

## Relación entre concentraciones de troponina T ultrasensible, mortalidad y complicaciones en pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca aguda descompensada, hospital “Teodoro Maldonado Carbo”, noviembre de 2011 a noviembre de 2012

Relationship among ultra-sensible troponin T levels, mortality and complications in hospitalized patients with diagnosis of Acute decompensated Heart failure in the Cardiology Department of “Teodoro Maldonado Carbo” hospital from november 2011 to november 2012

Relação entre concentrações de troponina T ultrasensível, mortalidade e complicações em pacientes com diagnóstico de insuficiência cardíaca aguda descompensada, hospitalizados no serviço de cardiologia do hospital “Teodoro Maldonado Carbo” desde novembro 2011 até novembro 2012

María del Alma Cordovez Navas<sup>1</sup>, Johnny Macías Zambrano<sup>1</sup>, Edmundo Vera Pérez<sup>1</sup>, Denise Dvorquez<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador

### RESUMEN

**Introducción:** la troponina T es uno de los biomarcadores más utilizados, para el diagnóstico del infarto agudo del miocardio. Actualmente se intenta proponer las concentraciones de troponina T cardíaca como una herramienta predictiva en los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda descompensada (ICAD). Este estudio analiza las asociaciones entre mortalidad y complicaciones a corto plazo con las concentraciones plasmáticas de troponina T ultrasensible. **Métodos:** se revisaron 200 expedientes de pacientes ingresados al servicio de Cardiología, hospital “Teodoro Maldonado Carbo”, noviembre de 2011 - noviembre de 2012. Los criterios de inclusión fueron la documentación de los niveles de troponina T ultrasensible durante las primeras 24 horas de hospitalización; edad: mayor de 16 años; y, diagnóstico al egreso: insuficiencia cardíaca aguda. Se excluyeron pacientes con niveles de creatinina mayores de 2.0 mg/dl; mujeres embarazadas; y, pacientes con comorbilidades o procedimientos agregados que alteraron los niveles de troponina. **Resultados:** 137 pacientes, 67%, fueron de sexo masculino y el promedio de edad fue de 66.3 años. Según los niveles de troponina T ultrasensible se dividieron los 200 pacientes en 4 grupos: Grupo 1: concentraciones de 0 – 29.99 ng/L; grupo 2: 30 – 59.99 ng/L; grupo 3: 60 – 89.99 ng/L y grupo 4:  $\geq 90$  ng/L. En el grupo 4, se presentaron con mayor frecuencia las alteraciones del ritmo, derrames pleural bilateral y pericárdico, edema agudo de pulmón, y eventos cerebrovasculares ( $p < 0.001$ ). La mortalidad intrahospitalaria se produjo en pacientes que presentaron asociación única con valores de troponina T ultrasensible mayores o iguales de 90 ng/L (grupo 4); fallecieron 4 pacientes ( $p 0.0045$ , log-rank test). **Conclusión:** en pacientes diagnosticados con ICAD, la troponina T ultrasensible puede utilizarse como una herramienta para la estratificación de riesgos, durante su evaluación inicial.

**Palabras clave:** Troponina T Ultrasensible. Insuficiencia Cardíaca. Mortalidad.

### ABSTRACT

**Introduction:** troponin T is one of the most used biomarker employed to diagnose acute myocardial infarction. Nowadays, there is an attempt to propose concentrations of cardiac troponin T as a predictive tool in patients with Acute Decompensated Heart Failure (ADHF). This study analyzes the possible associations between mortality and long term complications with plasma troponin T levels. **Methods:** two hundred patient records from november 2011 to November 2012 were checked in the Cardiology Department of “Teodoro Maldonado Carbo” hospital. The inclusion criteria were the documentation of ultra-sensible troponin T levels in the first 24 hours after admission of patients. Age: above 16 years old, discharge diagnosis: acute heart failure. Patients with creatinine levels higher than 2.0 mg/dl, pregnant women, and patients with comorbidity or procedures that would produce aggregated data in troponin levels were excluded. **Results:** from the cases analyzed: 137 patients, 67% were males, and the average age was 66.3 years old. According to their ultra-sensible troponin T levels the 200 patients were divided into 4 groups. Group 1: concentrations from 0 to 29.99 ng/L, Group 2: 30 – 59.99 ng/L, Group 3: 60 – 89.99 ng/L, and Group 4:  $\geq 90$  ng/L. In group 4 Heart Rhythm Disturbances, bilateral pleural effusion, pericardial effusion, acute pulmonary edema, and cerebrovascular events ( $p < 0.001$ ) occurred more often. In-hospital mortality was produced in patients that experienced special association with ultra-sensible troponin T values greater than or equal to 90 ng/L (group 4), four patients died ( $p 0.0045$ , log-rank test). **Conclusion:** ultra-sensible troponin T can be used as a tool for risk stratification during the initial evaluation of patients diagnosed with Acute Decompensated Heart failure.

**Keywords:** Ultra-sensible Troponin T. Heart Failure. Mortality.

## RESUMO

**Introdução:** a troponina T é um dos biomarcadores mais utilizados, para o diagnóstico do infarto agudo do miocárdio. Na atualidade tenta-se propor as concentrações de troponina T cardíaca como uma ferramenta preditiva nos pacientes com insuficiência cardíaca aguda descompensada (ICAD). Este estudo analisa as possíveis associações entre a mortalidade e as complicações à curto-prazo com as concentrações plasmáticas de troponina T ultrasensível. **Métodos:** revisaram-se 200 expedientes de pacientes ingressados no Serviço de Cardiologia do hospital "Teodoro Maldonado Carbo", desde novembro de 2011 até novembro de 2012. Os critérios de inclusão foram: a documentação dos níveis de troponina T ultrasensível durante as primeiras 24 horas de hospitalização; idade: maior de 16 anos; e, diagnóstico ao egresso: insuficiência cardíaca aguda. Excluíram-se pacientes com níveis de creatinina maiores a 2.0 mg/dl; mulheres grávidas; e, pacientes com comorbidades ou procedimentos agregados que alteraram os níveis de troponina. **Resultados:** dos registros analisados, 137 pacientes, 67% foram de sexo masculino e a média de idade foi de 66.3 anos. Segundo os níveis de troponina T ultrasensível dividiram-se os 200 pacientes em quatro (4) grupos: Grupo 1, concentrações de 0 – 29.99 ng/L; grupo 2, 30 – 59.99 ng/L; grupo 3, 60 – 89.99 ng/L e o grupo 4,  $\geq 90$  ng/L. No grupo 4, apresentaram com maior frequência as alterações do ritmo, derrame pleural bilateral, derrame pericárdico, edema agudo de pulmão e eventos cerebrovasculares ( $p < 0.001$ ). A mortalidade intrahospitalária aconteceu em pacientes que apresentaram associação única com valores de troponina T ultrasensível maiores ou iguais 90 ng/L (grupo (4) quatro); faleceram quatro (4) pacientes ( $p 0.0045$ , log-rank test). **Conclusão:** em pacientes com diagnóstico de ICAD, a troponina T ultrasensível pode ser utilizada como uma ferramenta para a estratificação dos riscos destes pacientes durante sua avaliação inicial.

**Palavras-chave:** Troponina T Ultrasensível. Insuficiência Cardíaca. Mortalidade.

## Introducción

La insuficiencia cardíaca aguda descompensada (ICAD) se ha definido como un cambio gradual o rápido en los síntomas y signos de la insuficiencia cardíaca,<sup>1,2</sup> puede presentarse como una entidad nueva o como una exacerbación de la misma por eventos isquémicos, crisis hipertensivas, infecciones, anormalidades endócrinas, metabólicas, subutilización de medicación, etc.<sup>1</sup> En el Ecuador, la insuficiencia cardíaca y sus complicaciones ocupan el décimo segundo lugar dentro de las causas de muerte de la población general en el 2011.<sup>3</sup> Muchos de los pacientes cuando llegan al servicio de Urgencias, son atendidos con el fin de estabilizar su cuadro clínico y encontrar el factor desencadenante del mismo, pero no existe un proceso de estratificación de riesgo para estos pacientes que podría ser determinante para una mayor posibilidad de supervivencia.

La troponina T es uno de los biomarcadores preferidos para el diagnóstico del infarto agudo del miocardio.<sup>4</sup> En 1997 Missov et al. utilizaron una prueba de alta sensibilidad para demostrar la presencia de troponina I en pacientes con insuficiencia cardíaca,<sup>5</sup> estas observaciones luego se extendieron a la troponina T.<sup>6</sup> Desde entonces, algunos estudios han revelado elevaciones modestas en pacientes con insuficiencia cardíaca, incluso aquellos sin datos de isquemia.<sup>7</sup> Se han asociado elevaciones de troponina T como un factor de mal pronóstico, tanto índices de mortalidad como de complicaciones, en los pacientes hospitalizados.<sup>8-10</sup> Estudios recientes, intentan proponer las concentraciones de troponina T cardíaca como una herramienta predictiva<sup>11,12</sup>

en los pacientes con insuficiencia cardíaca. Este estudio analiza las posibles asociaciones entre mortalidad y complicaciones a corto plazo con las concentraciones plasmáticas de troponina T ultrasensível.

## Metodología

Éste es un estudio observacional descriptivo que registra los episodios de hospitalización de cada paciente desde su ingreso hasta el alta médica o egreso, momento en el cual hayan sido diagnosticados como Insuficiencia Cardíaca Aguda Descompensada (ICAD). Revisamos 200 expedientes de pacientes ingresados en el servicio de Cardiología del hospital Teodoro Maldonado Carbo, desde noviembre de 2011 hasta noviembre de 2012. Según el cálculo de la muestra, para que el estudio tenga una confiabilidad del 95%, se debió analizar 138 pacientes, cifra que se superó incluyendo 200 pacientes en el estudio y se utilizó un método de muestreo no aleatorio.

Los criterios de inclusión fueron la documentación de los niveles de troponina T durante las primeras 24 horas de hospitalización, edad mayor de 16 años y diagnóstico al egreso ICAD. Se excluyeron pacientes con niveles de creatinina mayores de 2.0mg/dl por su posible interacción con las concentraciones de troponina, mujeres embarazadas, y pacientes con comorbidades o procedimientos agregados que alteran los niveles de troponina (miocarditis, electrocución, endocarditis, cardioversión eléctrica, amiloidosis, anemia severa, disección aórtica, cetoacidosis diabética, feocromocitoma, sepsis, etc.).

## Valores y medición de troponina T

Para este estudio se utilizó la cuantificación de troponina T ultrasensible (TtUs) en plasma (ng/ L), examen que se realiza de emergencia en el hospital "Teodoro Maldonado Carbo", el mismo que utiliza los kit reactivos de la casa comercial Roche®. La muestra del examen, en todos los pacientes, fue tomada previa a cualquier procedimiento o inicio de tratamiento que pudiera afectar sus valores durante las primeras 24 horas de admisión hospitalaria.

## Análisis estadístico

El objetivo primario de este estudio es relacionar los niveles de troponina T ultrasensible (TtUs) con la mortalidad intrahospitalaria de cualquier causa, las complicaciones y procedimientos documentados en estos pacientes, y se incluyó también el número de días de hospitalización y en unidades de cuidados intensivos. Para obtener el valor p de las variables cualitativas dicótomas, se utilizó la prueba de chi cuadrado, análisis de la varianza (ANOVA) para las variables cuantitativas continuas; para la proporción acumulativa de sobrevivida, se utilizó el método de Kaplan Meier y log-rank test para determinar si existían diferencias entre dichas proporciones; los análisis se realizaron con el uso de Microsoft Excel 7.0 y Epiinfo v.3.5.4.

## Variables

En las complicaciones que fueron registradas se definió como derrame pleural unilateral o bilateral, al hallazgo de borramiento u obliteración del ángulo costofrénico de uno o ambos lados en la radiografía anteroposterior y lateral acompañado o no de dolor pleurítico, disnea, respiración superficial.

Al edema agudo de pulmón: como la rápida aparición o empeoramiento de la disnea del paciente en reposo (puede estar acompañado de taquipnea, taquicardia, hipoxemia grave, roncus y sibilancias) confirmado por radiografía de tórax en la que se hayan observado engrosamiento peribronquial, intensificación de la trama vascular en la mitad superior del área pulmonar, líneas B de Kerley y/o infiltrados alveolares difusos. Al derrame pericárdico: como presencia de líquido entre el pericardio y el epicardio; se diagnosticó por ecocardiografía.

Alteraciones del ritmo se definió como cualquier anormalidad del electrocardiograma (ECG) que haya sido registrado por el mismo o con un estudio Holter de 24 horas, acompañados o no de síntomas. A los eventos cerebrovasculares (ECV) que pueden ser isquémicos o hemorrágicos. En el caso de ser isquémico, se debe comprobar la oclusión repentina de un vaso intracraneal mediante tomografía computarizada (CT) o resonancia magnética (MRI); de la misma manera para los eventos hemorrágicos confirmación de presencia de sangre con CT o MRI ambos cuadros clínicos acompañados de deterioro neurológico cuantificado por la escala de Glasgow. El infarto agudo de miocardio se definió como la elevación de marcadores en suero (troponina T, fosfoquinasa de creatinina total y su isoenzima MB), electrocardiograma compatible con infarto (elevación del segmento ST, ondas Q), síntomas como dolor, disnea, sudoración, náusea, vómito, etc.

La neumonía se la caracterizó por la presentación de fiebre, leucocitosis, secreciones purulentas, signos focales en el examen pulmonar: matidez, disminución del murmullo pulmonar, crepitaciones, broncofonía y/o egofonía con confirmación radiológica de presencia de condensación parenquimatosa lobar, segmentaria o subsegmentaria. Todas las complicaciones fueron únicamente registradas si se desarrollaron 24 horas después del ingreso hospitalario del paciente, sin indicadores de que las patologías hayan estado presentes al ingreso. La mortalidad intrahospitalaria se definió como todos aquellos pacientes que fallecieron posterior a 24 horas de hospitalización y únicamente durante su estadía hospitalaria.

a M= masculino; b HTA = Hipertensión arterial; c Diabetes Mellitus tipo II; d IAM= Infarto agudo del Miocardio; e Bypass = Bypass coronario; f EPOC=Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; g FA = Fibrilación Auricular; h CD = Cardiopatía Dilatada; i ECV = Evento Cerebro Vascular; j N/R =No refiere (paciente que desconoce historia de alguna enfermedad); k PAS = Presión Arterial Sistólica; l TG = Triglicéridos; m LDL = Lipoproteínas de baja densidad (siglas en inglés Low-Density Lipoproteins); n HDL = Lipoproteínas de alta densidad (siglas en inglés High-Density Lipoproteins); o FE =Fracción de eyección; p Número de pacientes con fracciones de eyección menores del 40%.

## Resultados

La muestra total de 200 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, de ellos, 137 pacientes (67%) fueron de sexo masculino y el promedio de edad fue de 66.3 años. Según los niveles de troponina T ultrasensible se dividieron los 200 pacientes en 4 grupos.

El primer grupo con valores de 0 – 29.99 ng/L en el que se encontraron 59 (29.5%) pacientes; el segundo grupo con valores de 30 – 59.99 ng/L se encontraron 93 (46.5%); el tercer grupo con valores de 60 – 89.99 ng/L se encontraron 26 (13%) y el cuarto grupo con valores iguales o mayores que

90 ng/L se encontraron 22 (11%). Las características basales de los pacientes, de acuerdo a los respectivos grupos, se encuentran resumidas en la tabla 1.

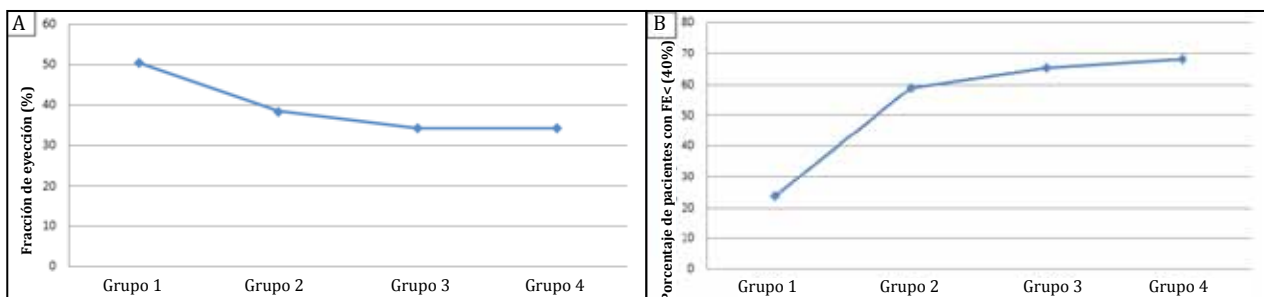
Entre las variables estudiadas, la hipertensión arterial mostraba una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, existiendo un aumento del antecedente reportado en el grupo 1 (p<0.04). Se encontró también, una relación inversa entre el promedio de la fracción de eyección (FE) y las concentraciones de TtUs.

Con mayores concentraciones de TtUs, el promedio de FE de cada grupo descendía (p<0.001) y a la vez, el porcentaje de pacientes con FE<40% aumentaba con cada grupo (p<0.001), (figura 1).

**Tabla 1. Características basales de acuerdo a las concentraciones de TtUs.\***

Características	Grupo 1 N=59	Grupo 2 N=93	Grupo 3 N=26	Grupo 4 N=22	Valor p
Edad	64.6 ±15.2	67.4 ±15.4	62.1 ±18.5	70.8 ±17.7	>0.05
Sexo M	38(64.4)	66(70.9)	26 (57.6)	15 (68.1)	0.59
<b>Antecedentes</b>					
HTAb	50(84.7)	75(80.6)	16 (61.5)	17 (77.2)	0.04
DM IIc	18(30.5)	22(23.6)	11 (42.3)	5 (22.7)	0.26
IAMd	11(18.6)	19(20.4)	1 (3.8)	2 (9)	0.16
Marcapasos	3(5)	13(13.9)	2 (7.6)	2 (9)	0.33
Bypasse	2(3.3)	2(2.1)	0 (0)	1 (4.5)	0.73
Cáncer	1(1.6)	1(1)	2 (7.6)	2 (9)	0.09
Valvulopatías	1(1.6)	7(7.5)	2 (7.6)	1 (4.5)	0.44
EPOCf	1(1.6)	1(1)	1 (3.8)	1 (4.5)	0.65
FAg	2(3.3)	6(6.4)	1 (3.8)	0 (0)	0.56
CDh	4(6.7)	13(13.9)	5 (19.2)	4 (18.1)	0.31
ECVi	0(0)	3(3.2)	1 (3.8)	0 (0)	0.42
Tabaquismo	8(13.5)	7(7.5)	2 (7.6)	3 (13.6)	0.58
Alcohol	7(11.8)	2(2.1)	2 (7.6)	1 (4.5)	0.09
N/Ri	9(15.2)	4(4.3)	2 (7.6)	1 (4.5)	0.09
<b>Hallazgos</b>					
PASj	125.6 ± 23.5	123.2 ± 31.1	124.8 ± 39.5	117 ± 36.7	>0.05
Glucosa	125.8 ± 57	120.2 ± 47.5	123 ± 43.9	121.5 ± 42.5	>0.05
Colesterol	176 ± 73.7	159.3 ± 57.6	159.1 ± 62.5	144 ± 41.6	>0.05
TGk	145 ± 114.1	142.5 ± 91.3	144.8 ± 107.1	153.5 ± 83	>0.05
LDLl	114 ± 39.3	105.8 ± 41.6	121.3 ± 47.8	106.2 ± 41.1	>0.05
HDLm	32.7 ± 8.5	34.6 ± 9.2	34.3 ± 10.6	37.7 ± 14	>0.05
FE(%)n	50.4 ± 14.2	38.4 ± 13.9	34.3 ± 11.8	34.2 ± 13.5	<0.01
FE <40% (no. ptes)o	14(23.7)	55(59.1)	17 (65.3)	15 (68.1)	<0.01

\*Valores en paréntesis corresponden a los porcentajes de cada grupo; valores ± corresponden a desviación estándar  
a M= masculino; b HTA = Hipertensión arterial; c Diabetes Mellitus tipo II; d IAM= Infarto agudo del Miocardio; e Bypass = Bypass coronario; f EPOC=Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; g FA = Fibrilación Auricular; h CD = Cardiopatía Dilatada; i ECV = Evento Cerebro Vascular; j N/R =No refiere (paciente que desconoce historia de alguna enfermedad); k PAS = Presión Arterial Sistólica; l TG = Triglicéridos; m LDL = Lipoproteínas de baja densidad (siglas en inglés Low-Density Lipoproteins); n HDL = Lipoproteínas de alta densidad (siglas en inglés High-Density Lipoproteins); o FE =Fracción de eyección; p Número de pacientes con fracciones de eyección menores del 40%.



**Figura 1.** A. Comparación de los promedios de fracción de eyección de cada grupo ( $p < 0.01$ ). Figura 1.B. Comparación del porcentaje de pacientes con fracciones de eyección menores del 40% en cada grupo ( $p < 0.01$ ).

## Complicaciones

Entre las complicaciones que se presentaron en cada grupo de pacientes, se hallaron diferencias significativas en las alteraciones del ritmo ( $p < 0.001$ ), derrame pleural bilateral ( $p < 0.001$ ), derrame pericárdico ( $p < 0.001$ ), edema agudo de pulmón ( $p < 0.001$ ), y eventos cerebrovasculares ( $p < 0.001$ ), donde el porcentaje de pacientes afectados por las complicaciones antes mencionadas, aumentan según los valores de cada grupo, siendo así el grupo 4 el de mayor porcentaje (tabla 2).

## Procedimientos

De los procedimientos a los que debieron ser sometidos los pacientes estudiados, dos mostraron una relación con los valores de troponina T (tabla 3). La cardioversión eléctrica y la ventilación mecánica se presentaron, ambas con mayor frecuencia, en el grupo 4 ( $p = 0.0006$ ;  $p < 0.001$  respectivamente). Así mismo, el promedio de días de hospitalización en unidades de cuidados intensivos aumenta con las concentraciones de TtUs de cada uno de los grupos ( $p < 0.001$ ) (tabla 3).

**Tabla 2. Complicaciones de los pacientes durante hospitalización según los valores de troponina T\***

	Grupo 1, N=59	Grupo 2, N=93	Grupo 3, N=26	Grupo 4, N=22	Valor p
Complicaciones					
Alteraciones del ritmo	3 (5)	24 (25.8)	4 (15.3)	9 (40.9)	0.0008
Derrame pleural unilateral	0 (0)	2 (2.1)	2 (7.6)	0 (0)	0.11
Derrame pleural bilateral	0 (0)	0 (0)	3 (11.5)	2 (9)	0.0008
Derrame pericárdico	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (9)	0.0009
EAPb	0 (0)	0 (0)	4 (15.3)	2 (9)	<0.001
ECVc	0 (0)	0 (0)	0(0)	2 (9)	0.0009
IAMd	0 (0)	0 (0)	1 (3.8)	0 (0)	0.08
Neumonía	0 (0)	0 (0)	1 (3.8)	1 (4.5)	0.09
No. días hospitalización	7.3 ± 3.4	10.2 ± 4.2	15.5 ± 5.8	19 ± 9.5	<0.01
No. días UCI	0.3 ± 1.1	1.8 ± 2.3	3.6 ± 2.7	8.8 ± 6.4	<0.01
Mortalidad (No. pacientes)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (18.1)	<0.001

\*Valores en paréntesis corresponden a los porcentajes de cada grupo; valores ± corresponden a desviación estándar

a Alteraciones del ritmo: Fibrilación auricular respuesta ventricular rápida, fibrilación auricular respuesta ventricular lenta, taquicardia ventricular, taquicardia supraventricular; b EAP = Edema Agudo de Pulmón; c ECV = Evento Cerebro Vascular; d IAM = Infarto Agudo del Miocardio.

**Tabla 3. Procedimientos realizados a los pacientes hospitalizados según valores de troponina T\***

	Grupo 1, N=59	Grupo 2, N=93	Grupo 3, N=26	Grupo 4, N=22	Valor p
Procedimientos					
Cardioversión eléctrica	0 (0)	1 (1)	0 (0)	3 (0)	0.0006
Cardioversión farmacológica	1 (1.6)	2 (2.1)	0 (0)	0 (0)	0.78
Marcapasos temporal	0 (0)	6 (6.4)	1 (3.8)	1 (4.5)	0.26
Reprogramación de marcapasos	0 (0)	2 (2.1)	0 (0)	1 (4.5)	0.40
Toraco/Pericardiocentesis	0 (0)	1 (1)	1 (3.8)	1 (4.5)	0.33
Ventilación mecánica	0 (0)	1 (1)	2 (7.6)	7 (31.8)	<0.001

\*Valores en paréntesis corresponden a los porcentajes de cada grupo; valores ± corresponden a desviación estándar.

## Mortalidad

La mortalidad intrahospitalaria, uno de los objetivos principales del estudio, se halló en asociación única con valores de troponina T mayores o iguales de 90 ng/L que corresponden al grupo 4 donde fallecieron 4 pacientes ( $p < 0.001$ ). Según el análisis de Kaplan Meier, los pacientes del grupo 4 tienen una probabilidad de supervivencia acumulativa del 0.77 en un período de 36 días. La diferencias entre las probabilidades obtuvo un valor  $p = 0.0045$  calculada por el log-rank test (figura 2).

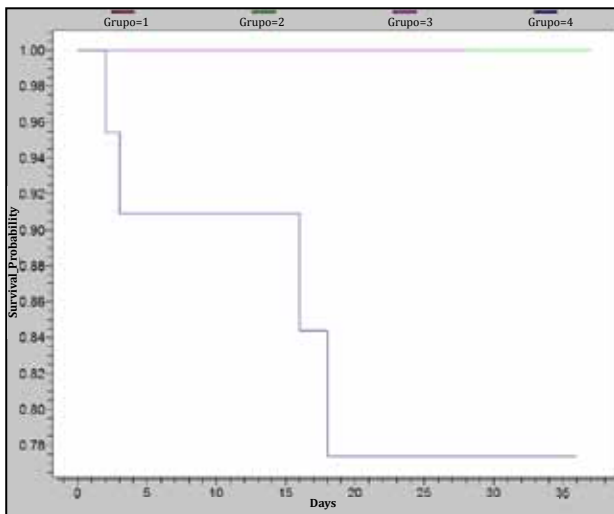


Figura 2. Análisis de Kaplan Meier. Grupo 1, 2 y 3 conservan una probabilidad de supervivencia acumulativa del 100%. En el Grupo 4, la probabilidad de supervivencia disminuye al 77%.  $p = 0.0045$  calculado por log-rank test.

## Discusión

En los 200 registros médicos recopilados, se midió la troponina T ultrasensible en el 100% de los pacientes, como parte de su evaluación inicial. De estos pacientes el 29.5% presentó valores de troponina T ultrasensible de 0 – 29.99 ng/L (grupo 1), el 46.5% valores entre 30 – 59.99 ng/L (grupo 2), el 13% valores entre 60 – 89.99 ng/L (grupo 3) y el 11% valores iguales o superiores a 90 ng/L (grupo 4). Los pacientes que se encontraron en los diferentes grupos presentaron un incremento gradual de la frecuencia de complicaciones, FE bajas, mayor cantidad de pacientes con FE menores del 40%, mayor cantidad de días de hospitalización y en unidades de cuidados intensivos, mayor frecuencia de procedimientos requeridos, una tasa de mortalidad superior a medida que los valores de troponina se elevaban.

Estos resultados sugieren que los valores de troponina T ultrasensible tiene un componente pronóstico durante la evaluación inicial en un paciente con ICAD, y que los resultados de la misma deben ser considerados para la estratificación de riesgo de estos pacientes, anticipar sus complicaciones y los procedimientos a los que pudieran necesitar ser sometidos.

En la comparación inicial de características basales de todos los grupos (tabla 1), dentro de los antecedentes patológicos personales, la hipertensión arterial se muestra en mayor porcentaje de pacientes del grupo 1 (84.7%;  $p = 0.04$ ), misma que pudo haber desencadenado la agudización de la Insuficiencia Cardíaca. Los mecanismos fisiopatológicos en la ICAD se demuestran en el Registro de ADHERE (A Report From the Acute Decompensated heart Failure National Registry), donde se explica que desde el punto de vista fisiopatológico, la ICAD podría ser iniciada por una crisis de HTA generando un incremento en la Resistencia Vascular Sistémica (RVS), que podría ser un importante disparador de la descompensación; “la falla vascular” sería el resultado de un incremento de la RVS sobre la contractibilidad cardíaca descendida a pesar que en muchos casos la FE puede aún estar conservada,<sup>13</sup> como sucede en el grupo 1 de este estudio que el promedio de la FE se encuentra aún por encima del 50%, que si bien no se encuentra dentro de los parámetros normales, no es catalogada como una disfunción severa.

El mecanismo exacto de este aumento de la RVS no es claro, pudiendo ser una de las posibles explicaciones ya sea por un aumento de la rigidez arterial hasta una activación inflamatoria vista desde una posible endotelitis sistémica, caracterizada por un incremento del estrés oxidativo y la disfunción endotelial, aumentando así la RVS,<sup>13</sup> causando daño a las células miocárdicas con una consecuente liberación de troponinas cardíacas al torrente sanguíneo.

Un hallazgo de este estudio fue la correlación entre los valores de troponina T y el porcentaje de fracción de eyección (FE) (Figura 1A, 1B). El promedio de FE desciende en la medida que los valores de troponina T de los grupos aumentan. Un descenso rápido de la FE del grupo 1 al 2, que luego alcanza una meseta entre el grupo 3 y 4. Además, se genera un aumento significativo del número de pacientes con disfunción sistólica severa ( $FE < 40\%$ ) en cada uno de los grupos, a medida que aumentan los

valores de troponina. Estos hechos se podrían explicar utilizando de base la fisiopatología. Las troponinas son proteínas involucradas en la regulación de la contracción del músculo cardíaco y esquelético, en un corazón insuficiente; éstas pueden ser liberadas del miocardio lesionado pero viable.<sup>14</sup>

Muchas explicaciones han sido propuestas, pero la más probable refiere que es debido a la lesión continua de los cardiomiocitos. Muchos procesos pueden contribuir a esto. Las lesiones reversibles, como la isquemia sub-endocárdica, pueden llevar a cambios transitorios en la permeabilidad de la célula y la fuga de la troponina citosólica. Sin embargo, las troponinas no se encuentran libres en el citosol sino ligadas a las miofibrillas, lo que indica la presencia de un daño más severo.<sup>15</sup> Se han revelado estudios en los que se demuestra la liberación de troponinas intactas, producto de mecanismos relacionados al estiramiento de los tejidos cardíacos.<sup>14</sup> Entonces, ya sea por un mecanismo u otro, la troponina T es liberada en mayor o menor cantidad en respuesta a cualquier injuria cardíaca de cualquier magnitud, liberación que va de la mano con la capacidad de bomba del corazón.

La mayoría de las complicaciones registradas mostraron una relación significativa entre las concentraciones de TtUs y su respectiva presentación. Las alteraciones del ritmo cardíaco (fibrilación auricular con respuesta ventricular lenta o rápida, taquicardia ventricular, o taquicardia supraventricular) fue la única complicación que se presentó con diferentes frecuencias en los cuatro grupos. Su relación con las concentraciones de troponina T puede radiar en el hecho de que, cualquier anomalía en el ritmo cardíaco, conlleva sufrimiento del tejido cardíaco. La fibrilación auricular, en especial, por muchos años ha sido relacionada con la insuficiencia cardíaca siendo causa o consecuencia de la misma. Su asociación aumenta las tasas de morbilidad y mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardíaca.<sup>16,17</sup>

El incremento de la frecuencia cardíaca en reposo y la frecuencia cardíaca exagerada durante el ejercicio resulta en tiempo de llenado diastólico más cortos, lo que reduce el gasto cardíaco; el mismo que se ve más afectado debido a la respuesta ventricular irregular.<sup>18</sup> Como resultado del gasto cardíaco reducido, el tejido cardíaco recibe menor aporte sanguíneo, menor cantidad de O<sub>2</sub> lo que

puede llevar a distintos grados de isquemia con liberación de troponinas cardíacas. En estrecha unión a esta complicación, surge otra que se presentó únicamente en los pacientes del grupo 4 con las concentraciones más altas de TtUs estudiadas; de 22 pacientes en este grupo, dos sufrieron eventos cerebrovasculares (ECV) (p 0.0009). Aunque no hay una relación directa entre las troponinas cardíacas y eventos cerebrales isquémicos, las concentraciones de TtUs describen a la perfección a un grupo de pacientes con altas probabilidades de padecerlos. La edad avanzada (mayores de 70 años), episodios de fibrilación auricular y la insuficiencia cardíaca, son factores de riesgo ya descritos,<sup>19</sup> para que un paciente sufra un ECV. En el caso del grupo 4, los factores antes mencionados, se cumplen a cabalidad. Entonces si bien, no hay relación directa, la TtUs puede predecir todos los componentes que al final suman una patología cerebral.

Otra de las complicaciones asociadas a la ICAD es la "sobrecarga de volumen", que clínicamente, se traduce en derrame pleural, pericárdico y de forma más evidente en edema agudo de pulmón (EAP). Estudios recientes aseguran, que estas patologías no se deben a una acumulación de fluidos, sino más bien, a una redistribución de los mismos. Los corazones de estos pacientes tienen una reserva contráctil reducida y probablemente un aumento en la rigidez de sus paredes lo que lleva a una complacencia cardíaca disminuida. Por lo tanto, el corazón no puede acomodar efectivamente cambios de volumen impuestos por el aumento de la pre y poscarga, lo que aumenta las presiones intracardíacas que se transmiten hacia las venas pulmonares y pulmones.<sup>20-22</sup>

La relación con las concentraciones de TtUs, puede encontrarse en las lesiones producidas a los miocitos producto del aumento de las presiones intracardíacas y la disminución de la complacencia cardíaca que como resultado altera el llenado de las cavidades cardíacas durante la diástole, disminuyendo el gasto cardíaco, la perfusión y aporte de oxígeno al tejido cardíaco.

Después de haber descrito las complicaciones que presentaron estos pacientes, hubo diversos procedimientos a los cuales debieron ser sometidos, de los cuales, dos mostraron una relación con las concentraciones de TtUs. La cardioversión eléctrica



(p 0.0006) y la ventilación mecánica (p <0.001), se documentaron con mayor frecuencia en el grupo 4; ambos procedimientos se realizan con equipos especializados y requieren monitorización continua en unidades de cuidados intensivos.

Su relación con la TtUs radica en la gravedad de estos pacientes, que coincide con los niveles de FE, índice de complicaciones y mortalidad. Por lo tanto, la TtUs, puede ser utilizada como una herramienta predictiva de los procedimientos requeridos por este grupo de pacientes, permitiendo así la anticipación de la disponibilidad de los equipos, personal y camas en unidades de cuidados intensivos.

Los pacientes en el grupo 4 tuvieron una mortalidad elevada en comparación con los demás grupos donde no hubo fallecimientos (p <0.001). En el análisis de Kaplan Meier, los grupos 1, 2 y 3 tuvieron una probabilidad de supervivencia del 100%, mientras que los pacientes del grupo 4 esta probabilidad descendió al 77%, lo que quiere decir que de 100 pacientes con concentraciones de troponina T ultrasensible mayores o iguales a 90 ng/L, sólo 77 sobrevivirán en un período de 36 días de hospitalización (p 0.0045). Los pacientes de este grupo tuvieron además, el promedio de fracción de eyección más bajo ( $34.2 \pm 13.5$ , p < 0.01); la mayor cantidad de pacientes con FE menores del 40% (68.1%, p <0.01), mayor número de días de hospitalización ( $19 \pm 9.5$ , p <0.01), días en unidades de cuidados intensivos ( $8.8 \pm 6.4$ , p < 0.01), mayor número de complicaciones y procedimientos requeridos. Todo lo mencionado anteriormente, son determinantes importantes en el costo, y su anticipación podría permitir un manejo óptimo de estos pacientes. El impacto de la temprana estratificación de la ICAD ha sido apoyado por otros estudios. En el estudio B-type Natriuretic Peptide for Acute Shortness of Breath (BASEL), el simple hecho de establecer un diagnóstico temprano y acertado de insuficiencia cardíaca, redujo los costos y la estadía hospitalaria.<sup>23</sup>

En el análisis de otras poblaciones, You et al. reportó datos del estudio Enhance Feedback for Effective Cardiac Treatment (EFFECT), que demostraba una relación significativa entre las troponinas cardíacas y la mortalidad; incluso después de un ajuste multivariado. En los pacientes con ICAD, Peacock et. al encontraron un aumento significativo de la mortalidad intrahospitalaria (8.0% vs. 2.7%,

p <0.001), para los pacientes con troponinas cardíacas elevadas. Latini et. al analizó más de 4.000 pacientes enlistados en el Valsartan- Heart Failure Trial (Val-HeFT) donde se analizó la asociación entre los niveles de TtUs de base, la mortalidad por cualquier causa y los días de hospitalización por insuficiencia cardíaca. Se encontró que concentraciones altas de TtUs estaban fuertemente asociadas con una mayor carga de factores de riesgo que conllevan a un pronóstico sombrío, como la edad avanzada, fibrilación auricular y fracciones de eyección bajas. Además, la TtUs fue la variable predictiva más significativa (p <0.0001) de la mortalidad por cualquier causa en un modelo multivariable. Como en el presente estudio, Latini et. al utilizó la TtUs para evaluar las variables en los pacientes con insuficiencia cardíaca, porque demostró que la mayoría de los pacientes en el Val-HeFT tenían valores indetectables o "normales" de troponina Cardíaca T, usando la TtUs se encontraron concentraciones que se asociaban estrechamente con la evolución y desenlace de estos pacientes.<sup>24</sup>

Enfermos con valores de troponina T ultrasensible mayores o iguales a 90 ng/L, deben ser monitorizados de cerca y de ser posible, hospitalizados de inmediato en áreas de cuidados intensivos. Las largas hospitalizaciones y el uso de unidades de cuidados intensivos, representan un alto costo para la resolución del cuadro en estos pacientes. Por eso, los valores de troponina T ultrasensible pueden ser útiles para clasificar los pacientes quienes realmente necesitan el uso de áreas especializadas y terapias intensivas. Por otro lado, se puede anticipar la posibilidad de complicaciones y requerimiento de procedimientos, como la ventilación mecánica, que no están siempre disponibles. De ser éste el caso, estos pacientes pueden ser trasladados a otros centros hospitalarios con el equipo necesario.

En este grupo de pacientes, puede proponerse el uso de inotrópicos que claramente mejorarían la fracción de eyección pero aumentan la demanda de oxígeno, arritmias cardíacas e incluso la tasa de mortalidad. Sin embargo, estos fármacos son necesarios en casos de hipoperfusión evidente o shock.<sup>25</sup> Peacock et. al reportó un aumento del uso de inotrópicos en los pacientes positivos para troponina T. A pesar de esto, el tema del tratamiento de la ICAD sigue en discusión.<sup>8</sup>



Este estudio tiene algunas limitaciones:

Primero, se tomó todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión sin utilizar ningún método aleatorio de muestreo lo que pudo haber introducido un sesgo.

Segundo, debido a que corresponde a un estudio retrospectivo, los pacientes fueron evaluados por distintos médicos; los signos vitales tomados por diferente personal de enfermería, esfigmomanómetros manuales y electrónicos.

Tercero, el reporte de los antecedentes patológicos personales es una información cuya fuente es el paciente, la misma que puede ser altamente influida por el estado psicológico del paciente, nivel de educación, la edad, entre otros.

Por último, este estudio sólo registró eventos durante la hospitalización, no la morbilidad ni la mortalidad después del alta médica. En consecuencia, los datos reportados pueden ser una subrepresentación de las complicaciones, los índices de mortalidad y el pronóstico de estos pacientes; ya que en otros estudios se ha encontrado que la mortalidad hasta 30 días después del egreso hospitalario puede superar la mortalidad intrahospitalaria.<sup>10</sup>

## Conclusión

En la evaluación inicial de los pacientes, la troponina T ultrasensible puede asociarse con eventos adversos más frecuentes; la necesidad de unidades de cuidados intensivos, procedimientos y mortalidad elevada. Pacientes con niveles altos de troponina T (grupo 3 y 4) requirieron mayor cantidad de recursos hospitalarios, monitorización continua, largas estancias en unidades de cuidados intensivos. Por lo que la troponina T ultrasensible, puede ser considerada como una herramienta predictiva para la anticipación de las necesidades de dichos pacientes, y debido a su estrecha relación, podemos asociar altos niveles de troponina T ultrasensible con valores bajos de fracciones de eyección sin necesidad de un reporte ecocardiográfico.

Las investigaciones futuras deben concentrarse en tratamientos que mejoren la cantidad y calidad de vida de estos pacientes.

## Referencias bibliográficas

1. Tacchi H. Insuficiencia cardíaca aguda descompensada. *Insuf. card.* 2006 vol.1 no.2
2. Llorens P. Implicación de las nuevas guías de la Sociedad Europea de Cardiología en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda: Debemos cambiar nuestros esquemas de urgencias?. *Emergencias* 2009;21: 143-147.
3. Instituto Nacional de Estadísticas y Censo. Anuario de Estadísticas Vitales, Nacimientos y Defunciones [Internet]. 2011. Disponible en: [http://www.inec.gob.ec/estadisticas\\_sociales/nac\\_def\\_2011/01\\_ANUARIO.pdf](http://www.inec.gob.ec/estadisticas_sociales/nac_def_2011/01_ANUARIO.pdf)
4. De Lemos JA, Drazner M, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A, Iwashim I, Berry JD, Das SR, Morrow DA, McGuire DK. Association of Troponin T Detected With a Highly Sensitive Assay and Cardiac Structure and Mortality Risk in the General Population. *JAMA* 2010; 304(22).
5. Missov E, Calzolari C, Pau B. Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. *Circulation* 1997;96:2953-8.
6. Missov E, Mair J. A novel biochemical approach to congestive heart failure: cardiac troponin T. *Am Heart J* 1999;139:95-9.
7. Braunwald, E. Biomarkers in Heart Failure. *N Engl J Med* 2008;358:2148-59.
8. Peacock F, De Marco T, Fonarow GC, Diercks D, Wynne J, Apple FS, Wu A. Cardiac Troponin and Outcome in Acute Heart Failure. *N Engl J Med* 2008;358:2117-26.
9. Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, Tjora S, Domanski MJ, Gersh BJ, Rouleau JL, Pfeffer MA, & Braunwald E. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2009;361: 2538-47.
10. You JJ, Austin pc, Alter DA, Ko DT, Tu JV. Relation between cardiac troponin I and mortality in acute decompensated heart failure. *AHJ* 2007; 153(4): 462-470.
11. Sato Y, Nishi K, Taniguchi R, Miyamoto T, Fukuhara R, Yamane K, Saijyo S, Tanada Y, Yamamoto E, Goto T, Takahashi N, Fujiwara H, Takatsu Y. In patients with heart failure and non-ischemic heart disease, cardiac troponin T is a reliable predictor or long-term echocardiographic changes and adverse cardiac events. *Journal of Cradiology* 2009;54: 221-230.
12. Richards AM. Nuevos biomarcadores en la insuficiencia cardíaca: aplicaciones en el diagnóstico, pronóstico y pautas de tratamiento. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63(6):635-9
13. López-Sendon J. Troponinas y otros marcadores de dano miocárdico. Mitos y realidades. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56(1): 16-9.
14. Kociol RD, Pang PS, Gheorghiadem, Fonarow GC, O' Connor CM, Felker M. Troponin Elevation in Heart Failure Prevalence, Mechanisms, and Clinical Implications. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Sep 28;56(14):1071-8.
15. Wang TJ. Significance of Circulating Troponins in Heart Failure If These Walls Could Talk. *Circulation.* 2007; 116: 1217-1220.
16. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, Bourassa MG, Arnold JM, Buxton AE, Camm AJ, Connolly SJ, Dubuc M, Ducharme A, Guerra PG, Hohnloser SH, Lambert J, Le Heuzey JY,

- O'Hara G, Pedersen OD, Rouleau JL, Singh BN, Stevenson LW, Stevenson WG, Thibault B, Waldo AL. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2667-2677.
17. Nieuwlaat R, Eurlings LW, Cleland JG, Cobbe SM, Vardas PE, Capucci A, López-Sendón JL, Meeder JG, Pinto YM, Crijns HJ. Atrial fibrillation and heart failure in cardiology practice: reciprocal impact and combined management from the perspective of atrial fibrillation: results of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation, *J Am Coll Cardiol* 53 2009 1690-1698.
  18. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B.; Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study, *Stroke* 22 1991 983-988.
  19. Anter E, Jessup M, Callans DJ. Atrial fibrillation and heart failure: treatment considerations for a dual epidemic. *Circulation* 2009;119:2516-2525.
  20. Cotter G., Felker G.M., Adams K.F, Milo-Cotter O., O'Connor C.M.; The pathophysiology of acute heart failure—is it all about fluid accumulation?, *Am Heart J* 155 2008 9-18.
  21. Parrinello G, Torres D, Paterna S, Di Pasquale P, Licata G. The pathophysiology of acute heart failure: the key role of fluid accumulation. *Am Heart J* 2008 156:e19.
  22. Cotter G., Metra M., Milo-Cotter O., Dittrich H.C., Gheorghiade M.; Fluid overload in acute heart failure—re-distribution and other mechanisms beyond fluid accumulation, *Eur J Heart Fail* 10 2008 165-169.
  23. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, Pfisterer M, Perruchoud AP. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004;350:647-654.
  24. Latini R, Masson S, Anand IS, Missov E, Carlson M, Vago T, Angelici L, Barlera S, Parrinello G, Maeggioni AP, Tognoni G, Cohn JN and for the Val-HeFT investigators. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation* 2007;116:1242-9.
  25. Petersen J.W., Felker G.M.; Inotropes in the management of acute heart failure, *Crit Care Med* 36 2008 S106-S111.