

Troponina Cardíaca T para Estratificación de Riesgo en la Insuficiencia Cardíaca Crónica Descompensada

Carlos Henrique Del Carlo¹, Antonio Carlos Pereira-Barretto¹, Célia Maria Cassaro-Strunz¹, Maria do Rosário Dias de Oliveira Latorre², Múcio Tavares de Oliveira Junior¹, José Antonio Franchini Ramires¹

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo¹, Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo², São Paulo, SP - Brasil

Resumen

Fundamento: Las troponinas cardíacas son marcadores altamente sensibles y específicos de lesión miocárdica. Se las detectaron en la insuficiencia cardíaca (IC) y están asociadas con mal pronóstico.

Objetivo: Evaluar la relación de la troponina T (cTnT) y sus franjas de valores con el pronóstico en la IC descompensada.

Métodos: Se estudiaron a 70 pacientes con empeoramiento de la IC crónica que necesitaron hospitalización. Al ingreso, se empleó el modelo de Cox para evaluar las variables capaces de predecir el desenlace conformado por muerte o rehospitalización en razón de empeoramiento de la IC durante un año.

Resultados: Durante el seguimiento, ocurrieron 44 muertes, 36 rehospitalizaciones por IC y 56 desenlaces compuestos. En el análisis multivariado, los predictores de eventos clínicos fueron: cTnT (cTnT \geq 0,100 ng/ml; hazard ratio (HR) 3,95 intervalo de confianza (IC) 95%: 1,64-9,49, $p = 0,002$), diámetro diastólico final del ventrículo izquierdo (DDVI \geq 70 mm; HR 1,92, IC95%: 1,06-3,47, $p = 0,031$) y sodio sérico (Na $<$ 135 mEq/l; HR 1,79, IC95%: 1,02-3,15, $p = 0,044$). Para evaluar la relación entre la elevación de la cTnT y el pronóstico en la IC descompensada, se dividieron a los pacientes en tres grupos: cTnT-bajo (cTnT \leq 0,020 ng/ml, $n = 22$), cTnT-intermediario (cTnT $>$ 0,020 y $<$ 0,100 ng/ml, $n = 36$) y cTnT-alto (cTnT \geq 0,100 ng/ml, $n = 12$). Las probabilidades de supervivencia y supervivencia libre de eventos fueron: 54,2%, 31,5%, 16,7% ($p = 0,020$), y 36,4%, 11,5%, 8,3% ($p = 0,005$), respectivamente.

Conclusão: La elevación de la cTnT está asociada con mal pronóstico en la IC descompensada, y el grado de esa elevación puede facilitar la estratificación de riesgo. (Arq Bras Cardiol 2009;92(5):389-397)

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca congestiva, pronóstico, troponina T, sodio.

Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) representa un importante problema de salud pública en la sociedad moderna, en razón de su creciente incidencia y prevalencia, la baja supervivencia y la sobrecarga económica causada por hospitalizaciones prolongadas y repetidas¹⁻³. Por lo tanto, identificar pacientes con peor pronóstico es esencial para que se destine apropiadamente los recursos de salud, así como también se planifique nuevas investigaciones y estrategias terapéuticas a fin de mejorar los cuidados al paciente y los resultados de esa enfermedad maligna y debilitante.

Las troponinas cardíacas son biomarcadores altamente sensibles y específicos de lesión miocárdica, los cuales se utilizan ampliamente para la estratificación de riesgo en los

síndromes coronarios agudos⁴. Missov et al.⁵ detectaron las troponinas en los pacientes con IC avanzada, lo que ha atraído el interés de los médicos con el propósito de evaluación pronóstica. Muchos indicadores pronósticos han sido descritos en los pacientes con IC compensada y descompensada⁶⁻¹⁰, y diversos estudios suelen enfocar la relación entre la elevación de las troponinas y el pronóstico en la IC, los cuales muestran asociación con peores resultados clínicos¹¹⁻²². Aunque las directrices actuales para el tratamiento de la IC descompensada recomiendan el análisis rutinario de las troponinas en esa situación, no existen indicaciones de como se deberían interpretar dichos marcadores en la conducta del paciente²³.

La utilización de las troponinas para estratificación de riesgo en la IC descompensada puede mejorar los cuidados del paciente por la identificación de aquellos con peor pronóstico. De esa manera, el objetivo de este estudio fue evaluar el valor pronóstico de los niveles de cTnT y la relación de las franjas de valores de ese marcador, en una cohorte de pacientes hospitalizados con IC crónica descompensada, con relación a los resultados clínicos en un año.

Correspondencia: Carlos Henrique Del Carlo •

Rua Prof. Lourival Gomes Machado, 101 – Santana - 02021-050 – São Paulo, SP - Brasil

E-mail: dcarlo@cardiol.br

Artículo recibido el 29/01/08; revisado recibido el 07/03/08;

aceptado el 01/04/08.

Métodos

Población estudiada

Se estudiaron a 70 pacientes con IC prospectivamente admitidos en el departamento de emergencia del Instituto do Coração (InCor-HCFMUSP), que necesitaron de hospitalización a causa de la descompensación de los síntomas de IC y de la clase funcional de la NYHA, entre enero y septiembre de 1999. El estudio incluyó a 62 pacientes que participaron en una publicación previa¹⁷.

Los métodos del estudio fueron previamente publicados¹⁷, sin embargo, en resumen, los pacientes con IC crónica descompensada fueron elegibles para este estudio si no tuvieron historia reciente de infarto agudo del miocardio, angina inestable o cirugía en los últimos 30 días. También se excluyeron del estudio a pacientes con enfermedad renal crónica, infección, hipertensión arterial no-controlada, arritmia aguda o miocarditis activa. Se colectaron muestras de sangre de los pacientes incluidos en el estudio para evaluación laboratorial y determinación de las concentraciones séricas de la troponina cardíaca T (cTnT) y de la creatina quinasa fracción MB masa (CK-MB masa). Se analizaron los niveles de cTnT y CKMB-masa al final del estudio, y los pacientes recibieron los cuidados convencionales para el tratamiento de la IC descompensada, sin que los médicos supieran previamente de los niveles séricos de esos marcadores.

El presente estudio está de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki. La Comisión de Ética en Investigación del InCor-HCFMUSP aprobó el protocolo del estudio, y todos los pacientes firmaron el formulario de consentimiento libre para participar en este estudio.

Desenlaces clínicos y seguimiento de los pacientes

El desenlace primario de este estudio estaba compuesto por muerte o necesidad de rehospitalización en razón de un nuevo episodio de descompensación de la IC durante un año de seguimiento (evento clínico). Se siguió la población estudiada con contactos a cada 3 meses para determinación del estado vital de los pacientes. El modo de muerte se clasificó como muerte por falla de bomba, infarto de miocardio o muerte súbita.

Análisis de los niveles de troponina cardíaca T y creatina quinasa fracción MB masa

Las muestras de sangre para determinarse los niveles de cTnT y CK-MB masa se obtuvieron al ingreso hospitalario (mediana: 3 días; intercuartil: de 2 a 4 días). Se cuantificó la cTnT con un inmunoensayo de tercera generación (Elecsys® Troponin T STAT Immunoassay, Roche Diagnostics, Germany). El límite inferior de detección es de 0,010 ng/ml, y se consideraron como cero los niveles de cTnT inferiores a ese límite de detección. Se analizaron los niveles séricos de CK-MB masa por medio de un otro inmunoensayo (Elecsys® CK-MB STAT Immunoassay, Roche Diagnostics, Germany). Ese ensayo tiene un límite de detección de 0,1 ng/ml, con variación de referencia de 0 a 5,0 ng/ml.

Análisis estadístico

Las comparaciones entre las variables continuas se analizaron con la prueba U de Mann-Whitney. La prueba Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher se llevaron a cabo para evaluar las variables categóricas.

Para estimar la probabilidad de eventos clínicos en cuanto a las franjas de elevación de la cTnT, durante el período de un año de seguimiento (desenlace primario), se dividieron retrospectivamente a los pacientes en grupos basados en los niveles de cTnT. El grupo cTnT-bajo se definió con base en el valor del punto de corte inferior al nivel determinado por la curva ROC (*receiver operating characteristic*). Se eligió el nivel de cTnT $\geq 0,100$ ng/ml para definir el grupo cTnT-alto. Se definió el grupo cTnT-intermediario teniendo en cuenta niveles de cTnT superiores al punto de corte y $< 0,100$ ng/ml. Los tests de Kruskal-Wallis y la prueba Chi-cuadrado se llevaron a cabo para comparar las características entre los grupos cTnT (baja, intermediaria y alta). Las probabilidades de sobrevida y sobrevida libre de eventos estratificadas para los grupos cTnT se las estimaron mediante el método de Kaplan-Meier.

Los análisis de regresión univariada y multivariada para los predictores del desenlace primario se realizaron por medio del método de los riesgos proporcionales de Cox. Las variables con $p < 0,200$ en el análisis univariado se las seleccionaron para el modelo multivariado. El modelo final se construyó con el procedimiento *stepwise forward* y incluyó solamente las variables con $p < 0,050$. Se realizaron todos los análisis estadísticos con el *software* SPSS, y el valor de $p < 0,050$ se consideró como estadísticamente significativo.

Resultados

Características basales y resultados

Las características basales de la población estudiada están presentadas en la Tabla 1. El seguimiento fue completo en todos los pacientes con mediana de 262 días (variación: de 3 a 393 días). Durante el seguimiento, ocurrieron 44 muertes (62,9%), 36 rehospitalizaciones (51,4%) en razón de la IC, 56 desenlaces (80,0%) compuestos por muerte o rehospitalización (evento clínico) y 2 (2,9%) trasplantes cardíacos. La figura 1 revela la historia natural de la IC con relación a los eventos analizados durante el seguimiento. Los pacientes que presentaron eventos clínicos eran más hipotensos, tenían ventrículo izquierdo más dilatado, presentaban niveles bajos de sodio sérico, necesitaron administración de inotrópicos endovenosos (dobutamina) con más frecuencia y tenían tendencia a niveles más elevados de cTnT.

Detección de la troponina cardíaca T y pronóstico en la insuficiencia cardíaca crónica descompensada

Se detectaron niveles elevados de cTnT ($> 0,010$ ng/ml) en 58 pacientes (82,9%) con IC descompensada, y 12 individuos (17,1%) presentaron niveles de cTnT $\geq 0,100$ ng/ml. La

Tabla 1 – Características basales y resultados clínicos de la población estudiada

Características	Todos los pacientes		Eventos clínicos*		p†
	(n = 70)	Sí (n = 55)	No (n = 13)		
Edad (años)	54,2 ± 15,8	53,0 ± 16,3	60,7 ± 12,2		0,101
Sexo masculino	48 (68,6)	37 (67,3)	9 (69,2)		1,000
Clase IV de la NYHA	59 (84,3)	47 (85,5)	10 (76,9)		0,428
Índice de masa corpórea (kg/m ²)	24,3 ± 4,2	24,0 ± 4,2	25,8 ± 4,0		0,098
Duración de la IC (años)	4,9 ± 6,1	5,4 ± 6,6	3,0 ± 3,5		0,272
Etiología de la IC					
Isquémica	18 (25,7)	12 (21,8)	5 (38,5)		0,286
Enfermedad de Chagas	19 (27,1)	18 (32,7)	1 (7,7)		0,092
Valvular	13 (18,6)	9 (16,4)	4 (30,8)		0,254
Hipertensiva	9 (12,9)	7 (12,7)	2 (15,4)		1,000
Cardiomiopatía idiopática	8 (11,4)	6 (10,9)	1 (7,7)		1,000
Otras	3 (4,3)	3 (5,5)	0 (0,0)		1,000
Diabetes mellitus	14 (20,0)	12 (21,8)	2 (15,4)		1,000
Hipertensión	28 (40,0)	21 (38,2)	7 (53,8)		0,302
IM previo	15 (21,4)	10 (18,2)	4 (30,8)		0,445
Revasc. miocárdica	8 (11,4)	4 (7,3)	3 (23,1)		0,122
Fibrilación atrial	13 (18,6)	9 (16,4)	4 (30,8)		0,254
PA sistólica (mmHg)	111,7 ± 25,3	108,8 ± 22,8	124,9 ± 31,8		0,069
PA diastólica (mmHg)	76,7 ± 17,9	74,7 ± 18,2	86,3 ± 14,4		0,025
PA médica (mmHg)	88,4 ± 18,7	86,1 ± 18,0	99,2 ± 18,7		0,035
Frecuencia cardíaca (lpm)	86,2 ± 19,4	86,3 ± 19,1	87,6 ± 22,4		0,882
FEVI (%)	31,3 ± 8,4	30,5 ± 8,0	35,0 ± 9,2		0,128
DDVI (mm)	71,8 ± 10,0	72,5 ± 9,8	66,6 ± 7,0		0,049
Creatinina (mg/dl)	1,4 ± 0,5	1,4 ± 0,5	1,4 ± 0,6		0,253
TFG (ml/min)	56,8 ± 24,3	55,5 ± 24,6	61,9 ± 23,6		0,362
Sodio (mEq/l)	135,9 ± 5,4	135,0 ± 5,5	138,5 ± 4,1		0,025
cTnT (ng/ml)	0,062 ± 0,089	0,068 ± 0,092	0,041 ± 0,076		0,053
CK-MB masa (ng/ml)	3,3 ± 4,9	3,5 ± 5,5	2,5 ± 1,0		0,815
Medicamentos					
Diuréticos	68 (100,0)	55 (100,0)	13 (100,0)		1,000
Digoxina	62 (92,5)	50 (90,9)	12 (92,3)		1,000
Inhibidores de la ECA	58 (85,3)	46 (83,6)	12 (92,3)		0,673
Nitratos	38 (55,9)	28 (50,9)	10 (76,9)		0,124
Hidralazina	16 (23,5)	13 (23,6)	3 (23,1)		1,000
Amiodarona	9 (13,2)	8 (14,5)	1 (7,7)		1,000
Carvedilol	7 (10,4)	4 (7,4)	3 (23,1)		0,127
Dobutamina	34 (50,0)	33 (60,0)	1 (7,7)		0,001

Los datos están expresados como promedio ± desviación estándar o número (porcentaje); NYHA - New York Heart Association; IC - insuficiencia cardíaca; Revasc. - revascularización; IM - Infarto de miocardio; PA - presión arterial; FEVI - fracción de eyección del ventrículo izquierdo; DDVI - diámetro diastólico final del ventrículo izquierdo; TFG - tasa de filtración glomerular estimada (Cockcroft-Gault); cTnT - troponina cardíaca T; CK-MB - creatina quinasa fracción MB; ECA - enzima convertora de la angiotensina; * Se excluyeron del análisis a dos pacientes sometidos a trasplante cardíaco; † El valor de p compara las características entre los pacientes con y sin eventos clínicos.

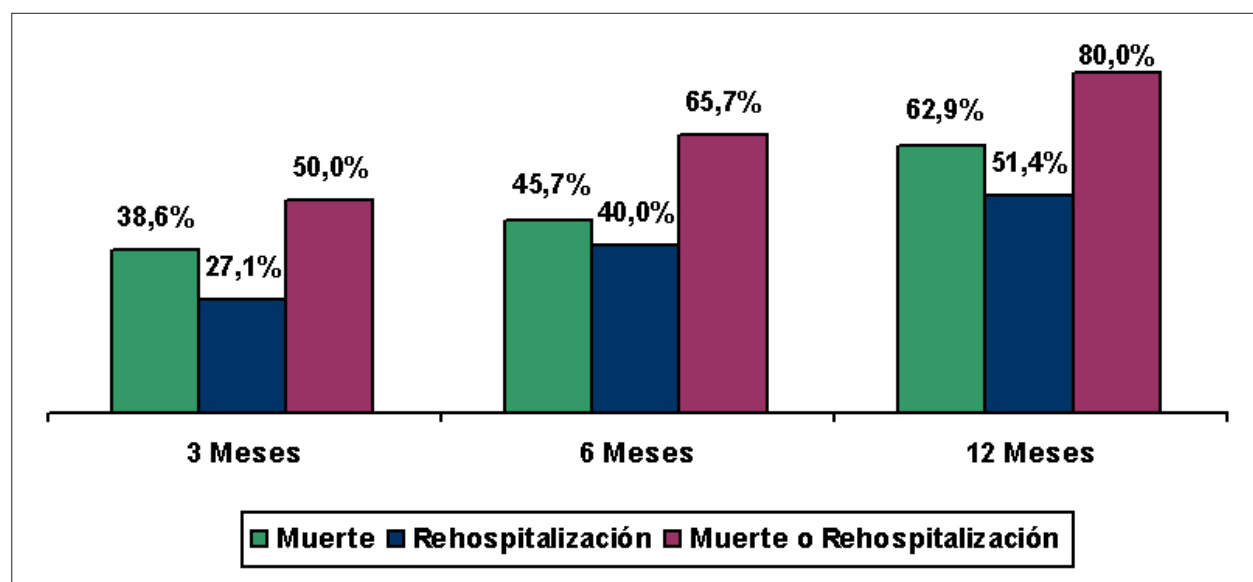


Figura 1 - Historia natural de la insuficiencia cardíaca (IC) en relación a las tasas de muerte, rehospitalización por nueva descompensación de la IC y desenlaces combinados por muerte y rehospitalización en la población estudiada, durante un año de seguimiento.

concentración promedio de ese marcador fue de $0,062 \pm 0,089$ ng/ml. La Tabla 2 presenta la concentración promedio de la cTnT y la variación (mínimo – máximo) según la etiología de la IC. El área bajo la curva ROC fue de 0,66 e identificó un nivel de corte para la cTnT $> 0,020$ ng/ml, para predicción de eventos clínicos (sensibilidad = 0,76, especificidad = 0,62). Cuando se estratificó a los pacientes tomando como base ese punto de corte, se observaron mayores tasas de eventos clínicos y muerte entre aquellos con niveles de cTnT $> 0,020$ ng/ml (fig. 2).

Para evaluar la relación entre las franjas de elevación de la cTnT y su valor pronóstico, se dividió de modo retrospectivo a la población estudiada en tres grupos basados en los niveles de cTnT previamente descritos. Se observó una progresiva y significativa disminución en la sobrevida y sobrevida libre de eventos (fig. 3 y 4), con el aumento de los niveles de cTnT. Las probabilidades acumulativas de sobrevida y sobrevida libre de eventos en los grupos cTnT bajo, intermedio y alto fueron, respectivamente, de: 54,2%, 31,5% y 16,7% ($p = 0,020$), y

36,4%, 11,5% y 8,3% ($p = 0,005$).

En el análisis multivariado (tab. 3), los predictores independientes de eventos clínicos, considerando solamente las variables clínicas y laboratoriales de presentación de los pacientes, fueron: niveles elevados de cTnT (cTnT $\geq 0,100$ ng/ml; hazard ratio (HR) = 3,95, intervalo de confianza (IC) de 95% = 1,64 - 9,49; $p = 0,002$), diámetro diastólico final del ventrículo izquierdo aumentado (DDVI ≥ 70 mm; HR = 1,92, IC 95% = 1,06 - 3,47; $p = 0,031$) y niveles de sodio sérico bajos (Na < 135 mEq/l; HR = 1,79, IC 95% = 1,02 - 3,15; $p = 0,044$). Cuando la necesidad de utilización de dobutamina se introdujo en el análisis multivariado, los predictores independientes de eventos clínicos fueron la dobutamina (HR = 2,33; IC 95% = 1,27 - 4,26; $p = 0,006$) y la troponina T $\geq 0,100$ ng/ml (HR = 3,07; IC 95% = 1,30 - 7,28; $p = 0,001$). No observamos ninguna diferencia en los niveles de cTnT entre los pacientes que recibieron y aquellos que no recibieron dobutamina durante la hospitalización ($0,062 \pm 0,094$ vs. $0,062 \pm 0,084$ ng/mL, $p = 0,094$). En el análisis final (tab. 3), consideramos solamente las variables clínicas y laboratoriales al ingreso de los pacientes para fines de estratificación de riesgo.

En la comparación de las características clínicas entre los tres grupos de pacientes en relación con los niveles de cTnT (tab. 4), los pacientes del grupo cTnT-alto tenían tendencia a presentar edad promedio mayor ($p = 0,071$); presentaban etiología isquémica ($p = 0,004$) con más frecuencia; tenían historia previa de infarto agudo de miocardio ($p = 0,001$) y menores tasas de filtración glomerular estimada ($p = 0,010$).

Tabla 2 – Concentración de la troponina cardíaca T con relación a la etiología de la insuficiencia cardíaca descompensada

Etiología	N	cTnT (ng/ml)	Variación (mín-máx)
Chagásica	19	$0,053 \pm 0,041$	$<0,010 - 0,138$
Isquémica	18	$0,098 \pm 0,122$	$<0,010 - 0,386$
Valvular	13	$0,037 \pm 0,024$	$<0,010 - 0,093$
Hipertensiva	9	$0,086 \pm 0,156$	$<0,010 - 0,496$
Idiopática	8	$0,032 \pm 0,031$	$<0,010 - 0,089$
Otras	3	$0,024 \pm 0,022$	$<0,010 - 0,042$
Total	70	$0,062 \pm 0,089$	$<0,010 - 0,496$

Los datos están expresados como promedio \pm desviación estándar y variación mínima y máxima; N - número de pacientes; cTnT - troponina cardíaca T.

Discusión

Este estudio evidenció que se detectó la cTnT en aproximadamente el 83% de los pacientes con IC crónica descompensada y fue un predictor independiente para eventos clínicos a largo plazo. También fue posible revelar que el grado de elevación de la cTnT fue útil en la estratificación del pronóstico

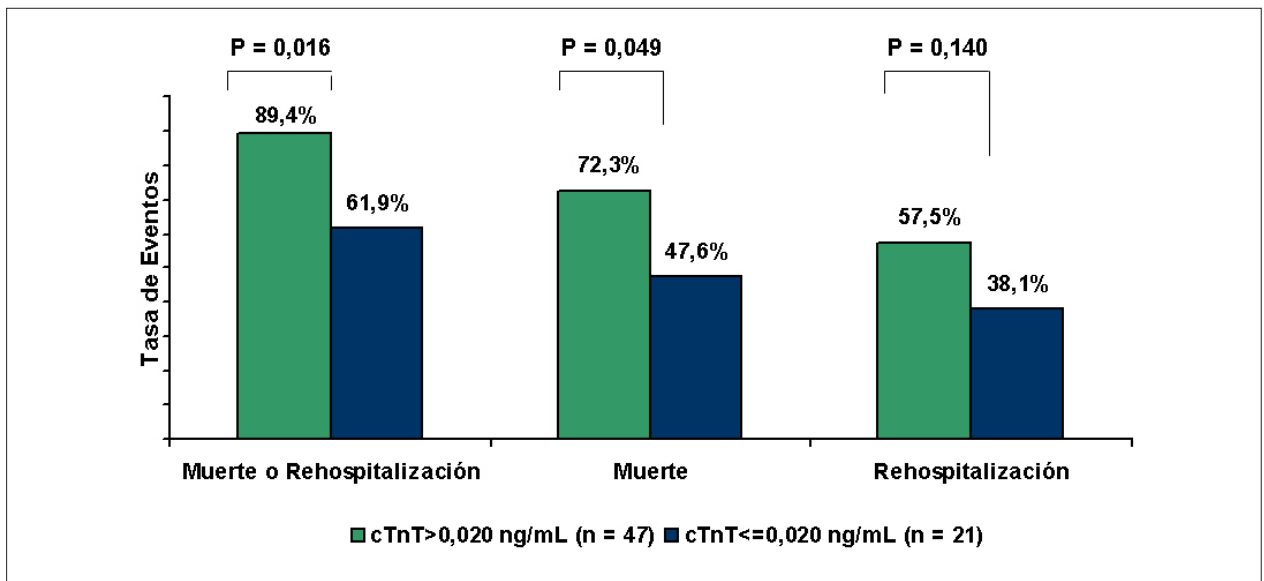


Figure 2 - Comparación de las tasas de eventos clínicos entre los pacientes con cTnT ≤ 0,020 ng/ml y cTnT > 0,020 ng/ml. Se excluyeron de la comparación a dos pacientes sometidos a trasplante cardíaco; cTnT - troponina cardíaca T.

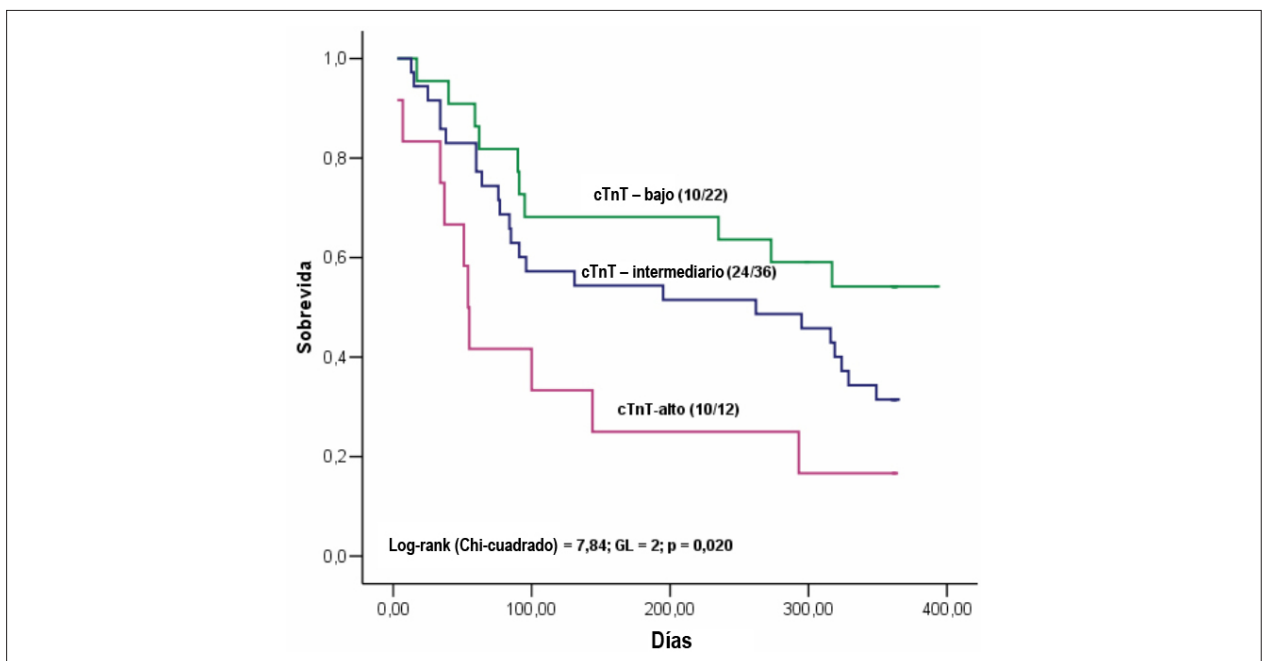


Figura 3 - Curvas de supervivencia por el método de Kaplan-Meier estratificada en tres grupos, con base en el nivel de la troponina cardíaca T (cTnT): cTnT-bajo (cTnT ≤ 0,020 ng/ml), cTnT-intermediario (cTnT > 0,020 ó < 0,100 ng/ml) y cTnT-alto (cTnT ≥ 0,100 ng/ml).

en un año de estos pacientes, en tres grupos de riesgo, basados en los niveles de cTnT: bajo (cTnT ≤ 0,020 ng/ml), intermediario (cTnT > 0,020 ó < 0,100 ng/ml) y alto (cTnT ≥ 0,100 ng/ml).

Las troponinas son biomarcadores confiables y ampliamente utilizados para detección de lesión miocárdica; además de ello, diversos estudios¹¹⁻²² han asociado la presencia de esos marcadores con resultados adversos en la IC. En este estudio, la lesión celular miocárdica mínima, detectada por medio de la liberación de la cTnT, estaba asociada con mal pronóstico

en la IC. Todavía fue posible observar un aumento progresivo en el riesgo de muerte y eventos clínicos con la elevación de los niveles de la cTnT. Ya se había relatado esa relación para la troponina cardíaca I²².

Otros autores han descrito diferentes puntos de corte para predicción de eventos adversos para las troponinas en la IC, variando de 0,02 a 0,1 ng/ml para la troponina T^{11,13-15,18-21}, y de 0,04 a 0,5 ng/ml para la troponina I^{12,16,22}. En tres publicaciones^{13,18,19}, fue descrito el mismo punto de corte

Tabla 3 – Análisis univariada y multivariada por medio del método de los riesgos proporcionales de Cox de los predictores de eventos clínicos en un año de seguimiento en la insuficiencia cardíaca descompensada

Predictores	Hazard ratio	IC 95%	P
Análisis univariado			
Edad >55 años	0,60	0,34 – 1,06	0,080
Sexo masculino	1,00	0,55 – 1,84	0,976
Clase IV de la NYHA	1,38	0,65 – 2,95	0,404
IMC < 25 kg/m ²	1,50	0,86 – 2,63	0,157
Etiología Isquémica	0,53	0,25 – 1,12	0,097
Etiología Chagásica	1,70	0,94 – 3,07	0,077
Diabetes mellitus	1,11	0,55 – 2,23	0,768
IM previo	0,57	0,26 – 1,28	0,173
PA sistólica < 100 mm Hg	1,03	0,52 – 2,02	0,933
PA diastólica < 80 mmHg	1,71	0,97 – 3,01	0,062
PA promedio ≤ 90 mm Hg	1,77	0,99 – 3,15	0,054
FEVI < 0,30	1,08	0,62 – 1,90	0,790
DDVI ≥ 70 mm	2,19	1,26 – 3,82	0,006
Nivel de troponina cardíaca T			
≤ 0,020 ng/ml	1,00		
>0,020, < 0,100 ng/ml	1,86	0,99 – 3,51	0,054
≥0,100 ng/ml	3,66	1,63 – 8,21	0,002
Creatinina >1,3 mg/dl	1,31	0,75 – 2,30	0,345
TFG <60 ml/min	1,59	0,88 – 2,84	0,122
Sodio <135,0 mEq/l	1,88	1,07 – 3,32	0,029
Dobutamina	2,45	1,41 – 4,24	0,001
Análisis multivariado*			
DDVI ≥70 mm	1,92	1,06 – 3,47	0,031
Nivel de troponina cardíaca T			
≤0,020 ng/ml	1,00		
>0,020, < 0,100 ng/ml	1,83	0,92 – 3,63	0,085
≥0,100 ng/ml	3,95	1,64 – 9,49	0,002
Sodio <135,0 mEq/l	1,79	1,02 – 3,15	0,044

*En el análisis multivariado, se incluyeron las variables clínicas y laboratoriales de presentación de los pacientes, al paso que no se incluyó la variable dobutamina; IC - intervalo de confianza; NYHA - New York Heart Association; IMC - índice de masa corpórea; IM - infarto de miocardio; PA - presión arterial; FEVI - fracción de eyección del ventrículo izquierdo; DDVI - diámetro diastólico final del ventrículo izquierdo; TFG - tasa de filtración glomerular estimada (Cockcroft-Gault).

observado en el presente estudio.

El mecanismo por el cual se liberan las troponinas en IC no está completamente comprendido, sin embargo existen diversos factores que pueden explicar la detección de esos biomarcadores en esa situación clínica. El proceso fisiopatológico responsable de la destrucción del aparato contráctil en la progresión de la IC para el estadio terminal puede ser responsable de la liberación

de las troponinas²⁴, a saber: remodelación ventricular, apoptosis, disfunción endotelial, alteraciones en la microcirculación coronaria, episodios recurrentes de isquemia o infarto. Además de ello, el aumento de la precarga y el acortamiento del tiempo de perfusión diastólica, los cuales son comúnmente observados en los pacientes con IC descompensada, facilitan la degradación de la troponina I, y ese achado probablemente también puede ser válido para la cTnT. El estiramiento de los cardiomiocitos, por el aumento de la precarga, y la activación de proteasas endógenas conllevando a la degradación de la troponina I parecen estar relacionados con la isquemia de las capas más internas de la pared del miocardio^{25,26}. Observamos la presencia de niveles aumentados de cTnT (> 0,01 ng/ml) en 16 de los 19 pacientes con IC de etiología chagásica (84,2%), y 3 presentaron niveles de cTnT > 0,100 ng/ml. Esa elevación puede resultar de un proceso inflamatorio crónico en la cardiopatía chagásica, conllevando a la lesión miocárdica; tras ello hay la liberación de las troponinas. De ese modo, la detección de las troponinas en la IC parece señalar la destrucción continua de los cardiomiocitos, con progresión de la IC para su estadio final, lo que consecuentemente indica un mal pronóstico.

Se detectaron niveles elevados de troponinas en los pacientes con insuficiencia renal, en la ausencia de isquemia miocárdica aguda. Pese a las incertidumbres en los mecanismos de aumento de las troponinas séricas en la reducción de la función renal, la detección de esos marcadores parece reflejar la necrosis miocárdica²⁷. Existen evidencias indicando que la función renal contribuye a la eliminación de las troponinas cardíacas²⁸. Sin embargo, en los síndromes coronarios agudos, los niveles de cTnT fueron fuertes predictores del pronóstico a corto plazo, aun cuando la disminución de la función renal estaba presente²⁹. En el presente estudio, los mecanismos de lesión miocárdica en la IC descompensada asociados a la reducción del *clearance* de la cTnT a causa de la disfunción renal pueden explicar las concentraciones aumentadas de ese marcador en el grupo cTnT-alto.

El peor pronóstico asociado a la administración de dobutamina se debe interpretarlo con cautela, ya que su empleo probablemente refleja enfermedad más avanzada y consecuentemente un mal pronóstico, en vez de un efecto directo de esa medicación en los resultados clínicos.

Limitaciones del estudio

El tamaño de la muestra de esta cohorte fue relativamente pequeño; sin embargo, en razón de las altas tasas de resultados clínicos adversos en esa población con enfermedad avanzada, fue posible evidenciar la relación entre la cTnT y el pronóstico de esos pacientes. Además de ello, este estudio solamente incluyó a pacientes con disfunción sistólica. Por lo tanto, se desconoce el valor pronóstico de la cTnT en la IC con función sistólica preservada. No analizamos asimismo los niveles séricos de otros marcadores pronósticos en la IC, como el péptido natriurético de tipo B (BNP o NT-ProBNP), ya que al realizarse este estudio esos marcadores no estaban disponibles en nuestro país. No obstante, en dos otros estudios^{14,21}, se ha revelado la combinación de los niveles de la cTnT y del BNP fue capaz de estratificar el pronóstico de pacientes hospitalizados con IC descompensada. En una publicación anterior³⁰ de nuestro grupo, observamos que niveles elevados de NT-proBNP estuvieron asociados con

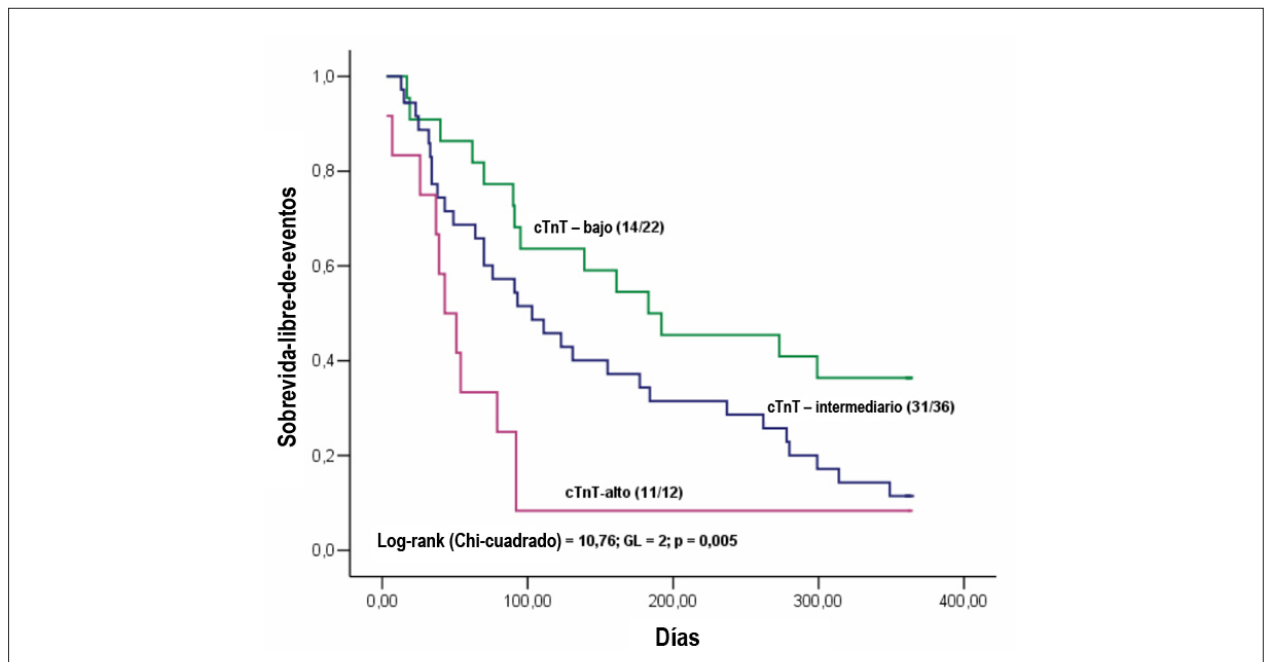


Figura 4 - Curvas de supervivencia libre de eventos por el método de Kaplan-Meier estratificadas en tres grupos, con base en el nivel de la troponina cardíaca T (cTnT): cTnT-bajo (cTnT ≤ 0,020 ng/ml), cTnT-intermediario (cTnT > 0,020 ó < 0,100 ng/ml) y cTnT-alto (cTnT ≥ 0,100 ng/ml).

Tabla 4 – Grupos de pacientes con relación a la troponina cardíaca T y las características clínicas

Características	Grupos – Troponina cardíaca T			P
	Bajo (n = 22)	Intermediario (n = 36)	Alto (n = 12)	
Edad (años)	51,5 ± 15,8	52,4 ± 16,1	64,3 ± 11,3	0,071
Sexo masculino	15 (68,2%)	26 (72,2%)	7 (58,3%)	0,668
Clase IV de la NYHA	18 (81,8%)	31 (86,1%)	10 (83,3%)	0,905
IMC (kg/m ²)	24,6 ± 3,7	23,9 ± 4,7	24,9 ± 3,3	0,535
Duración de la IC (años)	4,2 ± 6,4	4,6 ± 5,9	7,2 ± 6,3	0,120
Etiología Isquémica	7 (31,8%)	4 (11,1%)	7 (58,3%)	0,004
Diabetes mellitus	4 (18,2%)	5 (13,9%)	5 (41,7%)	0,110
IM previo	5 (22,7%)	3 (8,3%)	7 (58,3%)	0,001
Fibrilación atrial	4 (18,2%)	6 (16,7%)	3 (25,0%)	0,812
PA sistólica (mmHg)	115,2 ± 30,0	107,9 ± 17,8	116,7 ± 34,7	0,674
PA diastólica (mmHg)	77,8 ± 24,7	75,8 ± 12,3	77,5 ± 18,6	0,655
PA promedio (mmHg)	90,3 ± 24,4	86,5 ± 12,6	90,6 ± 22,8	0,681
Frecuencia cardíaca (lpm)	86,7 ± 24,0	85,9 ± 17,8	86,5 ± 16,2	0,979
FEVI (%)	33,0 ± 7,7	29,7 ± 7,9	32,9 ± 10,5	0,289
DDVI (mm)	70,2 ± 8,1	73,3 ± 10,5	70,3 ± 11,5	0,491
Creatinina (mg/dl)	1,3 ± 0,3	1,4 ± 0,5	1,8 ± 0,8	0,063
TFG (ml/min)	66,5 ± 26,6	56,4 ± 21,6	40,4 ± 17,2	0,010
Sodio (mEq/l)	136,1 ± 4,9	135,9 ± 5,7	135,4 ± 5,9	0,995
cTnT (ng/ml)	0,006 ± 0,007	0,046 ± 0,020	0,212 ± 0,128	<0,001
CK-MB masa (ng/ml)	1,9 ± 0,8	2,8 ± 1,4	7,3 ± 11,0	<0,001
Dobutamina	9 (40,9)	22 (61,1)	5 (41,7)	0,249

Grupos troponina cardíaca T: baja (cTnT ≤ 0,020 ng/ml), intermedia (cTnT > 0,020 ó < 0,100 ng/ml) y alta (cTnT ≥ 0,100 ng/ml); Los datos están expresados con promedio ± desviación estándar o número (porcentaje); NYHA - New York Heart Association; IMC - índice de masa corpórea; IC - insuficiencia cardíaca; IM - Infarto de miocardio; PA - presión arterial; FEVI - fracción de eyección del ventrículo izquierdo; DDVI - diámetro diastólico del ventrículo izquierdo; TFG - tasa de filtración glomerular (Cockcroft-Gault); cTnT - troponina cardíaca T; CK-MB - creatina quinasa fracción MB.

un riesgo 3,6 veces mayor de muerte en 90 días en los pacientes con IC descompensada.

Otra limitación potencial de este estudio fue que no se llevó a cabo, de modo rutinario, la angiografía coronaria en esos pacientes. De esa manera, la enfermedad arterial coronaria no diagnosticada así como la presencia de microinfartos son justificativas posibles para la elevación de los niveles de la cTnT. De hecho, la asociación entre la IC de etiología isquémica e infartos previos del miocardio en los pacientes en el grupo cTnT-alto (tab. 4) corrobora con esa hipótesis.

Implicaciones clínicas

Este estudio suministra evidencias que confirman que elevaciones en los niveles de cTnT están asociadas con menor sobrevida y sobrevida libre de eventos en la IC descompensada. Además de ello, este estudio demostró que no solamente la elevación de la cTnT, sino también el grado de elevación de ese marcador, permiten la estratificación de los pacientes con IC descompensada en grupos de riesgo para resultados clínicos adversos. En una época de contención de gastos, el empleo de marcadores bioquímicos y otros indicadores pronósticos para identificar a los pacientes con IC con alto riesgo de muerte o eventos adversos puede optimizar el modo de destinar recursos además de estimular el desarrollo de estrategias terapéuticas costo-efectivas para la mejora de los resultados.

Teniendo en cuenta que se detectó la troponina T en los pacientes con cardiopatía chagásica, se podría utilizar ese marcador en el seguimiento de esos pacientes, al lado de otros biomarcadores, tales como el BNP o NT-ProBNP. Además de ello, en los pacientes con la forma indeterminada de la enfermedad

de chagas, la detección de las troponinas podría indicar aquellos en riesgo para el desarrollo de cardiopatía. Sin embargo, esas hipótesis necesitan nuevos estudios para comprobarse.

El empleo de biomarcadores de lesión miocárdica puede auxiliar los médicos a aprimorar el juicio clínico en las decisiones individuales sobre conductas terapéuticas en el paciente con IC descompensada. Hasta que se disponga más datos, se deben someter a los pacientes con descompensación de la IC y elevación de los niveles de cTnT a investigación intensiva y optimización terapéutica de la IC, siempre con base en evidencias.

Agradecimientos

Agradecemos a Roche Diagnostics por haber suministrado gentilmente los reactivos y la instrumentación necesarios para llevarse a cabo los ensayos de troponina cardíaca T y CK-MB masa.

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

Este artículo forma parte de tesis de Doctorado de Carlos Henrique Del Carlo, por la Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo.

Referencias

- O'Connell JB, Bristow M. Economic impact of heart failure in the United States: time for a different approach. *J Heart Lung Transplant.* 1993; 13: S107-S112.
- Berry C, Murdoch DR, McMurray JJV. Economics of chronic heart failure. *Eur J Heart Failure.* 2001; 3 (3): 283-91.
- Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K, et al. Heart disease and stroke statistics-2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 2007; 115 (5): e69-171.
- Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, Granger CB, Katus HA, Hamm CW, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators. *N Engl J Med.* 1996; 335 (18): 1333-41.
- Missov E, Calzolari C, Pau B. Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. *Circulation.* 1997; 96 (9): 2953-8.
- Eichhorn E. Prognosis determination in heart failure. *Am J Med.* 2001; 110 (Suppl 7A): 145-36S.
- Kearney MT, Fox KA, Lee AJ, Prescott RJ, Shah AM, Atin PD, et al. Predicting death due to progressive heart failure in patients with mild to moderate chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40 (10): 1801-8.
- Brophy JM, Dagenais GR, McSherry F, Williford W, Yusuf S. A multivariate model for predicting mortality in patients with heart failure and systolic dysfunction. *Am J Med.* 2004; 116 (5): 300-4.
- Felker GM, Leimberger JD, Califf RM, Cuffe MS, Massie BM, Adams KF Jr, et al. Risk stratification after hospitalization for decompensated heart failure. *J Card Fail.* 2004; 10 (6): 460-6.
- Fonarow GC, Adams KF, Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure. *JAMA.* 2005; 293 (5): 572-80.
- Setsuta K, Seino Y, Takahashi N, Ogawa T, Sasaki K, Harada A, et al. Clinical significance of elevated levels of cardiac troponin T in patients with chronic heart failure. *Am Heart J.* 1999; 84 (5): 608-11.
- La Vecchia L, Mezzana G, Zanolla L, Paccanaro M, Varotto L, Bonanno C, et al. Cardiac troponin I as diagnostic and prognostic marker in severe heart failure. *J Heart Lung Transplant.* 2000; 19 (7): 644-52.
- Sato Y, Yamada T, Taniguchi R, Nakai K, Makiyama T, Okada H, et al. Persistently increased serum concentrations of cardiac troponin T in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy are predictive of adverse outcomes. *Circulation.* 2001; 103 (3): 369-74.
- Ishii J, Nomura M, Nakamura Y, Naruse H, Mori Y, Ishikawa T, et al. Risk stratification using a combination of cardiac troponin T and brain natriuretic peptide in patients hospitalized for worsening chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2002; 89 (6): 691-5.

15. Perna ER, Macin SM, Parras JJ, Pantich R, Fariás EF, Badaracco JR, et al. Cardiac troponin T levels are associated with poor short- and long-term prognosis in patients with acute cardiogenic pulmonary edema. *Am Heart J.* 2002; 143 (5): 814-20.
16. Horwich T, Patel J, MacLellan WR, Fonarow GC. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation.* 2003; 108 (7): 833-8.
17. Del Carlo CH, Pereira-Barretto AC, Strunz CC, Latorre MRDO, Ramires JAF. Serial measure of cardiac troponin T levels for prediction of clinical events in decompensated heart failure. *J Card Fail.* 2004; 10 (1): 43-8.
18. Hudson MP, O'Connor CM, Gattis WA, Tasissa G, Hasselblad V, Holleman CM, et al. Implications of elevated cardiac troponin T in ambulatory patients with heart failure: a prospective analysis. *Am Heart J.* 2004; 147 (3): 546-52.
19. Perna ER, Macin SM, Canella JP, Augier N, Stival JL, Cialzeta JR, et al. Ongoing myocardial injury in stable severe heart failure: value of cardiac troponin T monitoring for high-risk patient identification. *Circulation.* 2004; 110 (16): 2376-82.
20. Perna ER, Macin SM, Cimbaro Canella JP, Alvarenga PM, Ríos NG, Pantich R, et al. Minor myocardial damage detected by troponin T is a powerful predictor of long-term prognosis in patients with acute decompensated heart failure. *Int J Cardiol.* 2005; 99 (2): 253-61.
21. Perna ER, Macin SM, Cimbaro Canella JP, Szyszko A, Franciosi V, Vargas Morales W, et al. Importance of early combined N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponin T measurements for long-term risk stratification of patients with decompensated heart failure. *J Heart Lung Transplant.* 2006; 25 (10): 1230-40.
22. You JJ, Austin PC, Alter DA, Ko DT, Tu JV. Relation between cardiac troponin I and mortality in acute decompensated heart failure. *Am Heart J.* 2007; 153 (4): 462-70.
23. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2005; 26 (4): 384-416.
24. Del Carlo CH, O'Connor CM. Cardiac troponins in congestive heart failure. *Am Heart J.* 1999; 138 (4 Pt 1): 646-53.
25. Logeart D, Beyne P, Cusson C, Tokmakova M, Leban M, Guiti C, et al. Evidence of cardiac myolysis in severe nonischemic heart failure and the potential role of increased wall strain. *Am Heart J.* 2001; 141 (2): 247-53.
26. Feng J, Schaus BJ, Fallavollita JA, Lee TC, Cauty JM Jr. Preload induces troponin I degradation independently of myocardial ischemia. *Circulation.* 2001; 103 (16): 2035-7.
27. Freda BJ, Tang WH, Van Lente F, Peacock WF, Francis GS. Cardiac troponins in renal insufficiency: review and clinical implications. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40 (12): 2065-71.
28. Ziebig R, Lun A, Hoher B, Priem F, Altermann C, Asmus G, et al. Renal elimination of troponin T and troponin I. *Clin Chem.* 2003; 49 (7): 1191-3.
29. Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B, Wallentin L, Jia G, Ohman EM, et al. Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. *N Engl J Med.* 2002; 346 (26): 2047-52.
30. Pereira-Barretto AC, de Oliveira Jr MT, Strunz CC, Del Carlo CH, Scipioni AR, Ramires JA. Serum NT-proBNP levels are a prognostic predictor in patients with advanced heart failure. *Arq Bras Cardiol.* 2006; 87 (2): 174-7.