

Utilidad clínica de los distintos marcadores biológicos CPK, CPK MB masa, mioglobina y troponina T en una unidad de dolor torácico. ¿Cuándo, cuáles y cómo pedirlos?

Javier Fernández Portales, José A. García Robles, Javier Jiménez Candil, Esther Pérez David, Juan R. Rey Blas, Leopoldo Pérez de Isla, Óscar Díaz Castro y Jesús Almendral.

Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

Objetivos. Se pretende evaluar el rendimiento pronóstico de los marcadores bioquímicos en pacientes que consultan en un servicio de urgencias con una unidad de dolor torácico.

Métodos. Estudio monocéntrico y prospectivo de 321 pacientes consecutivos con sospecha de angina inestable IIIB y menos de 12 h de evolución. Se analizó CPK, CPK MB masa, mioglobina y troponina cardíaca T a las 6, 12 y 18 h del inicio del cuadro. Se comparó la utilidad pronóstica según el punto de corte y tiempo de evolución de los síntomas, analizando la concordancia entre las determinaciones y comprobando su valor independiente mediante análisis multivariado de regresión logística.

Resultados. La CPK masa y la mioglobina alcanzaron las máximas sensibilidad y especificidad para nuevos episodios isquémicos en los límites del laboratorio a las 6 h, no así en la troponina T, en la que hay que esperar a las 12 h con los límites prefijados por el laboratorio. Un punto de corte de troponina cardíaca T superior a 0,04 ng/ml a las 6 h del dolor torácico se convierte en la variable aislada con una mayor relación sensibilidad-especificidad para nuevos episodios isquémicos y aporta, además, una excelente concordancia con la determinación a las 12 h.

Conclusiones. Una única determinación bioquímica de troponina T a las 6 h del inicio del dolor torácico parece suficiente para completar la estratificación pronóstica añadiéndola a variables clínicas y de electrocardiograma. El mejor punto de corte pronóstico de troponina T se sitúa en 0,04 ng/ml a las 6 h del inicio del dolor torácico.

Palabras clave: Angina inestable. Pronóstico. Mioglobina.

Utility of the Serum Biochemical Markers CPK, CPK MB mass, Myoglobin, and Cardiac Troponin T in a Chest Pain Unit. Which Marker Determinations Should Be Requested and When?

Background. The prognostic value of biochemical markers in relation to time since onset of chest pain was evaluated in an emergency room with a chest pain unit.

Methods. In a single-center, prospective study we included 321 consecutive patients admitted to the emergency room with suspected unstable angina IIIB and an evolution of less than 12 hours. Blood samples were collected for CPK, CPK MB mass, myoglobin, and cardiac troponin T assays 6, 12, and 18 h after the onset of pain. ROC curve analysis was carried out to compare biochemical markers in terms of cutoff values and time since onset of pain. We determined the relation between prognosis and biochemical markers before and after adjustment for baseline characteristics.

Results. CPK mass and myoglobin showed the maximum sensitivity and specificity for new ischemic recurrences 6 hours after the onset of chest pain with laboratory cutoff values. We had to wait 12 h after the onset of pain for troponin T to be useful using the laboratory cutoff value (0.1 ng/ml). A single determination 6 hours after onset of chest pain of cardiac troponin T above 0.04 ng/ml was the most sensitive and specific marker for new ischemic recurrences.

Conclusions. A single blood determination of cardiac troponin T 6 hours after the onset of chest pain complete the prognostic stratification in combination with clinical and ECG variables. The best cutoff point of cardiac troponin T, based on univariate and multivariate analysis, was 0.04 ng/ml 6 h after the onset of chest pain.

Key words: Unstable angina. Prognosis. Myoglobin.

Full English text available at: www.revespcardiol.org

Proyecto financiado por la beca Schering Plough para la investigación clínica de los síndromes coronarios agudos (2000).

Correspondencia: Dr. Javier Fernández Portales.
Parras, 39, 3 E. 10004 Cáceres.
Correo electrónico: portales70@hotmail.com

Recibido el 31 de enero de 2002.
Aceptado para su publicación el 17 de mayo de 2002.

ABREVIATURAS

IAM: infarto agudo de miocardio.
CPK: creatinfosfocinasa.
CPK MBa: creatinfosfocinasa cardíaca actividad.
CPK MBm: creatinfosfocinasa cardíaca masa.
cTnT: troponina cardíaca T.
ROC: *receiving operator characteristic*.
IC: intervalo de confianza.
RR: riesgo relativo.
ECG: electrocardiograma.

INTRODUCCIÓN

Los nuevos marcadores bioquímicos para la detección de grados menores de necrosis y, por tanto, más sensibles que la clásica CPK, han supuesto un hito en la valoración de los pacientes con síndrome coronario agudo sin ascenso del ST¹. Este hecho está recogido en las nuevas directrices para la definición del infarto agudo de miocardio (IAM) recientemente publicadas por la Sociedad Europea y Americana de Cardiología².

En la actualidad nos encontramos con un importante número de pruebas bioquímicas destinadas a valorar la presencia de una mínima lesión miocárdica; sin embargo, las connotaciones pronósticas de estos marcadores se han realizado sin tener en cuenta la hora de inicio del dolor, tomando la hora del ingreso en urgencias, por lo que la relación entre la concentración de marcador y el tiempo de dolor ha sido necesariamente heterogénea.

La magnitud del problema es importante, ya que el número de pacientes que se presentan en urgencias con una historia clínica compatible con isquemia miocárdica es elevado. Del 5 al 8% de los ingresos en urgencias se deben a este motivo³.

El objetivo de este estudio es estandarizar los marcadores biológicos en función del tiempo de evolución de los síntomas, extraer los puntos de corte con mayor rendimiento pronóstico a las distintas horas y valorar el rendimiento pronóstico de una o dos determinaciones.

MÉTODOS

Se trata de un estudio prospectivo observacional monocéntrico en el que se incluyó a pacientes consecutivos que acudieron a urgencias desde marzo de 1998 hasta diciembre de 1999, con la sospecha diagnóstica de angina inestable prolongada frente a IAM sin Q de menos de 12 h de evolución.

Todos los pacientes fueron valorados por el cardiólogo o el residente de cardiología que establecieron el diagnóstico presuntivo de síndrome coronario agudo sin elevación persistente del ST.

Se excluyó del estudio a aquellos pacientes con: *a*) elevación persistente del ST, con criterios de fibrinólisis; *b*) electrocardiograma (ECG) no interpretable con alta sospecha de IAM por defectos de contracción segmentaria en ecocardiograma, en los que su médico responsable decidió realizar coronariografía urgente; *c*) angina secundaria; *d*) IAM documentado en las dos semanas previas; *e*) enfermedad concomitante de mal pronóstico a corto plazo; *f*) más de 12 h de evolución del dolor torácico, o *g*) insuficiencia renal (creatinina > 2 mg/dl).

Se extrajeron muestras de marcadores cardíacos (CPK total actividad, CPK MBa, CPK MBm, troponina cardíaca T y mioglobina) a las 6 y a las 12 h (CPK total y CPK MBa, una muestra adicional a las 18 h) después del inicio del dolor torácico que motivó el ingreso. Se decidió no recoger una muestra al ingreso del paciente para estandarizar todas las determinaciones con el inicio del dolor torácico. Asimismo, se realizó un ECG al ingreso en urgencias y ECG evolutivos a las 6, 12 y 18 h después del ingreso.

La definición de infarto se realizó según los criterios vigentes en 1998/1999. Así, se consideraron tres categorías en cuanto al comportamiento de los marcadores biológicos: *a*) no elevación enzimática; *b*) elevación de marcadores por debajo del nivel requerido para el diagnóstico de IAM (CPK > 2 × nivel normal), y *c*) IAM no Q con ausencia de desarrollo de onda Q patológica y una elevación de CPK total que alcanza el doble del valor máximo del laboratorio (400 UI/l) con CPK MBa superior al 10% del total.

Al ingreso se clasificó a los pacientes según la presencia de dolor y cambios en el electrocardiograma, quedando así constituidas tres categorías: *a*) sin dolor al ingreso; *b*) dolor torácico sin cambios en el ST apreciables por el ECG, y *c*) dolor torácico con alteraciones reversibles de ST o descenso permanente en el ECG.

Todos los ECG fueron valorados al menos por dos cardiólogos, discriminándose los casos de duda con la opinión de un tercer cardiólogo, y haciendo constar en la historia clínica la descripción de la evolución del segmento ST con el dolor.

Los valores máximos normales de los diferentes marcadores según el laboratorio central fueron: CPK < 200 UI/l, CPK MBm < 5 ng/dl, mioglobina < 60 ng/dl y troponina T < 0,1 ng/dl.

Las determinaciones de CPK masa, mioglobina y troponina cardíaca T fueron realizadas mediante inmunoanálisis con el analizador Elecsys (CARDIAC T) Roche®. Todas las muestras fueron analizadas de manera inmediata por técnicos sin conocimiento de los datos clínicos del paciente.

Los resultados de las pruebas bioquímicas eran conocidos por sus médicos responsables y fueron interpretadas según sus criterios, sin protocolos de actuación en función de los resultados.

Todos los pacientes permanecieron controlados al menos durante las primeras 12 h desde el ingreso y se instauró un tratamiento antiagregante, antianginoso y anticoagulante a criterio de su médico responsable.

Se consideraron como nuevos episodios aquellos que sucedieron tras el ingreso en urgencias y hasta el alta o valoración clínica a los 15 días, los casos de fallecimiento y los casos de recurrencia isquémica definida por un nuevo episodio anginoso que requiriera tratamiento revascularizador urgente, nuevo IAM definido por una elevación enzimática de CPK posterior al ingreso o por criterios de ECG. También se consideraron como nuevos episodios isquémicos la presencia de fibrilación ventricular primaria tratada y el desarrollo de insuficiencia cardíaca no presente durante el ingreso y que precisara tratamiento añadido, lo que se hizo constar en la historia clínica.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables tomadas al ingreso, expresadas en porcentajes, media o mediana, dependiendo de la distribución de los valores. Al comparar las variables continuas se utilizó la prueba de la t de Student para conseguir muestras independientes en caso de que el test de Kolmogorov-Smirnov no fuese significativo. En el caso de no poder asumir la normalidad de la variable se utilizó la prueba no paramétrica de la U de Mann Whitney.

Se realizó un análisis univariado para episodios utilizando la prueba de la χ^2 en variables cualitativas y la de la t de Student en variables continuas.

Se llevaron a cabo curvas diagnósticas ROC para nuevos episodios con cada uno de los marcadores y a las 6 y a las 12 h del inicio del dolor torácico. Se consideraron los puntos de corte en los que la sensibilidad y la especificidad fueran máximas como los valores óptimos de corte.

Se realizó una comparación de las muestras para cada marcador en las distintas horas, para objetivar la concordancia en la positividad de las pruebas en función del tiempo de evolución desde el inicio del dolor torácico, utilizando los puntos de corte aceptados por el laboratorio y aquellos en los que la relación sensibilidad-especificidad fuera máxima. Se evaluó la concordancia con el estadígrafo kappa, mostrando también el intervalo de confianza del parámetro⁴.

Se realizó un análisis multivariado de regresión logística para nuevos episodios isquémicos mediante la técnica de *forward stepwise*, incluyendo las variables pronósticas que la bibliografía ha considerado clásicamente como pronósticas en el momento del ingreso en urgencias (edad⁵, sexo⁵, factores de riesgo cardiovascular⁶, dolor y cambios ECG, ECG basal anormal⁷, cambios evolutivos en onda T⁷, cardiopatía isquémica y/o vascular periférica previa⁶ y la presencia de dolor torácico prolongado en los 15 días previos^{6,7}), añadiendo finalmente los marcadores biológicos por separado, es decir, entraba una determinación para cada modelo. Se valoró el riesgo relativo que poseía cada determina-

ción con el punto de corte del laboratorio y con aquel en el que la curva ROC univariada hubiera tenido mayor rentabilidad pronóstica. Se escogieron para el modelo final aquellas variables que ajustasen mejor, con menor intervalo de confianza (IC) y se incluyeron aquellas interacciones que resultasen significativas.

RESULTADOS

Se incluyó a 321 pacientes consecutivos que acudieron a urgencias desde marzo de 1998 hasta diciembre de 1999 con la sospecha diagnóstica de angina inestable prolongada o IAM sin Q. Seis pacientes acudieron con más de 6 h de evolución, y no se pudo extraer la primera determinación enzimática. La edad media de los pacientes era de 67,5 años con un rango intercuar-tílico de 13 años (tabla 1).

TABLA 1. Caracterización basal de los pacientes

	n = 321 (%)
Sexo	
Varón	226 (70,4)
Dislipemia	163 (50,8)
HTA	202 (62,9)
Cardiopatía isquémica previa	142 (42)
IAM previo	78 (24)
Angina previa	64 (19,9)
ACTP previa	41 (12,8)
Qx previa	22 (6,9)
Cardiopatía isquémica familiar	31 (9,7)
Enfermedad vascular periférica	
Claudicación	39 (12,1)
ACV	16 (5)
Tabaco	
Ex fumador	87 (27,1)
Fumador	93 (29)
Diabetes	
Dieta	18 (5,6)
Tratamiento	80 (24,9)
Dolor y cambios ST al ingreso	
Sin dolor	114 (35,5)
Dolor sin cambios ST	91 (28,3)
Dolor con cambios ST (ascenso)	26 (8,1)
Dolor con cambios ST (descenso)	90 (28,8)
ECG basal	
Normal	144 (44,9)
ST ascendido	26 (8,1)
ST descendido	54 (16,8)
Onda T	70 (21,8)
Marcapasos	8 (19)
BCRI	19 (8)
Cambios ECG evolutivos	
No	223 (69,5)
Descenso ST	8 (2,5)
T negativa	89 (27,7)
No disponible	1 (0,3)

HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; ACTP: angioplastia coronaria; Qx: cirugía de revascularización; ACV: accidente cerebrovascular; ECG: electrocardiograma; BCRI: bloqueo completo de rama izquierda.

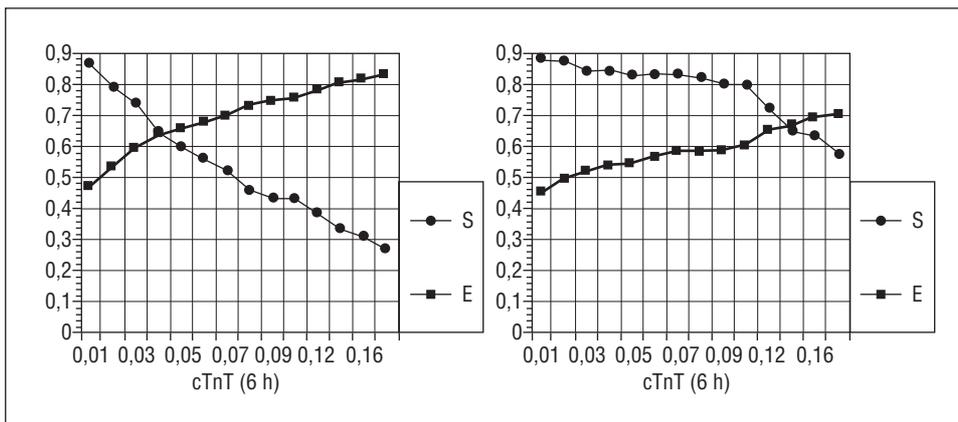


Fig. 1. Sensibilidad y especificidad para nuevos episodios en los distintos puntos de corte de la cTnT. Determinaciones a las 6 y 12 h tras el inicio del dolor torácico.

Análisis de los episodios

El porcentaje de nuevos episodios fue del 25%, con una mortalidad del 1,9%. Un 9% de los pacientes fue dado de alta desde urgencias y el resto de los pacientes fue ingresado.

Un 25% de los pacientes (n = 81) presentó complicaciones durante el ingreso, de las cuales la más frecuente (74%) fue la recidiva de dolor torácico a pesar de la medicación, por lo que su médico responsable decidió realizar cateterismo urgente (n = 60). En el 90% de estos pacientes se demostró enfermedad coronaria grave de al menos un vaso (n = 52) que se revascularizó de manera urgente en el 88% de los casos (n = 47). En los 8 pacientes sin lesiones coronarias graves se demostró espasmo coronario en 3, puente coronario intramiocárdico con compromiso intenso de la luz en 2, y miocardiopatía dilatada idiopática con bloqueo completo de rama izquierda en 3. El resto de las complicaciones fue mucho más escaso: insuficiencia cardíaca congestiva (n = 12), IAM (n = 3) y parada cardiorrespiratoria (n = 6).

El número de pacientes ingresados en los que no fue posible confirmar el diagnóstico inicial de síndrome coronario agudo alcanzó el 26%, sin que se observara acontecimiento alguno durante el seguimiento. El

diagnóstico final de IAM se realizó en el 26,1% de los pacientes con un 40% de episodios y un 47% de los pacientes fue diagnosticado de angina inestable con un porcentaje de episodios del 30%.

Relación de marcadores biológicos con los episodios

El análisis de los marcadores biológicos a las 6 y 12 h desde el inicio del dolor torácico se correlacionó con el pronóstico de manera univariada con los límites marcados por el laboratorio (tabla 2).

La tabla 3 indica los diferentes valores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo para episodios posteriores durante el ingreso de las muestras, a las 6 y 12 h tras el inicio del dolor torácico, utilizando los valores marcados por el laboratorio. En el caso de la troponina T también se indica el punto de corte óptimo a las 6 h según indicaba la curva ROC (cTnT, 0,04 ng/ml) (fig. 1).

Se realizaron curvas ROC y se estimó el área bajo la curva de los diferentes marcadores bioquímicos en relación con la presencia de nuevos acontecimientos.

Puntos de corte óptimo de los marcadores biológicos para predecir episodios y concordancia entre determinaciones

Destaca que los puntos de mayores sensibilidad y especificidad para los distintos valores de troponina cardíaca T y CPK MBm, en relación con el pronóstico, varían de una manera significativa según el tiempo transcurrido tras los síntomas. La curva ROC univariada indicaba que la troponina T a las 12 h tenía una relación sensibilidad-especificidad muy similar a la obtenida a las 6 h (área ROC 12 h = 0,70 frente a área ROC 6 h = 0,67), de tal manera que cambiando el punto de corte se podría obtener la misma sensibilidad-especificidad a las 6 h que a las 12 h.

En el caso de la troponina T los valores superiores a 0,04 ng/ml a las 6 h resultaban con los valores de sen-

TABLA 2. Análisis univariado de marcadores biológicos para episodios

	Episodios (n)	Sin episodios (n)	p
CPK 6 h (UI/l)	161,11 (79)	140,59 (236)	0,0117
CPK 12 h (UI/l)	368,74 (81)	199,94 (240)	0,0003
CPK 18 h (UI/l)	461,96 (81)	214,48 (240)	0,0001
CPK MBm 6 h (ng/ml)	16,87 (79)	12,65 (236)	0,0001
CPK MBm 12 h (ng/ml)	54,24 (81)	21,62 (240)	0,0001
Mioglobina 6 h (ng/ml)	211,56 (79)	119,33 (236)	0,0001
Mioglobina 12 h (ng/ml)	183,79 (81)	89,60 (240)	0,0001
cTnT 6 h (ng/ml)	0,28 (79)	0,20 (236)	0,0001
cTnT 12 h (ng/ml)	0,70 (81)	0,37 (240)	0,0001

cTnT: troponina cardíaca T.

TABLA 3. Curvas ROC y rendimiento diagnóstico para cada punto de corte preestablecido

	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	Área ROC (%)
Mioglobina (60 ng/ml) 6 h	71	52	33	81	63
Mioglobina (60 ng/ml) 12 h	60	58	33	81	61
CPK (200 UI/ml) 6 h	24	82	31	76	60
CPK (400 UI/ml) 6 h	4	95	21	75	
CPK(200 UI/ml)12h	51	74	39	82	63
CPK (400 UI/ml) 12 h	25	87	38	77	
cTnT (0,04 ng/ml) 6 h	64	63	37	83	67
cTnT (0,1 ng/ml) 6 h	43	75	37	80	
cTnT (0,1 ng/ml) 12 h	79	60	40	89	70
CPK MBm (5 ng/ml) 6 h	78	54	36	88	66
CPK MBm (5 ng/ml) 12 h	68	58	36	85	67

cTnT: troponina cardíaca T; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

sibilidad y especificidad más altos; sin embargo, a las 12 h los valores más rentables se sitúan en torno a 0,1 ng/ml, coincidentes con los recomendados por el laboratorio (fig. 1). Con la CPK MBm y la mioglobina los puntos de corte óptimos se sitúan en los marcados por el laboratorio ya a las 6 h.

Utilizando los límites fijados por el laboratorio se correlacionó la positividad de cada uno de los marcadores a las 6 h del inicio del dolor torácico con los positivos obtenidos a las 12 h. La concordancia fue buena y fue máxima en el caso de la CPK MBm con los límites prefijados por el laboratorio (0,83; IC del 95%, 0,78-0,88) y muy buena también para la troponina T (0,81; IC del 95%, 0,75-0,87) utilizando los puntos de corte que resultaban óptimos en la curva ROC para el pronóstico que realizamos a las 6 y a las 12 h (cTnT > 0,1 ng/ml a las 12 h y cTnT > 0,04 ng/ml a las 6 h) (tabla 4).

La concordancia con los límites prefijados por el laboratorio para la troponina T (> 0,1 ng/ml) resultó pobre en las determinaciones a las 6 h, ya que el 59% de las determinaciones positivas a las 12 h no lo eran a las 6 h (kappa = 0,57).

Análisis multivariado de los distintos marcadores biológicos

Se realizó un análisis multivariado de regresión logística correlacionando las variables de las primeras 6 y 12 h con los episodios posteriores en la evolución. Se identificaron como variables independientes la edad superior a 70 años (RR = 1,61; p = 0,08), la presencia de cardiopatía isquémica previa (RR = 2,21; p = 0,01), dolor prolongado previo (RR = 2,44; p = 0,03) y dolor con cambios ST (RR = 7,86; p = 0,001). Sobre este modelo se fueron incorporando los distintos marcadores biológicos para evaluar en qué medida aportaban valor pronóstico a un modelo que presenta únicamente variables clínicas y ECG presentes en el momento del ingreso (tabla 5).

TABLA 4. Concordancia de las determinaciones a las 6 y 12 h

	% 6 h	% 12 h	Kappa	IC del 95%
cTnT > 0,1 ng/ml	29,2	49	0,57	0,49-0,65
cTnT > 0,04 ng/ml	48,3	56,1	0,79	0,73-0,85
cTnT > 0,1 ng/ml (12 h)				
cTnT > 0,04 ng/ml (6 h)	48,3	49	0,81	0,75-0,87
CPK MBm > 5 ng/ml	48,3	54	0,83	0,78-0,88
CPK > 400 UI/ml	4,4	15,8	0,39	0,24-0,54
Mioglobina > 60 ng/ml	54	46	0,70	0,62-0,78

cTnT: troponina cardíaca T; IC: intervalo de confianza.

TABLA 5. Riesgo relativo para nuevos episodios de cada uno de los marcadores bioquímicos incluidos en el modelo

	RR (IC del 95%)	p
Mioglobina (60 ng/ml) 6 h	20,3 (2,4-168,5)	0,001
Mioglobina (60 ng/ml) 12 h	6,6 (1,6-27,1)	0,03
CPK MBm (5 ng/ml) 6 h	11,3 (2,2-57,6)	0,001
CPK MBm (5 ng/ml) 12 h	25,4 (3,0- 208,3)	0,0001
cTnT (0,1 ng/ml) 6 h	1,4 (0,2-7,8)	0,12
cTnT (0,1 ng/ml) 12 h	30,7 (3,7- 252,5)	0,0001
cTnT (0,04 ng/ml) 6 h	24,1 (2,9-200,8)	0,0001

RR: riesgo relativo; cTnT: troponina cardíaca T; IC: intervalo de confianza. Cada determinación se incluía por separado en un modelo pronóstico que incluía las variables independientes: edad superior a 70 años, dolor y cambios de ECG, cardiopatía isquémica previa y dolor prolongado previo.

Se analizaron los marcadores por separado a las 6 y 12 h del inicio de los síntomas. Tanto los valores de RR como su IC resultaron muy similares entre la CPK MBm y la troponina T una vez introducidas por separado en el modelo, de tal manera que su valor diagnóstico era muy similar. La mayoría de los pacientes que elevaron troponina elevaron también CPK MBm. Sólo un 1,2% de los pacientes (4) elevó cTnT por encima del límite fijado por el laboratorio sin elevar CPK

TABLA 6. Concordancia entre CPK MBm y cTnT a las 12 h

			cTnT > 0,1 ng/ml		Total
			No	Sí	n (%)
CPK MBm > 5 ng/dl	No	n (%)	144 (44,9)	4 (1,2)	148 (46,1)
	Sí	n (%)	17 (5,3)	156 (48,6)	173 (53,9)
Total		n (%)	161 (50,2)	160 (49,8)	321 (100)

kappa = 0,87; IC del 95%, 0,82-0,92.

MBm, de éstos, 2 (50%) presentaron episodios. Por el contrario un 5,3% (15 pacientes) elevó CPK MBm sin elevar troponina. De estos 15 pacientes con elevación de CPK MBm sin cTnT a las 12 h únicamente uno (6,3%) presentó un episodio, con un pronóstico mucho mejor que los pacientes que elevan cTnT y CPK MBm a las 12 h (39,7%) (tabla 6).

El ajuste del modelo resultó mayor en aquel que se incluyó la determinación de troponina T con un punto de corte de 0,04 ng/ml a las 6 h del inicio del dolor torácico (RR = 24; p = 0,001) (tabla 5).

DISCUSIÓN

Relación con estudios previos

Los estudios pronósticos en relación con el uso de los marcadores biológicos no han tenido en cuenta el tiempo desde el inicio del dolor torácico⁸⁻¹⁰. Habitualmente se correlaciona con el tiempo desde el ingreso en urgencias. Esta última manera, aunque más sencilla de ejecutar, pierde la necesaria información que debe complementar a una variable que cambia en función del tiempo, como los marcadores biológicos. El estudio inicial de Hamm⁹ correlacionó la ausencia de elevación de CPK total medida por actividad enzimática (CPK > 200 UI/l) más la elevación de troponina T (> 0,2 ng/l) en cualquier muestra tomada a partir de las 6 h del ingreso con el pronóstico. El porcentaje de pacientes con angina inestable que elevaba troponina T se situó en la serie de Hamm en el 39%, mientras que nuestra serie alcanzó el 49%, probablemente porque el límite de positividad se situó en 0,2 ng/l. Con este último valor nuestros pacientes elevaron cTnT en un 35,8% de los casos, muy similar a la serie descrita.

Relación entre CPK masa y cTnT

La utilización de CPK medida como masa y no como actividad supera muchas de las limitaciones de esta última ganando en sensibilidad y especificidad¹¹. En nuestra serie la sensibilidad y la especificidad para episodios resultaban muy similares a las 12 h del inicio del dolor torácico, tanto utilizando CPK MBm como cTnT; sin embargo, hasta un 5,3% de los pacientes elevaban CPK MBm sin elevar cTnT con un mejor

pronóstico que los que elevan cTnT y CPK MBm, por lo que atribuimos esta discordancia a falsos positivos de la CPK MBm.

Los límites prefijados por el laboratorio para las diferentes medidas están basados en la cinética y modo de liberación en pacientes con IAM, en los que se detecta ascenso del ST⁸. Esta cinética de liberación no tiene por qué corresponder con los pacientes con síndrome coronario agudo sin ascenso de ST. Fisiopatológicamente, estos pacientes son distintos, así es menos probable encontrar una arteria epicárdica causante del IAM con obstrucción completa, con una liberación de marcadores de necrosis, más rápida y de menor duración que en los pacientes con ascenso de ST y arteria epicárdica obstruida. El Cardiac Markers Cooperative Group¹² trató de resolver la cinética enzimática de los distintos marcadores y comparar su sensibilidad y especificidad con el estándar para infarto que situaron en una CPK masa superior a 7 ng/ml en alguna de las muestras obtenidas. En un 14,8% los pacientes elevaron troponina T sin elevar CPK MBm, no evaluándose el pronóstico de estos pacientes. Este estudio comparte con nuestra serie el hecho de extraer la muestra en relación con el tiempo de evolución del dolor torácico; sin embargo, no se correlacionó con los episodios posteriores de estos pacientes, perdiéndose la información pronóstica de los marcadores.

Parece un hecho admitido que existen pacientes que elevan cTnT sin elevar CPK MBm. Nosotros no hemos podido confirmar esa mayor sensibilidad, lo que se ha atribuido al hecho de que extrajimos ambas muestras a la vez y separadas al menos 6 h del último episodio de dolor torácico, momento en el que ambos marcadores podrían estar elevados por el dolor torácico que motivó el ingreso. En las series de Lindahl et al¹³, Zimmerman et al¹², Hamm et al⁹, Polanczyk et al¹⁰ y Antman¹⁴ se confirma la existencia de esa discordancia entre ambos marcadores, pero no aclaran en qué momento se produce y cuál es la tendencia de la troponina que no se acompaña de CPK MBm. Ésta podría estar relacionada con la permanencia en sangre de valores detectables de cTnT procedentes de un infarto reciente.

En este estudio se correlacionan los valores de marcadores a las 6 y 12 h con los episodios posteriores de manera uni y multivariada. De manera univariada escogeríamos como marcador precoz la troponina T (6

h) y sería este mismo marcador el que preferiríamos a las 12 h. Sin embargo, el punto de mayor rendimiento diagnóstico no es el mismo a las 6 y a las 12 h, así a las 6 h un valor de cTnT igual o superior a 0,04 ng/ml sería el preferible y a las 12 h, un valor de cTnT superior a 0,1 ng/ml. Se trata de una conclusión no descrita hasta ahora, ya que los estudios de liberación enzimática de cTnT o no se correlacionaron con el pronóstico o se realizaron sin tener en cuenta la duración desde el inicio del dolor torácico. Lindahl et al¹³, en su serie perteneciente al estudio FRISC, observaron que los pacientes con valores de troponina por debajo del límite marcado por el laboratorio ya presentaban peor pronóstico. En su serie realizó 5 grupos o quintiles, el segundo de ellos (mayor de 0,06 ng/ml y menor de 0,018 ng/ml) presentaba una diferencia con el primero (menor de 0,06 ng/ml) en cuanto a muerte e infarto a 30 días del 10,5 al 4,3%, $p = 0,02$, apuntando que valores por debajo del punto de corte podrían añadir información pronóstica.

La CPK MBm presenta un valor pronóstico muy similar a la de la troponina T con la ventaja de ser un marcador quizá más precoz¹⁵, con un mayor número de pacientes positivos a las 6 h, con el límite prefijado por el laboratorio (5 ng/ml), aunque con mayor porcentaje de falsos positivos. En el estudio de DeFilippi et al¹⁶ se comparó la cTnT con la CPK MBm en muestras simultáneas sin que la última aportara al modelo un cambio significativo cuando ya estaba incluida la cTnT. Se escogió cTnT en el modelo final porque ésta poseía un poder pronóstico superior a la CPK MBm. Al introducir ambos marcadores en estudios previos^{10,13,17} (cTnT y CPK MBm) en los modelos de regresión logística, era tal la cantidad de información que compartían ambos que el que entraba segundo en el modelo ya no aportaba valor independiente alguno. En nuestro estudio sucedió algo similar en la determinación a las 12 h, el modelo que incluía CPK MBm, un valor superior a 5 ng/ml conllevaba un RR de 25,4 ($p = 0,001$). Por otro lado, el modelo que incluía cTnT superior a 0,1 ng/ml conllevaba un riesgo mayor que CPK MBm (RR = 30,7; $p = 0,001$). Sin embargo, cuando pretendíamos incluir ambos marcadores en el mismo modelo, ninguno de ellos era independiente del otro.

En cuanto a la necesidad de seriación de marcadores en función del tiempo, no parece justificada, ya que la concordancia de positivos entre la determinación de 6 y 12 h tanto para la CPK MBm como para la cTnT es muy buena, no aportando mayor información pronóstica.

Utilidad de la mioglobina en la unidad de dolor torácico

Un valor superior a 60 ng/ml en la determinación a las 6 h poseía un valor pronóstico independiente; sin embargo, no existía una buena concordancia entre las

determinaciones a las 6 y 12 h, perdiendo poder pronóstico tanto en el análisis univariado como en el multivariado conforme nos alejamos del inicio del dolor torácico. Este comportamiento de la mioglobina coincide con su cinética de liberación con un ascenso rápido y un lavado también precoz. La ventana de detección estrecha es útil para valorar fenómenos como el reinfarto, en los que podría detectarse un nuevo aumento de mioglobina al haberse lavado rápidamente la mioglobina correspondiente al primer infarto. En nuestra serie, un 83% de los pacientes con una determinación superior al límite del laboratorio a las 6 h del inicio del dolor torácico presentaba un valor de mioglobina inferior a las 12 h, por lo que una reevaluación debe sugerir la presencia de un reinfarto.

Nuestro estudio está limitado por ser un estudio observacional en el que los médicos responsables no se hallaban ciegos para los datos bioquímicos. Aunque no existían protocolos específicos de actuación en relación con los marcadores biológicos, no se consideró ético ocultar el resultado de las pruebas bioquímicas, por lo que podría existir un sesgo de clasificación de episodios en función de las pruebas bioquímicas. Aunque la novedad de este estudio es la utilización de marcadores estandarizados por el momento de inicio de los síntomas, definir el tiempo de evolución del dolor con precisión no resulta fácil, ya que la percepción es subjetiva y su carácter a menudo fluctuante.

En resumen, la valoración del dolor torácico sin ascenso del ST precisa del apoyo de pruebas bioquímicas específicas, centradas en el momento de inicio del dolor torácico y al menos pasadas 6 h desde el inicio de los síntomas. Una única determinación de cTnT superior a 0,04 ng/ml a las 6 h del inicio del dolor torácico parece una aproximación adecuada para, conjuntamente con datos clínicos y ECG, completar la estratificación pronóstica en urgencias.

BIBLIOGRAFÍA

1. López-Sendón JL, López de Sá E. Nuevos criterios de diagnóstico de infarto de miocardio: orden en el caos. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:669-74.
2. Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. 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;21:1502-13.
3. Lee TH, Rouan GW, Weisberg MC. Clinical characteristics and natural history of patients with acute myocardial infarction sent home from the emergency room. *Am J Cardiol* 1987;60:219-24.
4. Fleiss JL. *Statistical Methods for Rates and Proportions* (2nd ed). Nueva York: Wiley, 1981; p. 234-7.
5. Stone PH, Thompson B, Anderson VH. Influence of race, sex, and age on management of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: the TIMI III Registry. *JAMA* 1996;275:1104-12.

6. Braunwald E. Unstable angina. *Circulation* 1989;80:410-4.
7. Lloyd-Jones DM, Camargo C, Lapuerta P. Electrocardiographic and clinical predictors of acute myocardial infarction in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1998;81:1182-6.
8. Hamm CW, Katus HA. New biochemical markers for myocardial cell injury. *Curr Opin Cardiol*. 1995;10:355-60.
9. Hamm J, Ravkilde W, 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;327:146-50.
10. Polanczyk TH, Lee EF, Cook R, Walls D, Wybenga G, Printy-Klein L, et al. Cardiac troponin I as a predictor of major cardiac events in emergency department patients with acute chest pain. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:8-14.
11. Winter RJ, Koster RW, Sturk A, Sanders GT. Value of myoglobin, troponin T, and CK-MB mass in ruling out an acute myocardial infarction in the emergency room. *Circulation* 1995;92:3401-7.
12. Zimmerman R, Fromm D, Meyer A, Boudreaux CC, Wun R, Smalling A, et al. Diagnostic marker cooperative study for the diagnosis of myocardial infarction. *Circulation* 1999;99:1671-7.
13. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. The FRISC study group. *Circulation* 1996;93:1651-7.
14. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996;335:1342-9.
15. Puleo PR, Meyer D, Wathen C. Use of a rapid assay of subforms of creatine kinase MB to diagnose or rule out acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1994;331:561-6.
16. DeFilippi CR, Tocchi M, Parmar RJ, Rosanio S, Abreo G, Potter MA, et al. Cardiac troponin T in chest pain unit patients without ischemic electrocardiographic changes: angiographic correlates and long-term clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1827-34.
17. Ravkilde J, Nissen H, Horder M, Thygesen K. Independent prognostic value of serum creatine kinase isoenzyme MB mass, cardiac troponin T and myosin light chain levels in suspected acute myocardial infarction. Analysis of 28 months of follow-up in 196 patients. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:574-81.