

MÉTODOS

Evaluación de marcadores de lesión miocárdica tras la ablación con radiofrecuencia. Utilidad de la troponina I

José Manuel del Rey*, Antonio H. Madrid, Luis Novo, Andrés Sánchez, Jesús Martín, José Rubí*, Esperanza Pallarés*, Jaime Kais, Bernardo G. Villa, Juan G. Manzano, Isabel Silvestre, Adoración Jiménez, Eduardo Ripoll* y Concepción Moro

Unidad de Arritmias y *Departamento de Bioquímica Clínica. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.
Departamento de Medicina. Universidad de Alcalá de Henares. Madrid.

ablación con catéter/ troponinas/ creatinquinasa/ marcadores biológicos/ curvas roc

Introducción y objetivos. La ablación con catéter mediante radiofrecuencia es el tratamiento curativo de elección para un gran número de las arritmias cardíacas. La ablación crea siempre una pequeña zona de necrosis endomiocárdica, necesaria para eliminar el sustrato de la arritmia. El volumen de la zona de necrosis miocárdica se ha intentado evaluar mediante el incremento de diferentes marcadores bioquímicos clásicos, como la actividad de la creatinquinasa (CK) y de CK-MB. Sin embargo, la sensibilidad y especificidad de estos marcadores no es óptima, y probablemente menor para este propósito. La troponina cardíaca I (cTnI) es un nuevo marcador bioquímico disponible, con una cardioespecificidad elevada. Diseñamos este estudio para determinar el valor de las concentraciones séricas de diferentes marcadores bioquímicos, incluyendo cTnI, en pacientes sometidos a ablación con radiofrecuencia.

Métodos. Analizamos los datos recogidos en 51 pacientes, sometidos a ablación con radiofrecuencia y los de 16 pacientes control. El sustrato de la arritmia en estos pacientes fue: 14 vías accesorias izquierdas, 7 vías accesorias derechas, 12 taquicardias intranodales, 5 taquicardias ventriculares y 13 ablaciones de *flutter* auricular y/o fibrilación auricular. Se estudiaron las concentraciones de CK-MB masa, cTnI, mioglobina y la actividad de CK, y se contrastaron los datos de la ablación con los hallazgos clínicos y los datos de la ablación. Para el análisis de la rentabilidad diagnóstica de los distintos marcadores se emplearon las curvas ROC.

Resultados. Se encontraron valores anormalmente elevados de cTnI en 47 de 51 pacientes (92%) del grupo de ablación. La CK-MB presentó una sensibilidad inferior (63%). La sensibilidad para el resto de los marcadores bioquímicos utilizados os-

ció del 30% para la actividad de CK, hasta el 67% para las concentraciones de mioglobina. El área bajo la curva ROC de la cTnI fue de 0,9375, significativamente superior a la del resto de marcadores (0,86, 0,76, 0,75 para MB, mioglobina y CK, respectivamente) ($p < 0,05$). La liberación de cTnI más baja encontrada en el grupo de ablación fue en los pacientes con taquicardia intranodal y la más alta en pacientes con *flutter* auricular. La cTnI se elevó por encima de valores patológicos en 4 pacientes del grupo control (en los que se había realizado sólo estudio electrofisiológico, sin aplicar radiofrecuencia). Se analizó la correlación entre las concentraciones pico de cTnI y los datos recogidos de la fuente de radiofrecuencia: número de aplicaciones, temperatura media y tiempo total de aplicación. La mejor correlación lineal fue la observada entre el número de aplicaciones y la liberación pico de cTnI ($r = 0,69$; $p < 0,0001$). La correlación fue diferente para cada sustrato, oscilando entre la de las taquicardias intranodales ($r = 0,25$; $p = \text{NS}$, 0,43) y la de la taquicardia ventricular ($r = 0,99$; $p < 0,0001$).

Conclusiones. La cTnI tiene la mayor sensibilidad entre los marcadores actualmente utilizados (92%) para detectar la presencia de lesión miocárdica mínima.

EVALUATION OF BIOCHEMICAL MARKERS OF MYOCARDIAL LESION AFTER RADIOFREQUENCY CATHETER ABLATION. USEFULNESS OF CARDIAC TROPONIN I

Introduction and objectives. Radiofrequency catheter ablation is the curative treatment of choice for many cardiac arrhythmias. After radiofrequency ablation there is always a localized endomyocardial necrosis, which is necessary to eliminate the arrhythmia. The volume of the necrosis may be evaluated by the rise of several biochemical markers, classically

Premio de la Sociedad Murciana de Cardiología 1997.

Correspondencia: Profra. C. Moro.
Unidad de Arritmias. Hospital Ramón y Cajal.
Colmenar Viejo, km 9,100. 28034 Madrid.

Recibido el 20 de noviembre de 1996.
Aceptado para su publicación el 30 de abril de 1997.

CK and CK-MB. However, the sensitivity and specificity of these markers are not optimal and are probably less than ideal for this purpose. Cardiac Troponin I (cTnI) is a newly available biochemical marker available, with a high cardiac specificity. We designed this study in order to determine the value of serum levels of several cardiac markers in patients who underwent radiofrequency catheter ablation and to establish the utility of cTnI.

Methods. We analyzed the data from 51 patients who underwent radiofrequency ablation and from 16 control patients. In respect to the ablation target, we included in the study 14 left accessory pathways, 7 right accessory pathways, 12 atrioventricular nodal reentry tachycardia, 5 ventricular tachycardia and 13 atrial flutter or fibrillation. The levels of CK, CK-MB, cTnI, and myoglobin were compared with clinical findings, ST-T wave abnormalities and the presence of arrhythmias after ablation. To evaluate the diagnostic capability for each biochemical marker we used the ROC curves.

Results. A pathological value of cTnI was found in 47 out of 51 (92%) patients in the ablation group. CK-MB had a lower sensitivity (63%). The sensitivity for the other biochemical markers ranged from 30% for CK to 67% for Myoglobin. The area under the ROC curve for cTnI was 0.9375, significantly superior to the other biochemical markers (0.86, 0.76, 0.75 for MB, Myoglobin, CK respectively) ($p < 0.05$). The lowest cTnI released was found in patients after nodal reentry tachycardia ablation and the highest after atrial flutter ablation. cTnI increased above normal values in 4 patients in the control group (patients who underwent an electrophysiological study without catheter ablation). We found a moderate level of correlation between the number of radiofrequency pulses and cardiac cTnI release ($r = 0.69$; $p < 0.0001$). The correlation was different in each target, ranging between $r = 0.25$ ($p = \text{NS}$, 0.43) for atrial flutter and fibrillation to $r = 0.99$ ($p < 0.0001$) for ventricular tachycardia.

Conclusions. cTnI had the greatest sensitivity (92%) for detecting minor myocardial damage. Thus, we can conclude that the serum level of cTnI detects the minor myocardial damage produced by radiofrequency ablation.

(*Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 552-560)

INTRODUCCIÓN

La ablación con radiofrecuencia ha demostrado ser una opción curativa altamente efectiva en el tratamiento de múltiples arritmias. Se sabe que tras la ablación con radiofrecuencia es posible detectar en algunos pacientes elevaciones de la actividad de la crea-

tincinasa (CK), en general leves, y que dependen del tipo de ablación efectuada, así como del número de aplicaciones realizadas. Las determinaciones de la actividad de CK y su isoenzima MB se emplean rutinariamente para determinar el tamaño de la lesión miocárdica, especialmente en la cardiopatía isquémica aguda^{1,2}. El mecanismo primario de la lesión miocárdica producida durante la ablación con radiofrecuencia es térmico. Datos recientes indican que la actividad de la CK, in vitro e in vivo, presenta una marcada disminución tras la exposición a una temperatura comparable a la alcanzada durante la ablación con radiofrecuencia. La sensibilidad y especificidad de estos marcadores sería entonces inadecuada. Por tanto, son necesarios nuevos y más precisos análisis de los marcadores cardíacos³⁻⁵ para evaluar la lesión miocárdica producida por la ablación con radiofrecuencia.

La cTnI es actualmente un nuevo marcador bioquímico disponible con capacidad demostrada para la detección de lesiones miocárdicas mínimas en la isquemia miocárdica aguda. La troponina es un complejo formado por 3 proteínas diferentes (C, T e I) que regulan la interacción entre la actina y la miosina en el músculo estriado⁶. Sólo la troponina T y la troponina I presentan isoformas cardiospecíficas. La troponina T fue la primera introducida, pero la mayoría de los estudios previamente realizados afirman que la troponina I es más específica que la T y que, además, no es detectable en el suero de voluntarios sanos. Por lo tanto, su aparición en la circulación sería una señal clara y específica de la lesión de la célula cardíaca. Diseñamos este estudio para determinar el valor de las concentraciones séricas de diferentes marcadores bioquímicos en pacientes sometidos a ablación con radiofrecuencia, incluyendo la troponina I cardíaca.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se incluyeron en este estudio pacientes remitidos a la unidad de arritmias de nuestro hospital para la realización de un estudio electrofisiológico y/o ablación con catéter y radiofrecuencia, excluyendo aquellos con cardiopatía isquémica aguda reciente (< 1 mes) o que requirieron cardioversión eléctrica. Se obtuvo el consentimiento de todos los pacientes que reunían los criterios de inclusión.

De forma prospectiva, analizamos los datos recogidos de 51 pacientes en los que se realizó ablación con catéter mediante radiofrecuencia. Se analizó igualmente un grupo control de 16 pacientes, en los que se realizó un estudio electrofisiológico convencional, sin aplicar radiofrecuencia, para probar si la liberación de troponina I, y del resto de marcadores bioquímicos, era secundaria solamente a la aplicación de radiofrecuencia o bien la propia colocación de los catéteres intracavitarios mediante lesión mecánica del endocardio podía también producir liberación de estos marcado-

res. Intentamos así aislar el efecto de la lesión producida por la radiofrecuencia del efecto producido por la manipulación del propio catéter.

El estudio electrofisiológico se realizó con el paciente en ayunas, sin sedación, con las técnicas convencionales de registro y estimulación cardíaca. En función del sustrato de la ablación, se introdujeron de forma percutánea de 2 a 4 catéteres electrodo multipolares, desde la vena y/o arteria femorales, y en ocasiones desde vena yugular interna derecha. Los catéteres se colocaron en la aurícula derecha, His y/o ventrículo derecho y otro donde fuera preciso para realizar el mapeo del sustrato de la arritmia. La colocación de los electrocatéteres se efectuó con ayuda de escopia biplana, usando las proyecciones estándar. Las vías accesorias izquierdas se abordaron por vía aórtica retrógrada, excepto en 2 pacientes con foramen oval permeable, en los que el abordaje se realizó introduciendo por este orificio el catéter de ablación en la aurícula izquierda. El mapeo y la ablación se efectuaron con catéteres dirigibles 7F, 4 mm (Ablatr o Marinr, Medtronic, Minneapolis, EE.UU.). Se empleó como fuente de energía un Atakr de Medtronic, con control de temperatura. Se recogieron los siguientes datos de cada ablación: sustrato, aurícula/ventrículo, número de aplicaciones, tiempo total de aplicación de la radiofrecuencia y temperatura media alcanzada. Se incluyeron todas las aplicaciones de radiofrecuencia efectuadas.

El grupo de ablación estaba compuesto de 23 mujeres y 28 varones, con una edad media de 42 ± 19 años. El grupo control estaba compuesto de 16 pacientes, 4 mujeres y 12 varones, con una edad media superior a la del grupo de ablación, 55 ± 20 años. Con respecto al sustrato de la ablación, incluimos 14 vías accesorias izquierdas, 7 vías accesorias derechas, 12 taquicardias intranodales, 13 *flutter* o fibrilación auriculares y 5 taquicardias ventriculares. En los pacientes del grupo control el estudio electrofisiológico se realizó para estudiar la función sinusal y del nodo auriculoventricular (AV) en 2 pacientes, del *flutter* en 3 pacientes, y para estudio de taquicardia ventricular en 11 pacientes. Dado que la selección de los pacientes para ser incluidos en el grupo control o ablación no podía ser aleatoria, ya que en general las indicaciones de estas dos técnicas son diferentes, el grupo control presenta una edad superior y una patología distinta, aunque pensamos que esto no tiene por qué afectar a los resultados, relacionados con la lesión miocárdica. Ninguno de los pacientes había tenido un infarto de miocardio reciente (< 1 mes) y/o requirió cardioversión eléctrica.

Se estudiaron y contrastaron las concentraciones de CK-MB masa, cTnI, mioglobina y actividad de la CK, así como los cambios en la situación clínica postablación, anomalías del segmento ST-T y nuevas arritmias tras el procedimiento.

Se extrajeron muestras de sangre periférica para análisis sérico (10 o 5 ml de sangre, recogida en tubo seco)

de acuerdo a un esquema prefijado. La primera muestra (10 ml) se obtuvo justo después de canalizar una vía periférica para iniciar el estudio (muestra «inicial»). La segunda muestra («basal»), de 5 ml, se obtuvo tras haber colocado los catéteres dentro del corazón. El resto de muestras se obtuvieron como se detalla a continuación: 20 min después de la última aplicación de radiofrecuencia, o tras terminar el estudio electrofisiológico en el grupo control, y a las 2, 4, 8, 24 y 48 h después de completar el procedimiento. Las muestras fueron centrifugadas inmediatamente después de la extracción, alícuotadas, congeladas y almacenadas a -20 °C hasta su procesamiento. El tiempo medio de almacenamiento previo a procesamiento fue de 25 ± 5 días.

Empleamos parte de la muestra inicial para realizar un estudio bioquímico rutinario que incluía glucosa, creatinina, urea, sodio, potasio, calcio y actividad de GOT y LD, usando técnicas estándar, en un autoanalyzer Hitachi 747 (Boehringer-Manheim, Mannheim, Alemania). La cTnI, mioglobina y CK-MB masa se determinaron usando la técnica «sandwich», de doble anticuerpo monoclonal, con un enzoinmunoanálisis automático fluorescente por bipartición radial, en el analizador Stratus II (Baxter-Dade, Miami, EE.UU.). La actividad de CK se determinó con un autoanalyzer Integra (Roche, Basel, Suiza). Los valores superiores de los límites de referencia en nuestro laboratorio para los marcadores bioquímicos fueron: para actividad de CK > 200 U/l, CK-MB masa > 5 ng/ml, mioglobina > 80 ng/ml y para la cTnI $> 0,8$ ng/ml. La eficacia diagnóstica del inmunoanálisis y de la actividad de la CK, en cada serie, se determinó mediante el análisis de materiales control aportados por las distintas casas comerciales.

Tras la ablación o el estudio electrofisiológico, los pacientes fueron evaluados dos veces al día, interrogando particularmente sobre la presencia de dolor torácico. Diariamente, se realizó una exploración física, y un electrocardiograma de 12 derivaciones, para valorar posibles cambios de la repolarización.

Estadística

Las variables continuas se expresan como media y desviación estándar. Para determinar las diferencias entre variables cuantitativas se utilizaron el test de la *t* de Student y el análisis de la variancia ANOVA. Para variables cualitativas se empleó el test de la χ^2 . Un valor de $p < 0,05$ se consideró significativo. La correlación entre las distintas variables se realizó por regresión lineal (Pearson). Para comparar el rendimiento de las diferentes determinaciones bioquímicas se calcularon las curvas ROC (Receiver Operating Characteristics) y se calculó el área bajo la curva para cada test bioquímico. Para comparar estas áreas derivadas de los mismos pacientes se calculó el estadístico Z corregido según la fórmula de Hanley y McNeil⁷.

RESULTADOS

Siempre nos referiremos a los promedios de los máximos valores alcanzados por cada marcador bioquímico, en cualquier muestra de cada paciente tras el procedimiento (salvo si se especifica otro valor).

El estudio bioquímico rutinario inicial, para los diferentes parámetros evaluados, estuvo dentro de límites normales en 64 pacientes y 3 pacientes presentaron valores de creatinina superiores a 2 mg/dl (insuficiencia renal crónica). Estos 3 pacientes presentaban inicialmente también valores elevados de mioglobina, pero valores de CK actividad, CK-MB masa y cTnI dentro de los límites normales.

Grupo control

Cuatro pacientes de nuestro grupo control de 16 presentaron un incremento significativo de cTnI por encima del valor de corte normal (valor medio de $1,22 \pm 0,4$ ng/ml). En uno de estos pacientes, la liberación máxima de cTnI fue de 1,9 ng/ml, aunque con incremento de los otros marcadores por encima de los valores de normalidad: actividad de CK, mioglobina y CK-MB masa. Los otros 3 pacientes presentaron valores pico entre 0,9 y 1,1 ng/ml, muy bajos si se comparan con los habitualmente encontrados tras la ablación con radiofrecuencia en el grupo ablación. Tres pacientes presentaron una leve liberación de la mioglobina, que apenas superó el valor límite normal (84, 91 y 103 ng/ml) y un único paciente presentó un aumento de la actividad de CK por encima del rango de normalidad (258 U/l) y de la CK-MB masa (6,4 ng/ml). La duración media del procedimiento fue de 93 ± 30 min, y el número medio de catéteres empleados de $2,3 \pm 1$. En estos 4 pacientes se realizó el estudio para inducir taquicardia ventricular, que se indujo de forma sostenida en 3 de ellos. Dado que de los 16 pacientes que formaban el grupo control, 11 fueron estudiados por taquicardia ventricular, 3 para *flutter* auricular y 2 para estudio de conducción AV/función sinusal, no podemos concluir si existen diferencias significativas entre estos distintos grupos. Asimismo, el número de catéteres empleados no era tampoco distinto, ya que habitualmente realizamos todos estos estudios electrofisiológicos mediante la introducción de 2 catéteres.

Grupo ablación

Ningún paciente presentó cambios del segmento ST-T tras la ablación con radiofrecuencia, excluyendo el fenómeno de la «memoria eléctrica» con frecuencia observado tras la ablación con radiofrecuencia del síndrome de Wolff-Parkinson-White en 7 pacientes. Tras la ablación ningún paciente presentó dolor torácico ni síntomas indicativos de isquemia miocárdica.

TABLA 1
Marcadores bioquímicos tras la ablación con radiofrecuencia. Resultados globales

	Grupo control	Grupo ablación	p
CK (U/l)	95 ± 61	159 ± 92	NS
MB masa (ng/ml)	2,1 ± 1,7	6,9 ± 5,8	< 0,01
Mioglobina (ng/ml)	73 ± 62	116 ± 81	< 0,05
cTnI (ng/ml)	0,6 ± 0,5	3,9 ± 4,2	< 0,01

Los datos son los promedios de los valores máximos (media ± DE); cTnI: troponina I cardíaca; NS: no significativo; CK: creatincinasa; MB: isoenzima de CK.

TABLA 2
Marcadores cardíacos tras la ablación con radiofrecuencia. Resultados globales

	Grupo control*	Grupo ablación*
CK (U/l)	1/16 (6%)	15/51 (30%)
MB masa (ng/ml)	1/16 (6%)	32/51 (63%)
Mioglobina (ng/ml)	4/16 (25%)	34/51 (67%)
cTnI (ng/ml)	4/16 (25%)	47/51 (92%)

*Número de pacientes con concentraciones séricas patológicas/total del grupo (%). Puntos de corte: CK > 200 U/l; MB > 5 ng/ml; mioglobina > 80 ng/ml; cTnI > 0,8 ng/ml; abreviaturas como en la [tabla 1](#).

Las concentraciones de CK-MB masa, mioglobina y cTnI fueron significativamente superiores en el grupo sometido a ablación que en el grupo control ($p < 0,05$). La cTnI fue el marcador con el que se observaron valores anormales en prácticamente todos los pacientes sometidos a ablación. Se encontró un valor anormal de cTnI en 47 de los 51 (92%) pacientes de este grupo. En los 4 pacientes restantes se observó una elevación de cTnI desde valores basales inferiores al límite de detección de la técnica a valores próximos al punto de corte. La CK-MB masa tuvo una sensibilidad del 63%, casi dos tercios de la sensibilidad de la cTnI. La sensibilidad de los otros dos marcadores bioquímicos fue de un 30% para la actividad de CK y de un 67% para la mioglobina. Creemos que también tiene importancia clínica conocer el valor pico de cada marcador en el grupo ablación y, así, comprobamos que la actividad de CK y la mioglobina pueden llegar a triplicar su valor tras la ablación en algunos pacientes. Sin embargo, tanto la CK-MB masa como la cTnI presentaron valores hasta 30 veces superiores a los registrados en las muestras basales. Estos datos se exponen en las [tablas 1 y 2](#). Para la estimación de la rentabilidad diagnóstica de cTnI en comparación con los otros marcadores bioquímicos se realizaron el análisis de las curvas ROC y la comparación entre éstas ([tabla 3](#)). Del análisis de estas curvas se desprende directamente que la rentabilidad diagnóstica de la cTnI es superior a la del resto de marcadores de lesión miocárdica tras la ablación con radiofrecuencia. La cTnI presentó la mayor área bajo la curva ROC (0,9375) y

TABLA 3
Curvas ROC

	cTnI	CK-MB masa	Mioglobina	Actividad CK
Área bajo curva	0,9375	0,8621	0,7672	0,7518
Error estándar	0,0319	0,0486	0,0689	0,0745
<i>Comparación entre áreas bajo curva ROC</i>				
cTnI				
Z	—	2,06	2,27	2,51
r _{controles}	—	0,753	0,079*	0,115*
r _{ablaciones}	—	0,741	0,684	0,461*
CK-MB masa				
Z	2,06	—	1,5	1,57
r _{controles}	0,753	—	0,429*	0,284*
r _{ablaciones}	0,741	—	0,613	0,636
Mioglobina				
Z	2,27	1,5	—	0,26
r _{controles}	0,079*	0,429*	—	0,772
r _{ablaciones}	0,684	0,613	—	0,659
CK actividad				
Z	2,51	1,57	0,26	—
r _{controles}	0,115*	0,284*	0,772	—
r _{ablaciones}	0,461	0,636	0,659	—

*NS (p > 0,05); Z: estadístico comparación curvas ROC; r_{controles}: coeficiente de correlación de marcadores en los pacientes del grupo control; r_{ablaciones}: coeficiente de correlación de marcadores en los pacientes del grupo ablación; resto de abreviaturas como en la tabla 1.

con el menor error estándar de los 4 marcadores. Además, cuando se compararon, mediante el estadístico Z, los diferentes marcadores entre sí, la cTnI fue la única que presentó diferencias estadísticamente significativas con el resto de marcadores, mientras que la MB masa, la mioglobina y la actividad de CK sólo presentaban diferencias significativas con la cTnI y no entre ellas (tabla 3).

Tras haber demostrado la rentabilidad diagnóstica superior de la cTnI, comparada con el resto de marcadores, presentamos a continuación el análisis de los datos referidos a este marcador. Se analizó la correlación entre las concentraciones pico de cTnI y los datos recogidos de la fuente de radiofrecuencia: número de aplicaciones, temperatura media y tiempo total de aplicación. La mejor correlación lineal se halló entre la liberación pico de cTnI y el número de aplicaciones

TABLA 5
Liberación pico de troponina I cardíaca en cada sustrato

	cTnI (ng/ml)	N.º de pulsos RF	r (p)
TIN	1,5 ± 0,83	3 ± 2	0,25 (0,43)*
Vía acc. dcha.	3,7 ± 2,86	11 ± 11	0,877 (0,096)
Vía acc. izqda.	4,0 ± 3,31	5 ± 4	0,582 (0,029)
FIA/FA	6,0 ± 5,72	19 ± 16	0,574 (0,0403)
TV (VD o VI)	4,6 ± 5,96	8 ± 12	0,998 (0,0001)

Acc.: accesoria; FIA/FA: flutter o fibrilación auriculares; RF: radiofrecuencia; TIN: taquicardia intranodal; TV: taquicardia ventricular; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo; r: coeficiente de correlación lineal; *NS; cTnI: troponina I cardíaca.

de radiofrecuencia, que nos dio un coeficiente de correlación de 0,688 (p < 0,0001). También se encontró una buena correlación entre el pico de cTnI alcanzado y el tiempo total de aplicación de radiofrecuencia (r = 0,672; p < 0,0001). Sin embargo, parece no existir correlación entre el pico de cTnI y la temperatura media (r = 0,083) (tabla 4). Realizamos este mismo análisis para la MB masa. A pesar de que existe una buena correlación entre los máximos de MB masa y de cTnI (r = 0,741; p < 0,0001) en el grupo de ablación, las correlaciones entre la MB y los parámetros de temperatura, número de aplicaciones y tiempo total fueron claramente inferiores a los de la cTnI (tabla 4).

Para intentar responder a la pregunta de si la liberación de cTnI, y por tanto, el tamaño de la necrosis miocárdica, era diferente para cada sustrato de la ablación, separamos a estos grupos. La liberación pico media de cTnI osciló entre la más baja de los pacientes con taquicardia intranodal (1,5 ± 0,8 ng/ml con 3 ± 2 pulsos de radiofrecuencia/paciente) y la más alta de los pacientes con flutter auricular (6,0 ± 5,7 ng/ml con 19 ± 16 pulsos de radiofrecuencia/paciente) (p = 0,039; tabla 5). Es importante observar que la correlación fue diferente para cada sustrato evaluado, siendo la inferior para la ablación de la taquicardia intranodal (r = 0,25; p = 0,43) y la mejor para la ablación de taquicardia ventricular (r = 0,99; p < 0,0001) (tabla 5). Al realizar el análisis de la variancia entre estos 5 grupos mediante el ANOVA, no se demostraron diferencias estadísticamente significativas (p = 0,11). Sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas

TABLA 4
Correlaciones

n = 51	Número de aplicaciones	Temperatura media	Tiempo total aplicaciones	CK-MB _{máximo}	cTnI _{máximo}
Media ± DE	9,78 ± 11,55	56,98 ± 4,57	7,63 ± 10,94	6,9 ± 5,79	3,9 ± 4,15
Mínimo-Máximo	1-52	49,5-70,3	0,23-53	0,1-35,6	0,4-21,4
r _{CK-MB_{máx}} (p)	0,234 (ns; p = 0,09)	0,086 (ns; p = 0,95)	0,177 (ns; p = 0,21)	—	0,741 (p < 0,0001)
r _{cTnI_{máx}} (p)	0,688 (p < 0,0001)	0,083 (ns; p = 0,56)	0,672 (p < 0,0001)	0,741 (p < 0,0001)	—

DE: desviación estándar; CK-MB_{máx}: promedio de los valores máximos de CK-MB; cTnI_{máx}: promedio de los valores máximos de cTnI; r: coeficiente de correlación.

entre los grupos de taquicardia intranodal y *flutter*/fibrilación auricular ($p = 0,039$).

Para conocer si existían diferencias entre la liberación de cTnI, según edad y sexo, empleamos el análisis de la variancia ANOVA, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas, con $p = 0,57$ y $0,7$ para edad y sexo, respectivamente.

Cinética

En el grupo de ablación, el valor pico de cTnI se registró a las 8 h después de la ablación. Sin embargo, en algunos pacientes se pudieron detectar valores anormales en una fase tan precoz como 20 min después de la ablación con radiofrecuencia. A las 48 h de ésta, permanecieron dentro de valores anormales la cTnI y la actividad de CK, siendo normales los otros dos marcadores. Los picos de la mioglobina, CK y CK-MB también se presentaron antes de lo habitualmente observado en la cardiopatía isquémica aguda. De los 51 pacientes, solamente 2 presentaron un patrón doble de liberación de cTnI; ambos eran pacientes que no superaron los valores patológicos de cTnI (0,8 ng/ml). En el grupo control, sólo demostraron una cinética de liberación, sin alcanzar valores patológicos, la cTnI y la MB masa. La **figura 1** contiene la cinética de todos los marcadores, separando los casos control del grupo de ablación.

DISCUSIÓN

La troponina es un complejo que forma parte íntima del sarcómero, constituido por 3 proteínas diferentes: la T que une el complejo a la tropomiosina, la C que liga el calcio y la I que inhibe la interacción de la actina y la miosina en ausencia de calcio⁸. La troponina I se encuentra en su mayor parte dentro de la propia miofibrilla (97%) y en una baja proporción en el citoplasma (3%). Como consecuencia de esto se produce una liberación en dos fases, una temprana en la que se libera el contenido citoplasmático, y otra más tardíamente, cuando se desintegra el sarcómero, en la que se libera la cTnI que contenía la miofibrilla. En nuestro caso sólo 2 de los 51 pacientes sometidos a ablación con radiofrecuencia presentaron un patrón doble de liberación. Ambos eran pacientes que no alcanzaron los valores patológicos de cTnI. Esto pensamos que puede ser debido a que cuando la lesión tiene una extensión suficiente que supera la capacidad renal de eliminación de cTnI, se produce una cinética aparentemente única. Cuando, como en estos casos, la lesión es pequeña, aparece el patrón doble de liberación. Los 47 pacientes que superaron el valor patológico alcanzaron su pico entre las 4 y las 8 h presentando, por tanto, una cinética de liberación aparentemente única. Los dos restantes pacientes que no alcanzan valores patológicos de cTnI y que no presentaron cinética de libe-

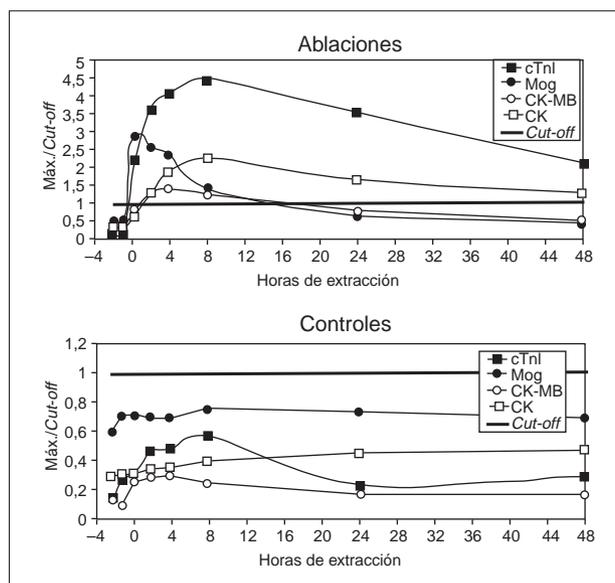


Fig. 1. En esta figura representamos, mediante 2 gráficas, las cinéticas de los distintos marcadores en los grupos «ablación» y «control». Se representa, frente al tiempo en horas, el promedio del valor del marcador en cada extracción, en relación a su punto de corte. Consideramos tiempo 0, a la hora de finalización de la ablación y tiempo -2 y -1 a los tiempos de extracción de las muestras inicial y basal, respectivamente. En el grupo «ablación» todos los marcadores superan el punto del corte patológico, mientras que en el grupo «control», ninguno de ellos lo llega alcanzar. En el grupo «ablación», la cTnI es el marcador que se eleva más en relación con su punto de corte y es el que permanece patológico durante más tiempo. En el grupo «ablación», destaca que los únicos marcadores que presentan una curva clara son la cTnI y la CK-MB.

ración doble, alcanzaron su pico entre las 8 y las 24 h, con lo que no podemos determinar qué tipo de cinética tuvieron.

En la actualidad se cree que la troponina I cardíaca tiene una sensibilidad cercana al 100% para detectar lesiones del miocardio y parece tener, hasta la fecha, una completa cardiospecificidad. Lo interesante de este marcador de lesión miocárdica es que la troponina I de los músculos cardíaco y esquelético es producto de genes diferentes, con secuencias de aminoácidos distintas y, por tanto, sin reactividad cruzada⁹. No se ha encontrado una liberación significativa de cTnI en pacientes con importante rabiomólisis, pero sin lesión cardíaca, incluso cuando la actividad de CK fuera superior a las 70.000 U/l y la CK-MB superior a 270 ng/ml¹⁰. Otras de las ventajas que suma a su cardiospecificidad es su amplia ventana diagnóstica (desde 2 h hasta 14 días tras la lesión miocárdica), que permite su uso como marcador tardío en la evaluación de las lesiones cardíacas^{11,12}.

Actualmente, en la bibliografía, aparece como punto de corte de la cTnI para pacientes sanos el límite de detección de la técnica; sin embargo, no existe un punto de corte claramente definido para pacientes car-

diópatas, oscilando éste entre el límite de detección de la técnica (0,4) y 1,2 ng/ml. Nuestro laboratorio utiliza 0,8 ng/ml como punto de corte para pacientes cardiopatas. No obstante, hemos realizado un estudio de sensibilidad y especificidad (ablaciones y controles) para valorar cuál sería el punto de corte óptimo en nuestro grupo de pacientes. Obtuvimos 4 puntos de corte (0,7, 0,8, 0,9 y 1,0 ng/ml), con unos valores aceptables de sensibilidad (del 93, 93, 87 y 86%, respectivamente) y de especificidad (del 75, 75, 81 y 88%, respectivamente). Por otra parte, realizando un promedio de los valores basales de los 67 pacientes sometidos a estudio y sumándoles 2 desviaciones estándar de ese promedio, obtenemos un resultado de 0,78 ng/ml. A la luz de estos hallazgos, junto a que nuestro laboratorio utiliza habitualmente este punto de corte, decidimos utilizar como punto de discriminación entre pacientes con lesión miocárdica y sin ella el valor de 0,8 ng/ml.

El estudio que hemos realizado demuestra que la ablación con radiofrecuencia produce una lesión que da lugar a la liberación de marcadores de lesión miocárdica. De forma significativa, la cTnI se eleva en la práctica totalidad de los pacientes, mientras que con frecuencia el resto de los marcadores bioquímicos permanecen dentro de los límites normales o se modifican ligeramente. En nuestra serie, 47 de 51 pacientes demostraron esta elevación, siendo por tanto la sensibilidad de la cTnI del 92%, mientras que la de la CK-MB masa fue tan sólo de un 63%. Aunque los valores de la actividad de CK han sido empleados ampliamente en el pasado por otros autores en la monitorización de la ablación endocárdica por catéter, no resulta un parámetro útil en nuestros pacientes, con una sensibilidad de sólo el 30%.

También estudiamos a un grupo control en quienes se realizó un estudio electrofisiológico, sin ablación con radiofrecuencia, para valorar si el aumento de los marcadores se debía a la necrosis necesaria para la ablación. Encontramos que también podían elevarse, aunque en mucha menor medida que en las ablaciones, los marcadores más específicos (MB y cTnI). Pensamos que esto se debe a la lesión mecánica que se produciría por la colocación de los electrocatéteres en algunos pacientes. De los 16 pacientes, 4 alcanzaron valores patológicos para la cTnI, y tan sólo 1 para la CK-MB masa. Por tanto, pensamos que para valorar las mínimas lesiones del endocardio que pueden producirse durante la manipulación de los electrocatéteres, el mejor marcador sería la cTnI.

Por tanto, resumiendo, la cTnI es el marcador más sensible en las ablaciones y parece el mejor marcador para detectar las pequeñas lesiones que se podrían producir en el grupo control. Además, hemos realizado el análisis estadístico de la rentabilidad diagnóstica de los 4 marcadores. Este análisis fue llevado a cabo mediante las curvas ROC y, en nuestro grupo de pa-

cientes, se demuestra claramente la efectividad de la troponina I cardíaca frente al resto de los marcadores de lesión miocárdica.

En un estudio de Haines et al¹³ se demostró que la actividad de la CK no es estable para temperaturas superiores a 65 °C (temperatura que se suele alcanzar durante la ablación en algunas aplicaciones, particularmente en la zona central de aplicación). También se sabe que esta actividad no se ve afectada por la corriente de radiofrecuencia en ausencia de hipertermia. Por lo tanto, la medida de los valores de la actividad de CK tras la ablación con radiofrecuencia podría infraestimar significativamente el volumen de la lesión miocárdica. En nuestra serie medimos tanto la actividad de la CK como la masa de su isoenzima CK-MB. La temperatura alcanzada en algunas de las aplicaciones puede afectar a la actividad de la CK, pero no es suficiente para llegar a alterar la estructura primaria de la proteína, donde radica la medida de la CK-MB masa. De igual forma, no afecta a la valoración de la mioglobina y la cTnI (que también medimos mediante anticuerpos monoclonales frente a la estructura primaria proteica). Por lo tanto, la actividad de la CK podría infraestimar el volumen de lesión, pero no así la medida de los otros 3 marcadores de lesión miocárdica.

Se encontró en este estudio una correlación lineal moderada aunque estadísticamente significativa entre la liberación pico de cTnI y el número de aplicaciones de radiofrecuencia ($r = 0,688$) y el tiempo total de aplicación ($r = 0,671$). Sin embargo, no parece existir correlación entre la liberación de cTnI y la temperatura media alcanzada durante la ablación ($r = 0,083$). Esto podría deberse a que las temperaturas que se utilizan en este procedimiento en general son muy similares (57 ± 5 °C), mientras que tanto el número de aplicaciones ($9,8 \pm 11,6$ aplicaciones) como el tiempo total ($7,6 \pm 10,9$ min) varían de forma considerable de unos pacientes a otros. A tenor de estos resultados, ya que la temperatura va a ser prácticamente constante, parece claro que la lesión miocárdica producida libera más cTnI cuanto mayor sea el número de aplicaciones y el tiempo total de aplicación. La cTnI fue el marcador de lesión miocárdica que mejor se correlacionó con estas 3 variables.

La correlación fue diferente para cada arritmia tratada. Esto pensamos que se debe a diferencias en la técnica empleada y a que la ablación se realice en el aspecto auricular o ventricular, así como a que el contacto y la presión del catéter contra el endocardio puedan ser diferentes en cada sustrato^{14,15}. La menor liberación de cTnI se produjo en las taquicardias intranodales y la mayor en el *flutter*. Esto coincide con el menor y el mayor número de aplicaciones efectuadas, respectivamente. A pesar de que en el grupo de pacientes con *flutter* auricular se libera mayor cantidad de cTnI, la mayor liberación parece producirse en el grupo de las taquicardias ventriculares, ya que en és-

tas, a menor número de aplicaciones se libera una cantidad de cTnI proporcionalmente mayor que en el grupo del *flutter* auricular. Además, la liberación pico de cTnI fue superior para las vías izquierdas que para las derechas. A pesar de un inferior número de aplicaciones requerido, la ablación en las vías accesorias izquierdas tuvo lugar, en casi todas ellas, sobre el endomiocardio de la pared del ventrículo izquierdo (donde el electrocatéter habitualmente estaba bien adosado). Sin embargo, en las vías derechas las aplicaciones se realizaron en la pared de la aurícula derecha, concretamente en el anillo tricuspídeo (donde el catéter suele tener un contacto menos firme sobre el endocardio).

En el grupo ablación, las cinéticas de todos estos marcadores de lesión miocárdica presentaron picos de liberación máxima de una forma más precoz que en la cardiopatía isquémica. Tras la ablación se produce una necrosis inmediata (que normalmente tarda minutos o incluso horas en el caso de la isquemia aguda), por lo que la liberación también es inmediata tras la alteración de las características de la membrana. El pico de la mioglobina, que es el marcador más precoz postinfarto (2-3 h), fue en nuestro estudio más rápido (20 min después de la ablación). Los picos de CK y CK-MB también se produjeron a las 2-4 h, mientras que en el postinfarto aparecen a las 24 y 12 h, respectivamente. En cuanto a la cTnI, cuyo pico postinfarto se produce a las 12-16 h, alcanzó el valor máximo de liberación postablación a las 8 h. Existe la posibilidad de que los valores máximos se observen entre las 8 y 24 h, ya que no disponemos de información sobre lo ocurrido en este tiempo. En algunos pacientes se alcanzaron valores por encima del punto de corte de una forma tan precoz como a los 20 min postablación. Achacamos esto, bien a la duración del procedimiento, bien a la extensión de la lesión producida para abolir la arritmia, o bien a ambas a la vez. Por un lado, en los procedimientos prolongados, la cTnI liberada de las primeras lesiones puede alcanzar el torrente circulatorio antes o poco después de la finalización del proceso. Por otro lado, parece claro que cuanto mayor sea la lesión provocada, antes alcanzará un valor patológico.

No disponemos todavía de datos publicados en la bibliografía que hayan estudiado la liberación de troponina I cardíaca tras la ablación con radiofrecuencia, por lo que no es posible establecer ninguna comparación. Sin embargo, sí poseemos los datos de estudios sobre la liberación de troponina I cardíaca en el postinfarto. En un estudio con pacientes postinfarto de miocardio, los valores pico de la troponina I cardíaca oscilaron entre 20 y 550 ng/ml, con una media de 112 ng/ml⁶. En nuestro estudio de ablación con radiofrecuencia, los valores pico de cTnI oscilaron entre 0,4 y 21,4 ng/ml, con una media de 3,9 ng/ml. Los valores pico encontrados fueron en general bajos (del orden de 3-4 ng/ml). Aunque sería difícil comprobar si una elevación de troponina I cardíaca podría deberse a la

aplicación de radiofrecuencia o a la aparición de un episodio isquémico nuevo (p. ej., un infarto de miocardio), encontrar unos valores de cTnI superiores a los registrados en este estudio hablaría a favor de la última posibilidad^{16,17}.

Una de las principales limitaciones del «marcador oro» actual para el diagnóstico de la lesión miocárdica, la CK-MB, es su incompleta especificidad. Debido a que se eleva en diferentes patologías que no afectan al músculo cardíaco, la CK-MB no posee la especificidad biológica requerida para ser el marcador de lesión miocárdica óptimo¹. La troponina I presenta 3 isoformas, dos esqueléticas y una cardíaca. Esta última tiene una secuencia de aminoácidos adicional en el extremo amino terminal (frente a la cual se han obtenido anticuerpos monoclonales), que no presentan las isoformas de la troponina I esquelética, y que le confiere su cardiospecificidad. Por lo tanto, esta peculiaridad estructural, junto con su amplia ventana diagnóstica y las altas sensibilidad y rentabilidad diagnóstica demostradas en nuestro estudio, convertirá a la cTnI en el futuro «marcador oro» para el diagnóstico y seguimiento de la lesión miocárdica.

CONCLUSIONES

Tras la ablación endocárdica por radiofrecuencia se produce una lesión tisular que da lugar a la liberación de marcadores de lesión miocárdica. De estos marcadores el más sensible es la cTnI, que incluso es capaz de detectar lesiones más pequeñas, lo que no sucede con el resto de marcadores. Además, mediante el estudio de curvas ROC, hemos comprobado que, con valores estadísticamente significativos, la cTnI es el mejor marcador de lesión miocárdica para este estudio. El hecho de que la cTnI alcance un pico de liberación a las 8 h postablación, nos lleva a sugerir que la determinación de cTnI durante el pico debería ser una práctica clínica rutinaria tras cada procedimiento de ablación, como medida preventiva precoz de la aparición de episodios isquémicos peri o postablación, así como para evaluar la cuantía de la lesión miocárdica producida mediante esta técnica.

Durante la ablación se alcanzan unos valores de estos marcadores bastante inferiores a los encontrados en otras lesiones miocárdicas, por lo que podemos concluir que la ablación con radiofrecuencia es una técnica muy poco invasiva que obtiene unos resultados óptimos a costa de una pequeña lesión miocárdica.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 574-581.

2. Adams III J, Bodor G, Dávila V, Delmez J, Apple F, Ladenson J et al. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 1993; 88: 101-106.
3. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jorgensen PJ, Peheim E, Katus HA. The prognostic value of serum Troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992; 327: 146-150.
4. Hillis WS, Birnie D, Cocherty A. Troponin T and myocardial damage. *Br J Cardiol* 1993; 1: 16-21.
5. Karim A, Shinn M, Oskarsson H, Windle J, Deligonul U. Significance of cardiac troponin T release after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1995; 76: 521-523.
6. Cummins B, Auckland M, Cummins P. Cardiac-specific troponin-I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am Heart* 1987; 113: 1.333-1.344.
7. Hanley J, McNeil B. A method of comparing the areas under receiver operating characteristics curves derived from the same cases. *Radiology* 1983; 148: 839-843.
8. Katus HA, Scheffold T, Remppis A, Sehlein J. Proteins of the troponin complex. *Lab Med* 1992; 23: 311-317.
9. Wilkinson JM, Grand RJA. Comparison of aminoacid sequence of troponin I from different striated muscles. *Nature* 1987; 271: 31-35.
10. Katus H, Simon M, Zom M, Scheffold T, Remppis A, Zehelein J et al. Cardiac troponin T measurement are highly specific for myocardial cell damage [resumen]. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: (88A): 833.
11. Mair J, Wholfarter T, Koller A, Mayr M, Artner E, Puschendorf B. Serum cardiac troponin T after extraordinary endurance exercise. *N Engl J Med* 1992; 340: 1.048.
12. Katus H, Remppis A, Neumann F, Scheffold T, Diederich K, Vinar G et al. Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation* 1991; 83: 902-912.
13. Haines DE, Whayne J, Waker J, Nath S, Bruns D. The effect of radiofrequency catheter ablation on myocardial creatine kinase activity. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995; 6: 79-88.
14. Haines D, Verow A. Observations on electrode-tissue interface temperature and effect on electrical impedance during radiofrequency ablation of ventricular myocardium. *Circulation* 1990; 82: 1.034-1.038.
15. Wittkamp F, Hauer R, Robles de Medina E. Control of radiofrequency lesion size by power regulation. *Circulation* 1989; 80: 962-968.
16. Lüscher M, Ravkilde J, Thygesen K, Heickendorff L, and the TRIM Study Group. Troponin T and Troponin I in detection of myocardial damage and subsequent cardiac events in 516 consecutive chest pain patients. A sub-study in the TRIM study [resumen]. *Eur Heart J* 1996; 17: 256.
17. Lindahl B, Toss H, Venge P, Wallentin L. Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic therapy [resumen]. *Eur Heart J* 1996; 17: 255.