

Archivos de Cardiología de México

Volumen
Volume

73

Suplemento
Supplement

1

Abril-Junio
April-June

2003

Artículo:

Las troponinas y la indicación de los inhibidores IIb/IIIa en los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST ¿Es tiempo de un valor “INR” de troponinas?

Derechos reservados, Copyright © 2003
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

Las troponinas y la indicación de los inhibidores IIb/IIIa en los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST. ¿Es tiempo de un valor “INR” de troponinas?

Úrsulo Juárez Herrera*

Resumen

En la actualidad, los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST son la causa más importante de demanda hospitalaria. La determinación de troponinas y su inclusión en la práctica diaria ha mostrado ser un elemento de utilidad diagnóstica, de evaluación del riesgo y ahora definen que estos pacientes son los que se benefician de los inhibidores IIb/IIIa. Se menciona la necesidad de obtener un “valor estandarizado universal” con la finalidad de unificar los criterios terapéuticos. Por ahora los valores establecidos como “elevaciones menores” son para troponina-I < 0.4 ng/dL y para troponina-T < 0.5 ng/dL. El tratamiento del infarto agudo del miocardio sin elevación del ST con inhibidores IIb/IIIa puede reducir la cantidad de troponinas liberadas y por esta razón reducir el daño miocárdico.

Summary

TROPONINS AND THE INDICATION OF TREATMENT
WITH II/B/III A INHIBITORS IN NON-ST ELEVATION
ACUTE CORONARY SYNDROMES
IT IS TIME FOR THE “INR” VALUE OF TROPONINS?

At the present time non-ST elevation acute coronary syndromes are the most important cause of hospital admissions. Troponin determination in clinical practice is a key element of diagnosis, risk evaluation and prognosis, and now, defines the population that will benefit from IIb/IIIa inhibitors treatment. Probably a “universal standard value of Troponins” is needed to uniform our therapeutic criteria. The “minor elevations” for troponin-I are considered < 0.4 ng/dL and 0.5 ng/dL for troponin-T. The treatment of non ST elevation acute myocardial infarction with IIb/IIIa inhibitors may reduce the total amount of troponins and myocardial damage.

Palabras clave: Troponinas. Inhibidores IIb/IIIa. Síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST.
Key words: Troponins. IIb/IIIa Inhibitors. Non ST elevation acute coronary syndromes.

Introducción

El número de enfermos que ingresan a hospitales con síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST (SCA-SEST), es la causa más frecuente de internamiento en el mundo occidental, se ha estimado que anualmente ingresan 1.5 millones de enfermos por esta causa.¹ En una población tan grande, es por demás evidente que el ries-

go no es uniforme, por lo tanto la estratificación del riesgo en los SCA-SEST es el paso inicial más importante en la evaluación de estos enfermos.

Los marcadores séricos

Durante los últimos años el advenimiento de los marcadores séricos, específicamente las troponinas, tanto la T como la I (Tn-T, Tn-I), ha de-

* Adscrito al Servicio de Urgencias-Unidad Coronaria, INCICH.

Correspondencia: Dr. Úrsulo Juárez Herrera del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” (INCICH, Juan Badiano No. 1, Col. Sección XVI, Tlalpan, 14080 México, D.F.). E-mail: ujuarez@mail.medinet.net.mx

mostrado, en los diversos estudios, dos principales argumentos:²

1. Los niveles basales de Tn-T y Tn-I son un potente predictor del riesgo en enfermos con SCA-SEST.
2. Identifican al grupo que particularmente se beneficia con el uso de los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa (I-GP IIb/IIIa) y heparina de bajo peso molecular (HBPM).

Recientemente los criterios de re-definición de IAM (infarto agudo del miocardio), en un Comité conjunto, de las Sociedades Europea y Americana de Cardiología han incorporado a estos marcadores dentro del primer requerimiento que sustenta este diagnóstico.¹

¿Por qué se prefieren las Tn como marcador diagnóstico sobre otros marcadores?

Estos marcadores ofrecen mayor especificidad tisular miocárdica, y una sensibilidad mejorada. De tal manera que se ha llegado a proponer incluso que no es necesaria en todos los casos de SCA la determinación rutinaria de otros marcadores como CPK total, TGO, y DHL, sobre todo con cuadro clínico y electrocardiograma claramente evidentes particularmente cuando se trata de SCA con elevación del ST. Esta idea la hemos propuesto previamente;³ pero cuando hablamos de SCA-SEST, el obtener mayor información a través de ellos es un elemento de suma utilidad para

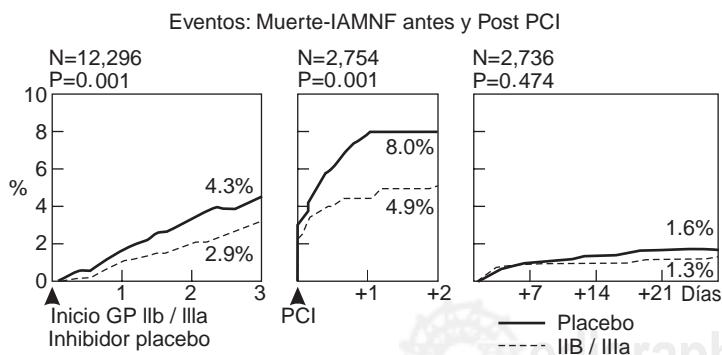


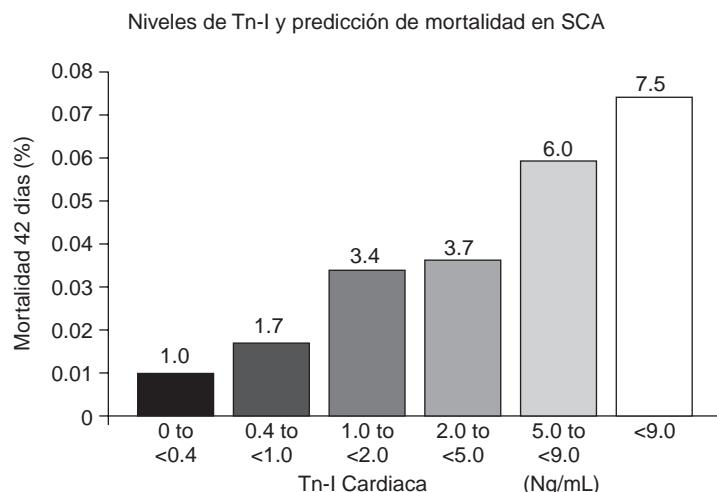
Fig. 1. Se muestran los resultados de metaanálisis de inhibidores IIb/IIIa, en enfermos con SCA-SEST, nótese que la frecuencia de eventos es menor desde el ingreso, comparado con placebo, durante y posterior al procedimiento coronario intervencionista, y hasta 30 días, la línea superior de cada cuadro representa el grupo tratado con placebo y la inferior el tratado con IIb/IIIa. Tomado de Bertrand E Task Force Eur Heart J 2000 17:1406-32.

el cardiólogo; sin embargo, sólo el tiempo y la práctica cotidiana podrá influir sobre los usos y costumbres en la comunidad médica. Es por eso que los SCA-SEST constituyen el escenario idóneo que permite al clínico disponer de estos marcadores los cuales tienen una sensibilidad y especificidad elevada. Las Tn son liberadas a partir de un compartimiento estructural: Tn-I — 97% y Tn-T — 95% , no del citosol; es ésta una diferencia importante comparada con otros marcadores. Una de sus particularidades, es una relación proporcional entre la cantidad de Tn liberada y la cantidad de masa miocárdica depletada; por lo tanto, aun incrementos moderados de troponinas significan que existe daño estructural miocárdico. Un concepto denominativo reciente en las unidades coronarias es el de “mircromiocrosis”. Tal descripción hace referencia a un paciente que ha tenido un SCA-SEST con estos marcadores séricos positivos. Este concepto se aplica para algunos casos de angina inestable. En fechas recientes se ha demostrado que esta población tiene mayor riesgo y morbilidad que la población con Tn negativa y es la que particularmente se beneficia en términos de morbi-mortalidad con una conducta invasiva temprana y el uso de los I-IIb/IIIa . El beneficio se obtiene antes de realizar cualquier procedimiento coronario intervencionista y posterior a la misma, evidentemente el beneficio es mayor y disminuye este beneficio 48 h luego del procedimiento⁴ (Fig. 1). En nuestra experiencia hemos señalado la importancia de encontrar estos marcadores positivos aún sin cambios significativos en el electrocardiograma, con y sin síntomas subjetivos, con un alto valor de certeza diagnóstica; ésta es otra ventaja de las troponinas.⁵

Los estudios que señalan los predictores independientes de mortalidad en esta población de SCA-SEST indican que las troponinas son un elemento clave y conjuntamente con otros datos no menos importantes como son la edad avanzada, la clase Killip al ingreso, la presión sistólica, la frecuencia cardiaca, la localización anterior del infarto sobre la inferior y el tiempo de iniciados los síntomas hasta que se inicia el tratamiento. Se ha demostrado que existe una relación directamente proporcional entre los valores de Tn-I y la mortalidad a 42 días⁶ (Fig. 2).

¿Qué evidencias de beneficio hay entre elevación de Tn y tratamiento con IIb/IIIa en SCA-SEST?

El primer estudio en mostrar reducción de nuevos eventos a 6 meses fue el estudio CAPTURE, en pacientes SEST tratados con abxicimab vs placebo con $Tn-T > 0.1 \text{ ng/dL}$ comparativamente con aquéllos con $Tn-T < a 0.1$.⁷ También el estudio PRISM,⁸ muestra una clara relación de



Antman EM, et al. N Engl J Med 1996; 335(18):1342-1349

Fig. 2. Se muestra que existe una relación directa entre los niveles de troponina I cardíaca y el incremento de la mortalidad a los 42 días en SCA, si es menor a 0.4 la mortalidad es del 1% y si es mayor a 9 ng se incrementa al 7.5%. Tomado de Ref. No. 6.

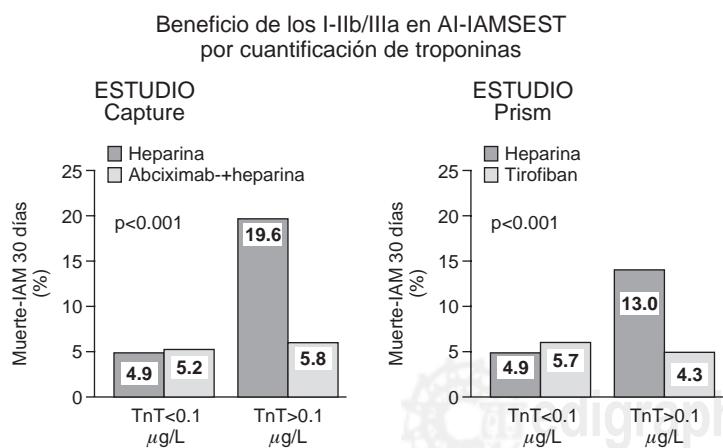


Fig. 3. Aquí se observa reducción de eventos a 30 días en 2 estudios que comparan heparina vs inhibidores IIb/IIIa en ambos la población que mostró troponinas < 0.1 $\mu\text{g/L}$ no mostró beneficio en términos de reducción de eventos a 30 días, pero sí lo obtuvo cuando las Tn eran mayores a 0.1 $\mu\text{g/L}$ y eran tratados con IIb/IIIa. Tomado de Ref No. 7-8.

beneficio por reducción de mortalidad y reinfarto a 30 días entre aquellos pacientes SEST que fueron tratados con heparina vs tirofibán y la única diferencia era la positividad o negatividad de las troponinas (Fig. 3).

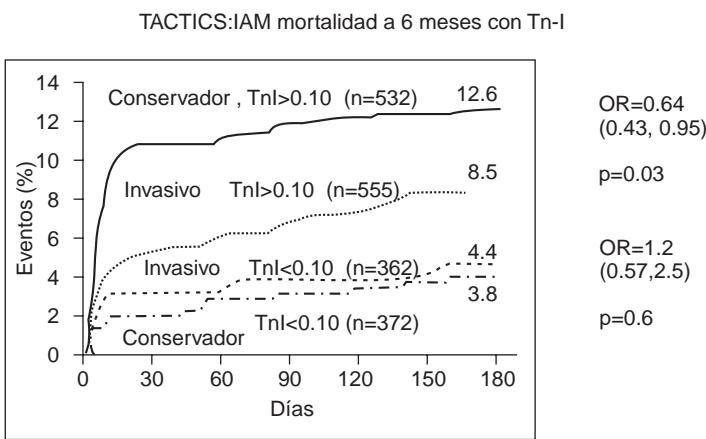
Sin embargo, se requería de una documentación más precisa entre la cuantificación de troponinas y cuál debería ser la mejor conducta terapéutica. El estudio TACTICS TIMI 18 que incluyó a 2,220 enfermos con IAM-SEST y en quienes se determinaron cuantitativamente niveles de Tn-I y Tn-T, demuestra que las elevaciones de Tn-I y Tn-T se benefician no sólo de una estrategia invasiva temprana, sino que también a merced del tratamiento con tirofibán a diferencia de aquellos pacientes que tienen bajos niveles de Tn-I y estrategia conservadora no hay beneficio en términos de mortalidad y eventos a 6 meses^{9,10} (Fig. 4).

¿Cómo deben interpretarse los resultados del TIMI 18?

Es necesario hacer un nivel de corte en las determinaciones cuantitativas de troponinas de manera que forman lo que significa un límite de decisión (LD) a partir de los cuales se tendrán diferentes conclusiones.

La $Tn-I > a 0.1 \text{ ng/dL}$ encontró mayor riesgo de muerte, recurrencia de la isquemia a 30 días 11.7 vs 5.5% y a 6 meses 20.1 vs 14.2%, con $p < .001$. Esto comprueba que la capacidad predictiva de las Tn es independiente de edad, cambios del ST, y CK-MB. Con la elevación de Tn-I a este nivel y una estrategia invasiva temprana, el beneficio es de 12 veces mayor. Existe una reducción del riesgo relativo (RRR) de un 39%. Cuando la $Tn-I$ y $Tn-T$ es < de 0.1 no existe tal beneficio.¹⁰

Las llamadas “elevaciones menores” son aquellas que para Tn-I no rebasan el valor de 0.4 ng/dL y para $Tn-T > 0.001$ y no rebasan el valor de 0.5 ng/dL ; tales valores evidentemente están por arriba del LD pronóstico del estudio TIMI 18, pero que caen bajo el 10% de imprecisión recomendado por la Sociedad Europea de Cardiología y Colegio Americano de Cardiología. Sin embargo, estos LD aportan capacidad predictiva establecida por medicina basada en evidencia.¹⁰ Los LD antes señalados son motivo de controversia, ya que la evaluación está fundamentada en rangos definidos prospectivamente. Las metodologías que



Morrow DA, et al. JAMA 2001;286(19):2405-2412

Fig. 4. Se muestra que las troponinas son el elemento clave que marca el beneficio cuando se acompaña de una estrategia invasiva temprana y tratamiento con IIb/IIIa a diferencia que cuando no son positivas, la estrategia invasiva temprana no aporta beneficio. Tomado de Ref. No. 10.

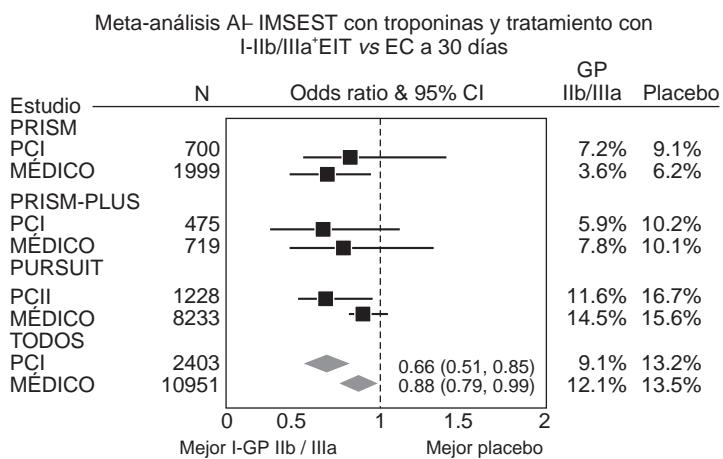


Fig. 5. Se muestra el resultado de un metaanálisis que incluye los principales estudios con inhibidores IIb/IIIa y troponinas positivas comparados con placebo, ya sea con tratamiento médico o con PCI = procedimientos冠状动脉 interventionistas. EIT = Estrategia invasiva temprana. EC = Estrategia conservadora. Ref. No. 11.

detectan niveles muy bajos hacen que se reporten niveles altos en poblaciones que requerirán procedimientos de revascularización, por lo tanto es necesaria la evaluación prospectiva. Un aspecto muy importante a señalar es que los resultados de estos estudios no se deben generalizar a poblaciones con Tn positiva pero con baja sospecha clínica de isquemia miocárdica. Los LD no deben aplicarse si se usan diferentes metodologías de determinación, es decir, se requiere de una "estandarización me-

todológica" a nivel mundial para hablar del mismo valor, y un concepto de valor equivalente a lo que corresponde el "INR" de la determinación del tiempo de protrombina, y que pudiera llamarse de alguna forma un valor universal. No obstante las dificultades de estandarización metodológica, la utilidad de las troponinas para el cardiólogo clínico está claramente señalada en estudios de meta-análisis¹¹ (Fig. 5).

Otro concepto importante derivado del estudio TACTICS,⁹ es la reducción de eventos combinados en los siguientes 6 meses (muerte, progresión a infarto y re-hospitalización) de forma significativa, 14.8% vs 29.9% OR 0.41 IC (0.26, 0.65). Esto es, cuando coexisten ambos datos positivos, como: cambios dinámicos del ST y positividad de las troponinas siempre que se tome una conducta invasiva temprana, mientras que cuando no existe positividad de las troponinas, ni cambios dinámicos del ST o bien ausencia de alguno de éstos, la diferencia en reducción de eventos no es importante. Esto significa que los cambios dinámicos del ST tienen particular valor pronóstico en pacientes con IAM-SEST siempre que existan troponinas positivas (Fig. 6). Si aceptamos que la liberación de Tn proviene de un compartimiento estructural y recordamos que hay una relación directamente proporcional entre la cantidad de Tn medida cuantitativamente y la mortalidad a 42 días en enfermos con SCA,⁶ algunas recientes observaciones sugieren que los I-IIb/IIIa y específicamente el tirofibán parecen reducir la cantidad de Tn -I liberada. Comparando los niveles basales vs los niveles pico, se obtendría menor daño miocárdico en enfermos con IAM-SEST tratados con I-IIb/IIIa¹² (Fig. 7). Hasta ahora sabemos que estos marcadores séricos están implicados en el diagnóstico, estratificación del riesgo, y el pronóstico. Ahora la inclusión de los I-IIb/IIIa tienen su principal justificación en el paciente que presenta elevación de estos marcadores.

Conclusiones

La determinación de Tn son importantes elementos de juicio para el clínico, al permitirle con mayor certeza estratificar el riesgo y tomar decisiones terapéuticas en pacientes con IAM-SEST. Aun las bajas determinaciones (Tn-I > 0.1 y Tn-T > .001 ng/dL) identifican a pacientes que pueden beneficiarse con I-IIb/IIIa.

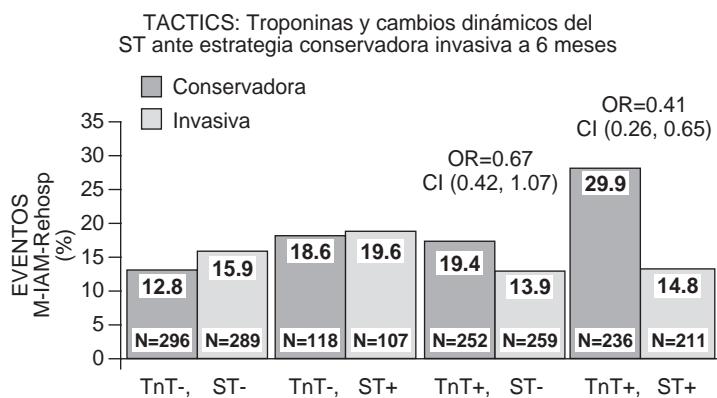
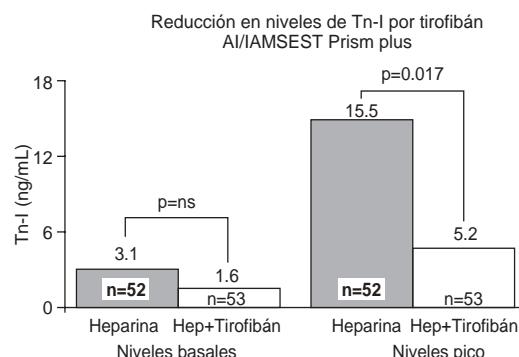


Fig. 6. Se comparan 2 marcadores evaluados en el TACTICS TIMI 18; los cambios dinámicos del ST y las troponinas, donde el beneficio de una estrategia invasiva temprana y la aplicación de inhibidores IIb/IIIa sólo se observa cuando las troponinas son positivas y este beneficio es mayor cuando coexisten además cambios dinámicos del ST. Ref. No. 9.



Januzzi JL, et al. Am J Cardiol 2000;86(7):713-717

Fig. 7. Se muestra que el efecto del tirofibán tiene relación con la cantidad de troponina-I liberada al comparar los niveles basales y los niveles pico. Ref. No. 12.

Referencias

1. BRAUNWALD E, ANTMAN E, BEASLEY J, CALIFF R, MELVIN CH, HOCHMAN J, ET AL: *ACC/AHA Guidelines for the management of patients with unstable angina and non ST elevation myocardial infarction*. JACC 2000; 36: 970-1072.
2. KEITH AF: *Acute Syndromes presentation clinical spectrum and management*. Heart 2000; 84: 93-100.
3. JUÁREZ U, TREJO W, WHENTE M, CONTRERAS G, CÁRDENAS M, REYES P: *Utilidad de la determinación de mioglobina, isoenzima MB de creatina fosfocinasa, dehidrogenasa láctica y aspartatoaminotransferasa en el diagnóstico de infarto agudo del miocardio*. Arch Inst Cardiol Mex 1998; 68: 214-217.
4. BOERSMA E, HARRINGTON R, WHITE H: *Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes. A metaanalysis of major randomized clinical trials*. Lancet 2002; 359: 189-198.
5. JUÁREZ U, LASSES A, ROSAS M, LUNA J, LOPEZ MC, CHUQUIURE E, ET AL: *Utilidad de la determinación cualitativa rápida de troponina T, fracción MB de creatinafosfocinasa y mioglobina en los síndromes coronarios agudos*. Arch Inst Cardiol Mex 1998; 68: 473-481.
6. ANTMAN EM, TANASIEVIC MJ, THOMPSON B: *Cardiac Specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes*. N Engl J Med 1996; 335: 1342-49.
7. HAM CW, HEESCHEN C, GOLDMAN B, VAHANIAN A, AGEDY J, MACAYA C, ET AL: *Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels*. CAPTURE study investigators. N Engl J Med 1999; 340: 1623-1629.
8. PRISM Study Investigators: *Platelet receptor inhibition in ischemic syndrome management. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina*. N Engl J Med 1998; 338: 1498-1505.
9. CANON CP, WEINTRUB WS, DEMOPUOLOS LA, VICARI R, MARTIN F, LAKKIS N, ET AL: *Comparison of early invasive and conservative strategies implement with unstable coronary syndromes treated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitor-tirofiban*. N Engl J Med 2001; 344: 1879-1887.
10. MORROW DA, CANNON CP, RIFAI N, MARTIN J, RALPH V, NASSER L, ET AL: *Ability of minor elevations of troponins to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: Results from a randomized trial*. JAMA 2001; 286: 2405-2412.
11. BOERSMA E, AKKERHUIS KM, THEROUX P, CALIFF R, TOPOL E, SIMOONS ML, ET AL: *Platelet IIb/IIIa receptor inhibition in non-ST elevation acute coronary syndromes: early benefit during medical treatment only, with additional protection during percutaneous coronary intervention*. Circulation 1999; 100: 2045-2048.
12. JANUZZI JL, HANH S, CHAE C, GIULIANO R, LEWANDROWSKI K, THEROUX P, ET AL: *Effect of tirofiban plus heparin versus heparin alone on troponin I levels in patients with acute coronary syndromes*. Am J Cardiol 2000; 86: 713-717.