

EL ÍNDICE DE MASA VENTRICULAR COMO DETERMINANTE DE LA CONCENTRACIÓN DE TROPONINA T DE ALTA SENSIBILIDAD EN PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO

VENTRICULAR MASS INDEX AS A DETERMINANT OF HIGH-SENSITIVITY TROPONIN-T LEVELS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

AGUSTINA GINESI¹, JIMENA SANTILLÁN¹, NADIA E. PUEBLA¹, TOMÁS BERTOLINO¹, MARCELO A. ABUD¹, JULIANA N. MARÍN², GRACIANA M. CIAMBRONE³, IGNACIO NOGUÉS³

RESUMEN

Introducción. Estudios observacionales recientemente publicados hallaron que las concentraciones de troponina T de alta sensibilidad (TTus) fueron mayores en los hombres que en mujeres, en poblaciones libres de enfermedad cardiovascular. Estas diferencias podrían atribuirse a que la masa ventricular es mayor en los hombres. Sin embargo, no existen evidencias que lo confirmen.

Objetivos. Determinar la relación entre el índice de masa del ventrículo izquierdo (IMVI) y la concentración de TTus en pacientes con síndromes coronarios agudos (SCA).

Materiales y métodos. Se analizaron pacientes ingresados consecutivamente a la Unidad Coronaria de un hospital de comunidad con diagnóstico de SCA. Se realizaron muestras de TTus (Roche Elecsys) y ecocardiograma Doppler color. Se calculó el IMVI según la fórmula recomendada por la Sociedad Americana de Ecocardiografía (fórmula de Devereux: $0,8 \times \{1,04[(DDVI + PP + TBIV)^3 - (DDVI)^3]\} + 0,6$ g), ajustado a la superficie corporal. El clearance de creatinina se calculó por el método de Cockcroft.

Resultados. Se analizaron 488 pacientes. Se excluyeron aquellos con clearance de creatinina menor de 60 ml/min. La edad media fue de 66 ± 12 años predominantemente hombres. La concentración mediana de TTus fue de 56 pg/ml (rango intercuartilo 25-75: 13-399). Las concentraciones de TTus se correlacionaron significativamente con las siguientes variables: leucocitos (coeficiente de Pearson ($P=0,11$; $p=0,01$), frecuencia cardíaca al ingreso ($P=0,22$; $p=0,03$) y el IMVI ($P=0,34$; $p=0,001$). Aplicando un modelo de regresión logística lineal, las variables independientemente asociadas a las concentraciones de TTus fueron el antecedente de SCA, las concentraciones de creatina-fosfoquinasa fracción miocárdica (CPK-MB) y el IMVI.

Conclusiones. El IMVI resultó ser una variable asociada a las concentraciones de TTus, independientemente de la edad y también del género. Estos hallazgos constituyen una hipótesis relevante a confirmar en cohortes prospectivas de poblaciones normales.

Palabras clave: ventrículos cardíacos, troponina T, síndrome coronario agudo.

ABSTRACT

Background. Recently published observational studies found that concentrations of high-sensitivity troponin T (HsTnT) were higher in men, in patients without cardiac disease, regardless of age. These differences could be attributed to the ventricular mass being larger in men. However, there is no evidence to support this.

Objectives. To determine the relationship between left ventricular mass index (LVMI) and the concentration of HsTnT in patients with ACS.

Methods. Patients consecutively admitted to the Coronary Care Unit of a community hospital with a diagnosis of ACS were analyzed. HsTnT samples (Roche Elecsys) and echocardiography were performed. LVMI was calculated as recommended by the American Society of Echocardiography (Devereux formula = $0,8 \times \{1,04 [(LVDD + PWT + IVST)^3 - (LVDD)^3]\} + 0,6$ g) adjusted to body surface area. Creatinine clearance was calculated by the Cockcroft method.

Results. 488 patients were analyzed. We excluded those with creatinine clearance less than 60 ml / min. The mean age was 66 ± 12 years, predominantly males. The median concentration of HsTnT was 56 pg / ml (interquartile range 25-75: 13-399). HsTnT concentrations were significantly correlated with the following variables: leukocytes (Pearson coefficient (P) 0.11 $p=0.01$), heart rate at admission ($P=0.22$; $p=0.03$) and the LVMI ($P=0.34$; $p=0.001$). Applying a linear logistic regression model, the variables independently associated with HsTnT concentrations were history of ACS, creatinine kinase MB (CKMB) isoenzyme concentrations and LVMI.

Conclusions: LVMI proved to be a variable associated with HsTnT concentrations, regardless of age and also gender. These findings constitute a relevant hypothesis to be confirmed later through a prospective cohort of normal populations.

Keywords: heart ventricles, troponin T, acute coronary syndrome.

REVISTA CONAREC 2016;32(135):159-162 | VERSIÓN WEB WWW.REVISTACONAREC.COM.AR

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbilidad en el mundo, con el infarto agudo de miocardio (IAM) como la entidad más importante.

En el año 2012, se publicó la tercera definición universal de IAM, en la que se ha fortalecido el rol de los biomarcadores de necrosis miocárdica para su diagnóstico³. En ella se posicionó a la troponina T de alta sensibilidad (TTus) como el biomarcador de elección, utilizando como punto de corte el valor correspondiente al percentil 99, con un coeficiente de variación <10%. Es de destacar que este valor ha sido obtenido en poblaciones normales, sin enfermedad cardiovascular establecida.

1. Residente de Cardiología.
2. Jefe de residentes de Cardiología.
3. Médicos Staff de Unidad Coronaria.

Hospital Alemán. CABA, Rep. Argentina.

✉ **Correspondencia:** Agustina Ginesi | Servicio de Unidad Coronaria. Hospital Alemán, Avenida Pueyrredón 1640, C1118AAT CABA, Rep. Argentina | Teléfono: (011) 4827-7000 - interno 2615 | agusginesi@gmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 13/03/2016 | Aceptado: 30/03/2016

Tabla 1. Análisis univariado. Variable dependiente: concentraciones máximas de troponina T de alta sensibilidad. Variables independientes: cualitativas correspondientes a caracteres demográficos, antecedentes y tipo de SCA.

Variable	TTus (pg/ml) (mediana)	Suma de rangos (Mann-Whitney)	p
Hombres	826	87018	0,001
Mujeres	503	31810	
Hipertensos	881	78418	0,26
No hipertensos	651	40410	
Diabéticos	805	98969	0,05
No diabéticos	382	19858	
Dislipémicos	925	59544	0,007
No dislipémicos	552	59283	
Tabaquistas	1068	82408	0,02
No tabaquistas	597	35932	
Con antecedente de SCA	175	25300	0,0001
Sin antecedente de SCA	927	93528	
Aspirina previa	995	43102	0,001
Sin aspirina previa	344	73783	
SCA con supradesnivel	2485	36194	0,001
SCA sin supradesnivel	266	82633	

SCA: síndrome coronario agudo.

El punto de corte de las concentraciones de TTus se encontraría afectado por diversas variables como el género, la edad, el antecedente de hipertensión, diabetes, tabaquismo, el índice de masa corporal $>30 \text{ kg/m}^2$, el *clearance* de creatinina $<60 \text{ ml/min}$, el valor del péptido natriurético tipo B y el de hemoglobina glicosilada^{1,2}. Estas observaciones dieron lugar a la hipótesis de que las alteraciones estructurales cardíacas podrían jugar un rol en la elevación asintomática de TTus.

El objetivo del presente trabajo es evaluar la asociación existente entre el índice de masa ventricular izquierda (IMVI) y el valor de TTus en una población de pacientes ingresados a unidad coronaria con diagnóstico de síndrome coronario agudo (SCA).

MATERIALES Y MÉTODOS

POBLACIÓN ANALIZADA

Se analizaron pacientes ingresados consecutivamente a la Unidad Coronaria de un hospital de comunidad con diagnóstico de SCA, desde el mes de febrero de 2012 a febrero de 2015. Se recolectaron datos demográficos, factores de riesgo coronarios, antecedentes cardiovasculares y clínicos, medicación previa a la internación, signos vitales al momento de la admisión, variables electrocardiográficas, de laboratorio y ecocardiográficas, tratamiento e intervenciones realizadas durante la internación.

Se realizaron muestras de TTus durante las 72 primeras horas de internación, mediante el método de electroquimioluminiscencia, utilizando analizadores COBAS 6000 (Roche), con un valor de referencia normal de hasta 14 pg/ml y un coeficiente de variación del test de 4%. La creatina-fosfoquinasa fracción miocárdica (CPK-MB) fue medida por inmunoturbidimetría mediante el analizador Roche Elecsys (coeficiente de variación: 4%).

Se realizó un ecocardiograma Doppler (Ecógrafo Phillips HD11XE) durante las 48 primeras horas de internación. Además de las medicio-

Tabla 2. Análisis de correlación bivariada. Test de Pearson. Variable dependiente: TTus máxima. Variables independientes cuantitativas.

Variable	Correlación de Pearson	p
Edad	-0,009	0,84
Peso	-0,27	0,55
Altura	-0,101	0,02
Índice masa corporal	-0,01	0,77
Índice masa ventricular	0,08	0,05
Superficie corporal	0,06	0,18
Diámetro fin de diástole	0,07	0,12
Septum interventricular	0,05	0,24
Pared posterior en diástole	0,1	0,02
Creatinina sérica	-0,13	0,72
Glucemia de admisión	0,16	0,0001
Recuento de leucocitos	0,33	0,0001
TAS de ingreso	0,06	0,29
Frecuencia cardíaca de ingreso	0,18	0,0001

TAS: tensión arterial sistólica.

nes de diámetros, espesores, fracción de eyección, también se calculó el IMVI según la fórmula recomendada por la Sociedad Americana de Ecocardiografía (fórmula de *Devereux*: $0,8 \times \{1,04[(DDVI + PP + TBIV)3 - (DDVI)3]\} + 0,6 \text{ g}$), ajustado a la superficie corporal⁴.

El *clearance* de creatinina se calculó por el método de Cockcroft: $[(140 - \text{edad}) \times \text{peso (kg)} / 72 \times \text{creatinina en plasma (mg/dl)}] \times (0,85 \text{ si es mujer})^5$.

Los operadores que realizaron los ecocardiogramas eran ciegos respecto de los resultados de los marcadores de necrosis, así como los operadores del laboratorio bioquímico lo eran respecto de los hallazgos del ecocardiograma.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cualitativas se expresaron como porcentajes y las cuantitativas en medias ($\pm \text{DE}$) o medianas y su rango intercuartilo 25-75 (RIC25-75), según que la distribución de datos haya sido paramétrica o no paramétrica, respectivamente. Se realizaron comparaciones entre variables cualitativas con *test* no paramétricos (Mann Whitney Wilcoxon).

Se realizaron pruebas de Pearson para análisis de correlaciones entre variables cuantitativas. Finalmente, se construyó un modelo de regresión lineal considerando como variable dependiente las concentraciones máximas de TTus, para identificar de ese modo las variables independientemente asociadas a esta. Se incluyeron variables históricas como el género, la edad, factores de riesgo coronario, la CPK-MB y las variables que en el análisis univariado hubieran mostrado una asociación significativa. Se consideró como significativo un error alfa de 0,05. Se utilizó para los análisis estadísticos el programa IBM SPSS *Statistics* versión 19.

RESULTADOS

La población resultante estuvo constituida por 488 pacientes con datos completos para el presente análisis. Se excluyeron aquellos con un *clearance* de creatinina menor de 60 ml/min . La edad media de la población fue de 66 ± 12 años. De los 488 pacientes, 31%

Tabla 3. Análisis de regresión lineal múltiple.

Variable	Coefficiente B	Error estándar del coeficiente B	P
Edad	0,22	7,06	0,97
Hombre	77	193	0,88
IMVI	5,1	2,7	0,03
Antecedentes de SCA	-543	191	0,005
CPK MB máxima	6,69	0,54	0,0001
SCA con supra-ST	56	3,3	0,12
Glucemia de admisión	45	12,1	0,34
Recuento de leucocitos	67	134	0,5

IMVI: índice de masa del ventrículo izquierdo. SCA: síndrome coronario agudo. CPK MB: creatina-fosfoquinasa fracción miocárdica.

eran mujeres, 57% tenían antecedentes de hipertensión arterial, 18% de diabetes, 53% eran dislipidémicos, 23% tabaquistas, 26% tenían antecedentes de SCA, 34% estaban tratados con aspirina y 20% eran SCA con supradesnivel del segmento ST.

La mediana de las concentraciones de TTus en toda la población analizada fue de 56 pg/ml (RIC25-75: 13-399).

ASOCIACIÓN ENTRE LOS VALORES DE TTUS CON LOS DATOS BASEALES

En la **Tabla 1** se pueden observar los resultados del análisis univariado considerando como variable dependiente a los valores de TTus y como variable independiente a aquellas de carácter cualitativo. Se observó una asociación significativa entre los valores de TTus y el género, siendo mayor en los hombres ($p=0,001$), los dislipidémicos ($p=0,007$), tabaquistas ($p=0,02$), los que no tenían antecedentes de SCA ($p=0,0001$), los que estaban previamente tratados con aspirina ($p=0,001$) y aquellos con SCA con supradesnivel persistente del segmento ST ($p=0,001$).

En la **Tabla 2** se observa el análisis de correlación bivariada mediante *test* de Pearson para analizar la asociación entre las concentraciones de TTus y las variables basales de tipo cuantitativas. Las concentraciones de TTus se correlacionaron significativamente con las siguientes variables: la altura ($p=0,02$), la glucemia de admisión ($p=0,0001$), el recuento de leucocitos ($p=0,0001$), frecuencia cardíaca al ingreso ($p=0,0001$), el espesor de fin de diástole de la pared posterior ($p=0,0001$) y el IMVI ($p=0,05$). Obsérvese que la superficie corporal no presentó una asociación significativa ($p=0,77$).

Aplicando un modelo de regresión lineal múltiple, las variables que se asociaron independientemente a las concentraciones máximas de TTus fueron: el antecedente de SCA ($p=0,005$), las concentraciones de CPK MB máximas ($p=0,0001$) y el IMVI ($p=0,03$), mientras que el género (hombre) no se asoció en forma significativa ($p=0,88$) (**Tabla 3**).

DISCUSIÓN

Este es el primer trabajo que demostró la asociación entre las concentraciones de TTus y el IMVI en pacientes con SCA. Esta correlación fue independiente del género y de otras variables, como la edad y los factores de riesgo coronario, a diferencia de lo observado en otras publicaciones.

Hasta el presente, no se dispone de estudios que hayan evaluado esta relación en ningún tipo de población.

En los últimos años se han publicado diversos trabajos, tales como el de McEvoy et al., demostrando que en poblaciones asintomáticas y libres de enfermedad cardiovascular, el percentil 99 de TTus podría verse modificado por diversas variables, principalmente por edad avanzada, género, hipertensión arterial, diabetes y obesidad, lo cual plantea así que no existiría un "único valor de corte" para la TTus². A su vez, en estudios posteriores se identificaron diferencias importantes según el género del paciente, observándose que el valor del percentil 99 es 2 veces mayor en hombres que en mujeres. Esta diferencia en el género también se ha observado en otros estudios clínicos^{1,6,7}.

La tercera definición universal del infarto de miocardio reconoce que los valores de referencia de la TTus pueden ser diferente en hombres y en mujeres. Es importante destacar que, a pesar de que las guías señalan que existen diferencias entre ambos sexos en el rango de referencia para la TTus, no se han hecho recomendaciones explícitas sobre su uso debido a la falta de evidencia.

Tal es así, que se han llevado a cabo investigaciones que determinan umbrales específicos según el género para el diagnóstico de IAM⁸. Esto llevó a plantearse por qué las mujeres tienen concentraciones de TTus más bajas que los hombres.

A diferencia de los estudios preexistentes, en nuestro trabajo, al realizar el análisis resultante del ajuste por regresión multivariada, observamos que la asociación con el género fue significativa en el análisis univariado, pero no lo fue cuando se ajustó por el IMVI. Por ello, los resultados obtenidos en nuestro trabajo evidencian que las concentraciones de TTus dependerían de la masa ventricular y no del género del paciente, hallazgo que puede significar el inicio de investigaciones que diluciden finalmente si debemos considerar un percentil 99 único.

Otro dato importante a resaltar es que en el estudio que hemos llevado a cabo también se observó que existe una asociación independiente entre la concentración de TTus y el antecedente de SCA. Dicha asociación se podría atribuir a los factores fisiopatológicos que determinan una mayor resistencia a la isquemia por oclusión coronaria promovidos por mecanismos como el del precondicionamiento o el de generación de circulación colateral. Existen estudios en los cuales se observó que el tamaño del IAM era menor en los corazones precondicionados, es decir en aquellos que han sufrido períodos breves de oclusión reperusión previas⁹.

A su vez, en 1997, un estudio argentino comparó los IAM que presentaron angina 24 hs previas al dolor precordial de ingreso con aquellos IAM sin episodios anginosos previos, observándose que el primer grupo de pacientes presentó valores de CPK menores de manera estadísticamente significativa, atribuyendo al precondicionamiento isquémico como el mecanismo responsable de este hallazgo¹⁰.

Como conclusión, el presente es el primer estudio que analizó la asociación entre las concentraciones de TTus y la masa ventricular izquierda en SCA, relación que resultó ser independiente de la edad y del género del paciente. Como se ha descrito en las recientes publicaciones internacionales en poblaciones sin enfermedad cardiovascular demostrada, es posible que los valores de estos marcadores de alta sensibilidad puedan tener diferentes percentiles 99 o que este valor deba ajustarse a otra variable.

Es por esto que el presente análisis se comporta como un generador de hipótesis de investigación, cuyo objetivo sería el de evaluar la relación entre el percentil 99 de grandes poblaciones normales y la masa ventricular izquierda.

De confirmarse estos hallazgos, el ajuste de los valores de TTus cobraría una singular relevancia tanto a nivel epidemiológico como en la práctica clínica, ya que es a partir de este percentil 99 donde se define el diagnóstico de IAM.

LIMITACIONES

Nuestros resultados han surgido de un análisis retrospectivo de una base de datos que fue construida con la inclusión consecutiva de pacientes, preservando su representatividad interna, aunque probablemente no incluye potenciales confundidores que podrían afectar el resultado de las asociaciones.

En segundo lugar, estos resultados se desprenden de un registro de un centro asistencial de la comunidad, lo que no permite hacer una inferencia al universo del mundo real.

Por otro lado, el estudio ecocardiográfico, si bien fue realizado en condiciones ciegas al resultado de la TTus, fue realizado por un solo operador de un equipo de 3 operadores. No se realizó tampoco análisis de variabilidad intra- ni interobservador.

CONCLUSIÓN

El índice de masa ventricular resultó ser una variable asociada a las concentraciones de troponina T de alta sensibilidad, independientemente de la edad y del género de los participantes.

Estos hallazgos constituyen una hipótesis relevante a confirmar en cohortes prospectivas de poblaciones normales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Krintus M, Kozinski M, Boudry P, Lackner K, Lefèvre G, Lennartz L, et al. Defining normality in a European multinational cohort: Critical factors influencing the 99th percentile upper reference limit for high sensitivity cardiac troponin I. *Int J Cardiol* 2015;187:256-63.
2. McEvoy JW, Lazo M, Chen Y, Shen L, Nambi V, Hoogeveen RC, et al. Patterns and determinants of temporal change in high-sensitivity cardiac troponin-T: The Atherosclerosis Risk in Communities Cohort Study. *Int J Cardiol* 2015;187:651-7.
3. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33(20):2551-67.
4. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18(12):1440-63.
5. Cockcroft DW and Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16(1):31-41.
6. Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;361:868-77.
7. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009;361:858-67.
8. Shah AS, Griffiths M, Lee KK, McAllister DA, Hunter AL, Ferry AV, et al. High sensitivity cardiac troponin and the under-diagnosis of myocardial infarction in women: prospective cohort study. *BMJ* 2015;350:g7873.
9. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74: 1124-1136.
10. Belziti C, Nogareda G, Bahit M.C, Spinetta A, Berrocal D, Grinfeld I, et al. La angina previa limita el tamaño del IAM. *Rev Arg Cardiol* 1997; 65: 73-81.