquémico ocurrió en nueve, siendo disnea en seis (0,6%) y síncope en tres (0,3%). En 258 pacientes (25,1%) el diagnóstico fue de IAM sin SST, en 744 (72,4%) angina inestable III B y en 25 (2,4%) angina inestable III C. La mortalidad hospitalaria fue de 2% (21 pacientes) y 2,2% (23 pacientes) sufrieron infarto (reinfarto) en el hospital. En 30 días la proporción de pacientes con el evento combinado de muerte o infarto (reinfarto) fue de 5,3% (54 pacientes). La distribución de las modalidades de infarto (reinfarto) en 30 días fue de 12 pacientes (1,2%) con elevación del segmento ST y 27 pacientes (2,6%) sin elevación del segmento ST. En un paciente, no fue determinada la modalidad de infarto (reinfarto) en el seguimiento de 30 días por haber presentado ese evento seguido de óbito en otra institución.

Con la población dividida en cuatro grupos de combinación entre la cTnI y la CK-MB masa, se presentan en la Tabla 1 las características clínicas y resultados de acuerdo con la elevación de los biomarcadores. Pacientes con por lo menos un biomarcador elevado eran más añosos ($p = 0,02$) y del sexo masculino ($p < 0,001$). Intervención coronaria percutánea (ICP) previa ocurrió más en los pacientes sin elevación de los biomarcadores ($p = 0,05$). Uso previo de aspirina ($p = 0,001$), betabloqueante ($p = 0,003$) y estatina ($p = 0,013$) fueron más frecuentes en pacientes sin elevación de la cTnI. Pacientes con elevación de ambos biomarcadores presentaron más depresión del segmento ST en el ECG de la admisión ($p < 0,001$) y más alto nivel de creatinina ($p < 0,001$). Frecuencia cardíaca basal más elevada también ocurrió más constantemente en aquellos con elevación de la cTnI ($p < 0,0001$). Durante la internación no hubo diferencia significativa con relación a la administración de aspirina ($p = 0,84$), betabloqueante ($p = 0,34$), clopidogrel ($p = 0,09$) y estatina ($p = 0,16$). Sin embargo, los pacientes con cTnI elevada fueron más intensamente medicados con inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina ($p = 0,05$).

La cinecoronariografía fue realizada en 734 (71,5%) pacientes, siendo más indicada en aquellos con por lo menos un biomarcador elevado ($p < 0,001$). Pacientes con compromiso de apenas una arteria coronaria presentaron menos elevación de los biomarcadores, en cuanto los triarteriales fueron más frecuentes en los grupos de biomarcador elevado, especialmente la cTnI ($p < 0,001$). La fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue cuantificada

en 662 pacientes (90,2%), siendo significativamente menor en los pacientes con cTnI elevada ($p < 0,001$). Procedimientos de revascularización miocárdica (ICP o cirugía) fueron más frecuentes entre aquellos con por lo menos un biomarcador elevado (cTnI o CK-MB masa) ($p < 0,001$).

El evento combinado de muerte o infarto (reinfarto) en 30 días, de acuerdo con los grupos de combinación de la cTnI y de la CK-MB masa, es presentado en la Figura 1.

La Figura 1 presenta el análisis univariado entre los grupos de combinación de elevación de los biomarcadores para examinar el valor pronóstico, separadamente, de cada uno de ellos para el evento combinado. Entre pacientes sin elevación de la cTnI, la proporción del evento combinado fue de 3,2% para pacientes sin elevación de la CK-MB masa *versus* 7,5% para pacientes con CK-MB masa elevada ($p = 0,155$). Entre pacientes sin elevación de la CK-MB masa, la proporción del evento combinado fue de 3,2% para pacientes sin elevación de la cTnI *versus* 9,9% para pacientes con cTnI elevada ($p = 0,006$). Entre pacientes con cTnI elevada la tasa del evento combinado fue de 9,9% para pacientes con CK-MB masa normal *versus* 9,4% para los pacientes con elevación de la CK-MB masa ($p = 0,892$). Entre aquellos con elevación de la CK-MB masa, la tasa del evento combinado fue de 7,5% cuando la cTnI fue normal *versus* 9,4% con elevación de la cTnI ($p > 0,999$).

En los datos de la Tabla 2 se tiene el análisis de regresión logística simple de las variables con nivel descriptivo menor de 10% y que fueron seleccionadas para el análisis de regresión logística múltiple.

En análisis de regresión logística múltiple, incluyendo la cTnI y la CK-MB masa, después de ajuste para las variables con nivel de significación $< 10\%$ en el análisis de regresión logística simple (Tabla 2), la CK-MB masa no fue una variable predictora independiente para el evento combinado de muerte o infarto (reinfarto) en 30 días (*odds ratio* [OR] 1,16; intervalo de confianza [IC] 95% 0,52 - 2,58; $p = 0,71$). De la misma forma, no hubo ningún efecto de interacción entre los dos biomarcadores (OR 0,40; IC 95% 0,08 - 1,90; $p = 0,25$). Las siguientes variables tampoco presentaron significación estadística: sexo masculino, tabaquismo, angina estable previa, enfermedad arterial periférica, enfermedad arterial coronaria previa $\geq 50\%$, frecuencia cardíaca, depresión del segmento ST, hematocrito, hemoglobina, recuento de leucocitos, PCR-us.

En seguida, dos modelos independientes de regresión logística múltiple fueron realizados, y en uno de ellos no se incluyó la CK-MB masa: aumento de la edad en años (OR 1,06; IC 95% 1,03 - 1,09; $p < 0,001$); sexo masculino (OR 1,09; IC 95% 0,59 - 2,01; $p = 0,79$); historia previa de diabetes mellitus (OR 1,90; IC 95% 1,06 - 3,42; $p = 0,03$); accidente cerebro vascular previo (OR 3,34; IC 95% 1,40 - 8,00; $p = 0,007$); elevación de la creatinina (OR 1,61; IC 95% 1,18 - 2,21; $p = 0,003$); elevación de la cTnI (OR 2,34; IC 95% 1,30 - 4,21; $p = 0,004$). La estadística-C de este modelo fue de 0,771; IC 95% 0,706 - 0,836; $p < 0,001$. En otro modelo no se incluyó la cTnI: aumento de la edad en años (OR 1,07; IC 95% 1,03 - 1,09; $p < 0,001$); sexo masculino (OR 1,09; IC 95% 0,59 - 2,02; $p = 0,77$); historia

Tabla 1 - Características de acuerdo con la combinación de elevación de la troponina I cardíaca y de la CK-MB masa

Característica clínica	cTnI normal y CK-MB masa normal (n = 683)	cTnI normal y CK-MB masa elevada (n = 40)	cTnI elevada y CK-MB masa normal (n = 91)	cTnI elevada y CK-MB masa elevada (n = 213)	p
Edad en años*	61,01 (±0,42)	63,08 (±1,62)	64,58 (±1,15)	61,66 (±0,77)	0,02
Sexo masculino, n (%)	359 (52,6)	27 (67,5)	50 (54,9)	153 (71,8)	< 0,001
Diabetes mellitus, n (%)	211 (30,9)	13 (32,5)	35 (38,5)	70 (32,9)	0,531
Tabaquismo, n (%)	136 (19,9)	6 (15,0)	21 (23,1)	50 (23,5)	0,502
Infarto previo, n (%)	303 (44,4)	22 (55,0)	40 (44,0)	86 (40,4)	0,37
Intervención coronaria percutánea previa, n (%)	210 (30,7)	19 (47,5)	22 (24,2)	60 (28,2)	0,05
Cirugía de revascularización miocárdica previa, n (%)	149 (21,8)	12 (30,0)	12 (13,2)	58 (27,2)	0,03
Frecuencia cardíaca (lpm)*	73,44(±0,48)	71,83(±1,91)	75,63(±1,12)	77,57(±1,04)	< 0,001
Presión arterial sistólica (mmHg)*	139,57(±0,99)	148,23(±4,79)	143,20(±3,00)	143,29(±1,94)	0,071
Presión arterial diastólica (mmHg)*	84,12(±0,54)	87,77(±2,18)	85,86(±1,68)	87,90(±1,14)	0,008
Medicamentos previos					
Aspirina, n (%)	499 (73,1)	36 (90,0)	61 (67,0)	133 (62,4)	0,001
Betabloqueante, n (%)	409 (59,9)	30 (75,0)	47 (51,6)	105 (49,3)	0,003
Inhibidor de la enzima convertora de la angiotensina, n (%)	398 (58,3)	24 (60,0)	49 (53,8)	106 (49,8)	0,157
Estatina, n (%)	319 (46,7)	26 (65,0)	38 (41,8)	83 (39,0)	0,01
Depresión del segmento ST ≥ 0,5 mm, n (%)	83 (12,2)	6 (15,0)	27 (29,7)	73 (34,3)	< 0,001
Elevación de la creatinina (mg/dl)*	1,07(±0,015)	1,21(±0,097)	1,15(±0,058)	1,31(±0,067)	< 0,001
Medicamentos durante la internación					
Betabloqueante, n (%)	635 (92,9)	39 (97,5)	81 (89,0)	200 (93,9)	0,34
Aspirina, n (%)	665 (97,4)	39 (97,5)	88 (96,7)	209 (98,1)	0,84
Nitroglicerina endovenosa, n (%)	643 (94,1)	37 (92,5)	84 (92,3)	204 (95,8)	0,54
Inhibidor de la enzima convertora de la angiotensina, n (%)	564 (82,6)	31 (77,5)	83 (91,2)	186 (87,3)	0,05
Estatina, n (%)	640 (93,7)	40 (100,0)	84 (92,3)	205 (96,2)	0,16
Clopidogrel, n (%)	604 (88,4)	37 (92,5)	73 (80,2)	182 (85,4)	0,09
Enoxaparina, n (%)	491 (71,9)	28 (70,0)	61 (67,0)	153 (71,8)	0,80
Cinecoronariografía en la internación, n (%)					
Uniarteriales, n (%)	105 (23,1)	6 (19,4)	12 (18,2)	23 (12,6)	
Biarteriales, n (%)	108 (23,8)	6 (19,4)	15 (22,7)	49 (26,8)	<0,001
Triarteriales, n (%)	129 (28,4)	15 (48,4)	36 (54,5)	95 (51,9)	
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (%)* †	58,32 (±13,03)	58,00 (±12,40)	55,53 (±14,64)	51,30 (±15,10)	< 0,001
Procedimiento de revascularización miocárdica (intervención coronaria percutánea o cirugía), n (%)					
	236 (34,5)	15 (37,5)	54 (59,3)	112 (52,6)	< 0,001

cTnI - troponina I cardíaca; CK-MB - fracción MB de la creatinofosfoquinasa; n - número de pacientes. * Variables continuas son presentadas como media ± error estándar. † La fracción de eyección del ventrículo izquierdo puede ser cuantificada en 662 pacientes (90,2%).

previa de diabetes mellitus (OR 1,95; IC 95% 1,08 - 3,50; $p = 0,02$); accidente cerebro vascular previo (OR 3,21; IC 95% 1,35 - 7,61; $p = 0,008$); elevación de la creatinina (OR 1,63; IC 95% 1,19 - 2,23; $p = 0,002$); elevación de la

CK-MB masa (OR 1,96; IC 95% 1,07 - 3,58; $p = 0,03$). La estadística-C de ese modelo fue de 0,772; IC 95% 0,705 - 0,839; $p < 0,001$. Por lo tanto, se observa que, cuando la cTnI no es incluida en el análisis, la CK-MB masa emerge

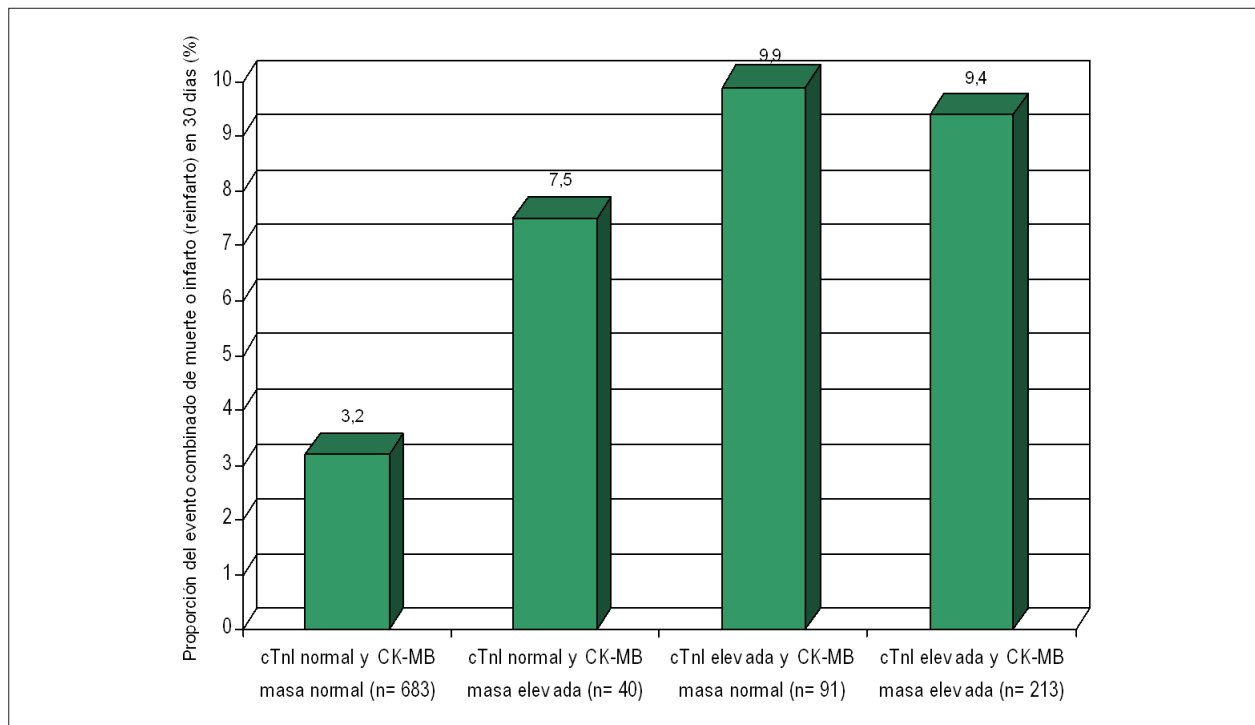


Fig. 1 - Proporción del evento combinado de muerte o infarto (reinfarto) en 30 días de acuerdo con la combinación de elevación de los biomarcadores. cTnI - troponina I cardíaca; CK-MB - fracción MB de la creatinofosfoquinasa; n - número de pacientes.

como variable pronóstica independiente para el desenlace combinado de muerte o infarto (reinfarto) en 30 días.

Como consecuencia de la importancia clínica de esos dos biomarcadores que se muestran, ya uno, ya otro, más eficientes, en el presente estudio se optó también por el análisis de la combinación de ambos en un modelo de regresión logística independiente. Para eso, se consideró como basal la ausencia de alteración en ambos, siendo ajustados los *odds ratio* para cada una de las tres categorías restantes con relación a la basal. En los datos de la Tabla 3 se observa que cuando hay elevación de la CK-MB masa, aunque sin elevación de la cTnI, no ocurre aumento significativo en el riesgo para ocurrencia del evento de muerte o infarto (reinfarto) en 30 días con relación a la ausencia de alteración de ambos. El *odds ratio* es significativamente mayor, apenas, cuando hay elevación de la cTnI (estadística-C de 0,776; IC 95% 0,712 - 0,840; $p < 0,001$; test de Hosmer-Lemeshow con $p = 0,901$).

En la Figura 2 se presenta el área bajo la curva ROC (*receiver operating characteristic*)⁹ de los modelos en los cuales fue incluido cada uno de los biomarcadores aisladamente, así como la combinación de ambos, para el evento combinado de muerte o infarto (reinfarto) en 30 días.

Discusión

El diagnóstico de IAM, basado en el criterio de la Organización Mundial de la Salud¹⁰, fue realizado, en parte, tomando como base las medidas de la CK-MB. Posteriormente, estudios demostraron que las troponinas cardíacas son indicadores pronósticos más sensibles y específicos en

pacientes con SCA¹¹. En 2000, la Sociedad Europea de Cardiología y el Colegio Americano de Cardiología publican la nueva definición de infarto basada en la elevación ya sea de la troponina o de la CK-MB, como uno de esos criterios^{12,13}. En la actualidad, por el hecho de que las troponinas cardíacas son consideradas importantes predictores de resultados adversos en pacientes con SCA, las recientes directrices^{3,14} han priorizado el uso de esos biomarcadores en la evaluación precoz de esa población. Hay fuertes evidencias de que pacientes con SCA y troponina elevada presentan un riesgo aumentado para infarto de miocardio o muerte en 30 días¹⁵. Para la definición de IAM, se ha recomendado que la elevación de las troponinas cardíacas deba ser definida como un valor que excedió el percentil 99 de una muestra de referencia^{7,16} con un coeficiente de variación que es $\leq 10\%$ para reducir resultados falsos negativos o positivos.

Estratificación de riesgo en pacientes con SCA sin SST es realizada e iniciada inmediatamente en la presentación, para buscar decisiones terapéuticas ya en el primer contacto con el paciente, siendo considerada punto clave de la evaluación inicial, porque los pacientes serán tratados de modo diferente, de acuerdo a su riesgo de muerte o de eventos isquémicos recurrentes¹⁷. Directrices actuales recomiendan esta estrategia lo más precozmente posible, con la orientación para terapia antitrombótica y antiisquémica máxima para aquellos de alto riesgo y, por otro lado, alta precoz, después de un breve período de observación, a los de más bajo riesgo^{3,14,18,19}. Pacientes que presenten disconfort torácico, deben ser sometidos a estratificación de riesgo precoz, enfocando los síntomas anginosos, hallazgos del examen físico, alteraciones electrocardiográficas y dosaje de los biomarcadores de injuria

Tabla 2 - Análisis exploratorio de potenciales determinantes del desenlace combinado de muerte o infarto (reinfarto) en 30 días

Variable	Todos los pacientes (n = 1.027)	Con desenlace combinado (n = 54)	Sin desenlace combinado (n = 973)	Odds ratio [IC 95%]	p
Clínica y demográfica					
Edad en años*	61,55 (± 0,35)	68,56 (±1,47)	61,16 (±0,35)	1,06 [1,04-1,09]	< 0,001
Sexo masculino, n (%)	589 (57,4)	34 (62,9)	555 (57,0)	1,28 [0,73-2,26]	0,39
Tabaquismo, n (%)	213 (20,7)	5 (9,2)	208 (21,3)	0,38 [0,15-0,95]	0,03
Diabetes mellitus, n (%)	329 (32,0)	26 (48,1)	303 (31,1)	2,05 [1,18-3,56]	0,01
Angina estable previa, n (%)	312 (30,4)	22 (40,7)	290 (29,8)	1,62 [0,93-2,83]	0,09
Enfermedad arterial periférica, n (%)	52 (5,1)	6 (11,1)	46 (4,7)	2,52 [1,03-6,19]	0,05
Accidente cerebro vascular, n (%)	56 (5,5)	8 (14,8)	48 (4,9)	3,35 [1,50-7,50]	0,007
Enfermedad arterial coronaria previa ≥ 50%, n (%)	584 (56,9)	37 (68,5)	547 (56,2)	1,70 [0,94-3,05]	0,07
Frecuencia cardíaca basal (lpm) *	74,43 (±0,41)	77,46 (±2,06)	74,26 (±0,41)	1,02 [1,00-1,04]	0,08
Electrocardiograma					
Depresión del segmento ST ≥ 0,5 mm en, por lo menos, una derivación, con excepción de aVR, n (%)	268 (26,0)	24 (44,4)	244 (25,0)	2,39 [1,37-4,17]	0,002
Laboratorio					
Hematocrito (%)*	40,68 (±0,14)	39,57 (±0,70)	40,74 (±0,15)	0,95 [0,89-1,00]	0,06
Hemoglobina (g/dl)*	13,89 (±0,05)	13,47 (±0,25)	13,91 (±0,05)	0,84 [0,71-1,00]	0,04
Leucocitos (x10 ³ /mm ³) *	7,98 (±0,08)	8,61 (±0,44)	7,94 (±0,08)	1,09 [0,99-1,19]	0,07
Creatinina (mg/dl)*	1,13 (±0,02)	1,66 (±0,21)	1,11 (±0,02)	2,04 [1,50-2,77]	< 0,001
Elevación de la cTnI, n (%)	304 (29,6)	29 (53,7)	275 (28,2)	2,94 [1,69-5,12]	< 0,001
Elevación de la CK-MB masa, n (%)	253 (24,6)	23 (42,6)	230 (23,6)	2,40 [1,37-4,19]	0,002
PCR-us > 0,8 mg/dl, n (%)	480 (46,7)	34 (63,0)	446 (45,8)	2,00 [1,14-3,53]	0,01

cTnI - troponina I cardíaca; CK-MB - fracción MB de la creatinfosfoquinasa; PCR-us - proteína C reactiva ultrasensible; IC - intervalo de confianza. *Variables continuas son presentadas como media ± error-estándar.

Tabla 3 - Modelo de regresión logística múltiple para el desenlace de muerte o infarto (reinfarto) en 30 días incluyendo combinaciones de elevación de la troponina I cardíaca y de la CK-MB masa

Variable	β-coeficiente	Odds ratio [IC 95%]	p
Aumento de la edad en años	0,06	1,06 [1,03-1,09]	< 0,001
Sexo masculino	0,07	1,07 [0,58-1,98]	0,83
Antecedente de diabetes mellitus	0,64	1,91 [1,06-3,44]	0,03
Accidente cerebro vascular previo	1,23	3,41 [1,42-8,19]	0,006
Elevación de la creatinina	0,48	1,61 [1,18-2,20]	0,003
Combinación de la cTnI y de la CK-MB masa			
cTnI normal y CK-MB masa normal		-	0,02
cTnI normal y CK-MB masa elevada	0,80	2,22 [0,62-8,80]	0,22
cTnI elevada y CK-MB masa normal	1,00	2,72 [1,17-6,33]	0,02
cTnI elevada y CK-MB masa elevada	0,89	2,43 [1,24-4,77]	0,01
Constante	-8,28	0,00	< 0,001

cTnI - troponina I cardíaca; CK-MB - fracción MB de la creatinfosfoquinasa; IC - intervalo de confianza.

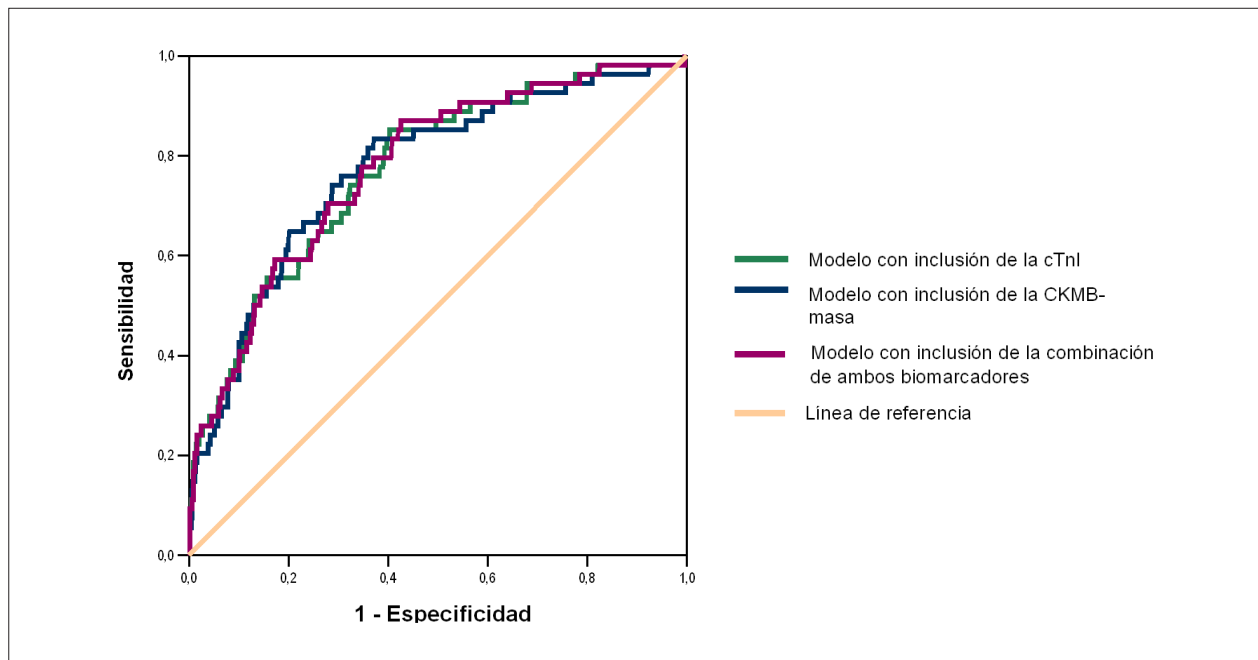


Fig. 2 - Áreas bajo la curva ROC (receiver operating characteristic) de los varios modelos de regresión logística múltiple para el evento combinado de muerte o infarto (reinfarto) en 30 días. cTnI - troponina I cardíaca; CK-MB - fracción MB de la creatinofosfoquinasa.

cardíaca (Clase I; Nivel de evidencia C)³. Con el surgimiento de las troponinas cardíacas, surge una cuestión con relación al valor pronóstico comparativo entre ellas y la CK-MB.

Yee KC et al evaluaron el valor pronóstico independiente de la CK-MB masa en 542 pacientes consecutivos con SCA y troponina negativa¹¹. Los datos de ese estudio demostraron más alta morbilidad y mortalidad en aquellos con troponina negativa y elevación de la CK-MB comparado con aquellos sin elevación de la CK-MB. Los investigadores concluyeron que, en pacientes con troponina negativa, el dosaje de CK-MB identificó significativamente pacientes de más alto riesgo de muerte y de eventos cardíacos mayores en seguimiento de seis meses. Entre tanto no fue evaluado el valor pronóstico de la CK-MB masa en pacientes con troponina elevada.

En estudio observacional prospectivo de 3138 pacientes con SCA con o sin SST, los investigadores analizaron las medidas de CK o CK-MB y troponina cardíaca en las primeras 24 horas de hospitalización²⁰. Los biomarcadores fueron interpretados de forma dicotómica (normal versus elevado). En pacientes con CK o CK-MB normal, la tasa de mortalidad en un año fue de 6,5% para pacientes con troponina normal versus 12,5% para aquellos con troponina elevada (OR no ajustado de 2,06; IC 95% 1,37-3,11; $p = 0,001$). De la misma forma entre pacientes con CK o CK-MB elevada, troponina elevada fue asociada con más alta proporción de óbito en un año (6,8% versus 11,7%; OR no ajustado de 1,83; IC 95% 1,14-2,93; $p = 0,01$). Para pacientes con troponina normal, la tasa de mortalidad en un año fue semejante, independiente del status de la CK o CK-MB (6,5% versus 6,8%; $p = 0,86$). Entre pacientes con troponina elevada, la tasa de mortalidad no difirió significativamente por el status de la CK o CK-MB (12,5% versus 11,7%; $p = 0,69$). En modelo de regresión logística multivariado los investigadores concluyen que el

dosaje elevado de la troponina fue independientemente asociado con más alta mortalidad en seguimiento de un año, mientras que la CK o CK-MB no confirió ningún valor pronóstico ($p = 0,44$). Los datos de este estudio apoyan apenas el uso de la troponina cardíaca como biomarcador para el diagnóstico de infarto del miocardio, así, como para la estratificación de riesgo en población no seleccionada de pacientes con SCA. Entre tanto, la CK o CK-MB y la troponina, no fueron analizadas en modelos de regresión logística independientes, para que fuese investigado el efecto de colinealidad entre esos biomarcadores.

En estudio prospectivo evaluando 401 pacientes consecutivos con dolor torácico de origen cardíaco, los investigadores analizaron el valor pronóstico independiente de la cTnT y de la CK-MB masa con ajuste para variables clínicas y electrocardiográficas²¹. Por medio de análisis de regresión logística múltiple se verificó que, cuando apenas la CK-MB masa (sin la inclusión de la cTnT) fue incluida en el modelo, la misma surge como marcador independiente ($p = 0,002$) para eventos cardiovasculares mayores en seguimiento de 6 meses. Sin embargo, cuando la cTnT es agregada en el análisis, la CK-MB masa pierde ese valor pronóstico independiente ($p = 0,83$), donde la cTnT $> 0,1 \mu\text{g/l}$ ($p = 0,0004$), depresión del segmento ST $> 1 \text{ mm}$ ($p = 0,003$) y la presencia de insuficiencia cardíaca ($p = 0,016$) emergen con variables pronósticas. Por lo tanto, la CK-MB masa parece rastrear la habilidad pronóstica de la cTnT, demostrando no ser variable independiente cuando la cTnT es analizada en conjunto.

Kontos MC et al evaluando la mortalidad en 30 días de 2.181 pacientes consecutivos sin elevación del segmento ST admitidos en la unidad coronaria observaron que la mortalidad fue más elevada para pacientes con criterio diagnóstico de infarto con base en la elevación de la CK-MB masa y de la

cTnI, siendo más baja en aquellos sin elevación de ambos biomarcadores e intermedia para pacientes que tenían diagnóstico de infarto apenas por el criterio de elevación de la cTnI, pero no de CK-MB masa²².

El presente estudio observacional de pacientes con SCA sin SST presenta importantes informaciones. Los criterios de inclusión fueron relacionados a los síntomas de presentación que fueron consistentes con el diagnóstico clínico de SCA, no habiendo selección de pacientes de más alto riesgo por medio de alteraciones electrocardiográficas o elevaciones de marcadores de necrosis miocárdica. De esa forma, los resultados del análisis pueden ser generalizados para el mundo real de manera consistente.

Entre las variables estudiadas fueron incluidos datos de la historia clínica, examen físico, exámenes de laboratorio de rutina colectados en la admisión, biomarcadores inflamatorios y de necrosis miocárdica. En los desenlaces seleccionados fueron considerados aquellos de los que no existen dudas en su definición como muerte o infarto (reinfarto). Por lo tanto, no fueron analizados desenlaces sin consistencia en la definición, como revascularización miocárdica urgente por isquemia recurrente.

El estudio demuestra que al analizar en conjunto ambos biomarcadores en el mismo modelo, de forma semejante a los estudios previamente citados en esta discusión, el poder inherente de la cTnI "enmascara" el significado pronóstico de la CK-MB masa. Ese hecho es demostrado claramente y estadísticamente cuando en el análisis no incluimos la cTnI, sino apenas la CK-MB masa como biomarcador de necrosis. La CK-MB masa emerge como variable pronóstica independiente para el evento de muerte o infarto (reinfarto) en 30 días. La no permanencia de la CK-MB masa como variable pronóstica, cuando en el análisis también es incluida la cTnI, puede ser explicada por el problema de colinealidad^{23,24} entre esos dos biomarcadores. Eso debe reflejar la mayor especificidad inherente a las troponinas cardíacas en la detección de injuria miocárdica que,

adversamente, implica en resultados adversos²⁵. Siendo así, el significado pronóstico de la CK-MB masa sería subestimado cuando en el análisis es incluida la cTnI.

Limitaciones del estudio

La cTnI y la CK-MB masa fueron evaluadas como variables binarias. El análisis cuantitativo de los marcadores de necrosis miocárdica implicaría evaluación del grado de extensión miocárdica para el riesgo de eventos adversos. No fueron evaluados ECG seriados. El análisis de la ocurrencia de alteraciones isquémicas que surgen en otros ECG que siguieron al ECG inicial, aun en la ausencia de síntomas, es una información valiosa a ser investigada y que acarrearía posibles resultados desfavorables. La población estudiada fue considerada en un único centro, pudiendo ser considerado que no podría ser hecha la inferencia del modelo al mundo real de otros centros.

Conclusión

Se concluye que con la disponibilidad de la cTnI, el dosaje de la CK-MB masa puede ser dispensable para evaluación pronóstica. Sin embargo, en la ausencia de la cTnI, el dosaje de la CK-MB masa es una alternativa aceptable.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.

Referencias

1. Newby LK, Goldmann BU, Ohman EM. Troponin: an important prognostic marker and risk-stratification tool in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(4 Suppl S):315-365.
2. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jorgensen P, Peheim E, Ljungdahl L, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med*. 1992;327(3):146-50.
3. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey Junior DE, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation*. 2007;116(7):e148-304.
4. Tsung SH. Several conditions causing elevation of serum CK-MB and CK-BB. *Am J Clin Pathol*. 1981;75(5):711-5.
5. Braunwald E. Unstable angina - a classification. *Circulation*. 1989;80(2):410-4.
6. Califf RM, Abdelmeguid AE, Kuntz RE, Popma JJ, Davidson CJ, Cohen EA, et al. Myonecrosis after revascularization procedures. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(2):241-51.
7. Thygesen K, Alpert JS, White HD on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007;28(20):2525-38.
8. Harrell Junior FE, Califf RM, Pryor DB, Lee KL, Rosati RA. Evaluating the yield of medical tests. *JAMA*. 1982;247(18):2543-6.
9. Zou KH, O'Malley AJ, Mauri L. Receiver-operating characteristic analysis for evaluating diagnostic tests and predictive models. *Circulation*. 2007;115(5):654-7.
10. The Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization Task Force on Standardization of Clinical Nomenclature.

- Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology / World Health Organization Task Force on Standardization of Clinical Nomenclature. *Circulation*. 1979;59(3):607-9.
11. Yee KC, Mukherjee D, Smith DE, Kline-Rogers EM, Fang J, Mehta RH, et al. Prognostic significance of an elevated creatine kinase in the absence of an elevated troponin I during an acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2003;92(12):1442-4.
 12. The Joint European Society of Cardiology / American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. Myocardial infarction redefined-a consensus document of The Joint European Society of Cardiology / American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J*. 2000;21(18):1502-13.
 13. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. 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(3):959-69.
 14. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28(13):1598-660.
 15. James S, Armstrong P, Califf R, Simoons ML, Venge P, Wallentin L, et al. Troponin I levels and risk of 30-day outcomes in patients with the acute coronary syndrome: prospective verification in the GUSTO-IV Trial. *Am J Med*. 2003;115(3):178-84.
 16. Myocardial infarction redefined-a consensus document of The Joint European Society of Cardiology / American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2000;21(18):1502-13.
 17. Cannon CP. Evidence-based risk stratification to target therapies in acute coronary syndromes [editorial]. *Circulation*. 2002;106(13):1588-91.
 18. Mathis AS, Meswani P, Spinler SA. Risk stratification in non-ST segment elevation acute coronary syndromes with special focus on recent guidelines. *Pharmacotherapy*. 2001;21(8):954-87.
 19. Nicolau JC, Timmerman A, Piegas LS, Marin-Neto JA, Rassi A Jr. / Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes sobre angina instável e infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST. *Arq Bras Cardiol*. 2007;89(4):e89-e131.
 20. Yan AT, Yan RT, Tan M, Chow CM, Fitchett D, Stanton E, et al. Troponin is more useful than creatine kinase in predicting one-year mortality among acute coronary syndrome patients. *Eur Heart J*. 2004;25(22):2006-12.
 21. Trevelyan J, Needham EWA, Smith SCH, Mattu RK. Sources of diagnostic inaccuracy of conventional versus new diagnostic criteria for myocardial infarction in an unselected UK population with suspected cardiac chest pain, and investigation of independent prognostic variables. *Heart*. 2003;89(12):1406-10.
 22. Kontos MC, Fritz LM, Anderson FP, Tatum JL, Ornato JP, Jesse RL. Impact of the troponin standard on the prevalence of acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2003;146(3):446-52.
 23. Marill KA. Advanced statistics: linear regression, Part II: multiple linear regression. *Acad Emerg Med*. 2004;11(1):94-102.
 24. Slinker BK, Glantz SA. Multiple linear regression: accounting for multiple simultaneous determinants of a continuous dependent variable. *Circulation*. 2008;117(13):1732-7.
 25. Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, Naslund U, Apple FS, Galvani M, et al. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation*. 2000;102(11):1216-20.