

Valor de la determinación seriada de troponina T en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardiaca no isquémica

Domingo A. Pascual-Figal^a, Sergio Manzano-Fernández^a, Francisco Pastor^a, Iris P. Garrido^a, Teresa Casas^b, Jesús Sánchez Mas^a, Pilar Ansaldo^a, Pedro Martínez^b y Mariano Valdés^a

^aUnidad de Insuficiencia Cardiaca. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

^bServicio de Bioquímica y Análisis Clínicos. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

Introducción y objetivos. El valor del seguimiento prolongado de las determinaciones de troponina T (TnT) en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardiaca no isquémica no está aclarado. Estudiamos la incidencia de las concentraciones aumentadas de TnT, sus determinantes y su valor pronóstico.

Métodos. Se incluyó a 80 pacientes ambulatorios (56 ± 14 años; el 69% varones) con insuficiencia cardiaca crónica (fracción de eyección del ventrículo izquierdo, 24% ± 9%), situación estable (NYHA II, 51; NYHA III, 29) y etiología no isquémica confirmada por coronariografía. Los valores de TnT se midieron a la inclusión y en cada visita ambulatoria (mediana, 3,1 [intervalo intercuartílico, 1,8-5] meses), durante un seguimiento de 22,2 ± 10,6 meses. Se definió TnT+ como aquella detectable (> 0,01 ng/ml).

Resultados. En la visita inicial 7 (9%) pacientes presentaban TnT+, y la incidencia acumulada a 5 años alcanzó el 53%, con una mediana de 0,059 (intervalo intercuartílico, 0,023-0,1; mínimo, 0,013; máximo, 0,5) ng/ml. La incidencia de TnT+ estuvo disminuida en caso de tratamiento con bloqueadores beta (*hazard ratio* [HR] = 0,220; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,089-0,540; *p* = 0,001) y aumentada en relación con el nivel de NT-proBNP (HR = 1,005; IC del 95%, 1,001-1,010; *p* = 0,021). Presentaron eventos durante el seguimiento 14 (17,5%) pacientes (9 muertes cardiacas y 5 trasplantes urgentes), que ocurrieron en 12 (50%) de 24 con TnT+ frente a 2 (3,6%) de 56 con TnT- (*p* < 0,001). Tras el ajuste multivariable de Cox, la aparición de TnT+ fue predictora de eventos adversos (0,01 ng/ml: HR = 1,359; IC del 95%, 1,037-1,782; *p* = 0,026) con independencia del

NT-proBNP (500 pg/ml: HR = 1,057; IC del 95%, 1,023-1,092; *p* = 0,001).

Conclusiones. En el seguimiento ambulatorio de pacientes con insuficiencia cardiaca no isquémica, la aparición de TnT+ es frecuente e identifica un peor pronóstico, incluso con bajas concentraciones.

Palabras clave: Insuficiencia cardiaca. Troponina T. Pronóstico. NT-proBNP.

Troponin-T Monitoring in Outpatients With Nonischemic Heart Failure

Introduction and objective. The usefulness of prolonged troponin-T (TnT) monitoring in outpatients with nonischemic heart failure (HF) is not clear. The aim of this study was to investigate the incidence, prognostic value and determinants of a raised TnT level.

Methods. The study involved 80 outpatients (age 56±14 years, 69% male) with chronic stable HF (mean left ventricular ejection fraction 24±9%; 51 in New York Heart Association class II and 29 in class III) of non-ischemic origin, as confirmed with coronary angiography. The TnT level was measured at study entry and at every outpatient visit (median interval, 3.1 months; interquartile range [IQR], 1.8-5.0 months) in a follow-up period of 22.2±10.6 months. Patients were TnT+ if the level was measurable (i.e., >0.01 ng/mL).

Results. At study entry, 7 (9%) patients were TnT+. By 5 years, the cumulative incidence had reached 53%, and the median TnT level was 0.059 ng/mL (IQR, 0.023-0.100 ng/mL; range, 0.013-0.500 ng/mL). Beta-blocker therapy was associated with a reduction in incidence (*hazard ratio* [HR]=0.220; 95% confidence interval [CI], 0.089-0.540; *P*=.001) while the incidence increased with the N-terminal probrain natriuretic peptide (NT-proBNP) level (HR=1.005; 95% CI, 1.001-1.010; *P*=0.021). During follow-up, 14 (17.5%) patients had a cardiac event (i.e., 9 cardiac deaths and 5 urgent transplants); these occurred in 12 (50%) of the 24 TnT+ patients vs. 2 (3.6%) of the 56 TnT- patients (*P*<.001). After adjustment, Cox multivariate analysis showed that being TnT+ was a predictor of an adverse event (HR per 0.01 ng/mL=1.359; 95% CI, 1.037-1.782; *P*=.026), independently of the NT-proBNP level (HR per 500 pg/mL=1.057; 95% CI, 1.023-1.092; *P*=.001).

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 667-9

Este trabajo ha sido parcialmente financiado con recursos de la Red de investigación en Insuficiencia Cardiaca REDINSCOR, Ministerio de Sanidad y Consumo, n.º de expediente RD06/0003/0013.

Correspondencia: Dr. D.A. Pascual Figal.
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.
Ctra. Madrid-Cartagena, s/n. 30120 Murcia. España.
Correo electrónico: DomingoA.Pascual@carm.es

Recibido el 20 de noviembre de 2007.

Aceptado para su publicación el 6 de marzo de 2008.

Conclusions. A measurable TnT level was frequently observed during clinical monitoring of outpatients with non-ischemic HF and indicated a poor prognosis, even when the level was low.

Key words: Heart failure. Troponin T. Prognosis. NT-proBNP.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

ABREVIATURAS

Curva ROC: curva característica de operación del receptor.

NT-proBNP: porción N-terminal del péptido natriurético tipo B.

RIC: rango intercuartílico.

Tn: troponina.

TnT: troponina T.

INTRODUCCIÓN

A pesar de los numerosos avances terapéuticos, la insuficiencia cardiaca continúa teniendo un mal pronóstico¹. En este marco clínico, es importante el desarrollo del conocimiento sobre los factores pronósticos que, siendo fácilmente reproducibles, nos ayuden a identificar a los pacientes con peor evolución clínica. La troponina cardiaca (Tn) es un marcador sensible y específico de daño miocárdico cuya introducción en la práctica clínica ha cambiado la definición y el manejo de los síndromes coronarios agudos^{2,3}.

Los pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca aguda presentan, en un porcentaje variable (23-80%), concentraciones séricas de Tn detectables, que parece que se relacionan con una mayor severidad del cuadro clínico y una mayor incidencia de muerte y re-hospitalización por insuficiencia cardiaca durante el seguimiento⁴⁻⁹. Se ha señalado que la presencia de fenómenos de necrosis miocítica durante la descompensación aguda podría estar contribuyendo a la progresión de la enfermedad. En esos estudios, la etiología de la insuficiencia cardiaca fue predominantemente isquémica⁴⁻⁷. En pacientes con insuficiencia cardiaca estable y ambulatoria, los datos sobre el valor de la Tn son más escasos y extraídos también de poblaciones con predominio de etiología isquémica¹⁰⁻¹². Por otro lado, en esos estudios la Tn fue medida de forma transversal, por lo que el valor del seguimiento prolongado de la Tn en pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica y su incidencia no están aclarados¹².

La hipótesis de nuestro estudio fue que el seguimiento prolongado de los valores de troponina T (TnT) en una consulta ambulatoria y en una población con insuficiencia cardiaca de causa no isquémica pue-

de ayudar a su estratificación pronóstica y su manejo clínico. Por tanto, estudiamos la incidencia de su positivización (TnT+), los determinantes clínicos de ésta y su valor pronóstico en el seguimiento a largo plazo.

MÉTODOS

Población de estudio

La población de estudio se constituyó con 80 pacientes consecutivos durante el período 2002-2004 y procedentes de una consulta ambulatoria especializada en insuficiencia cardiaca que cumplieron los criterios siguientes: *a)* diagnóstico establecido de insuficiencia cardiaca crónica¹³; *b)* situación clínica estable, sin hospitalizaciones en los 3 meses previos y clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) II-III (NYHA II, 51; NYHA III, 29); *c)* diagnóstico de disfunción sistólica definida como fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) < 40% en el estudio ecocardiográfico realizado en el mes previo a su inclusión, y *d)* etiología no isquémica definida en todos los pacientes como ausencia de antecedentes de cardiopatía isquémica y ausencia de lesiones coronarias concomitantemente. Todos los pacientes dispusieron de al menos un estudio de angiografía coronaria y se excluyó a los que tuvieran lesiones coronarias de cualquier severidad o cualquier antecedente de síndrome coronario agudo, así como aquellos en hemodiálisis crónica. La etiología se estableció como idiopática en 62 (78%) pacientes, valvular en 8 (10%), familiar en 6 (7%) y alcohólica en 4 (5%).

A su inclusión en la visita inicial, se registraron los parámetros y las características clínicas, ecocardiográficas y analíticas. Posteriormente, los pacientes fueron seguidos en la consulta ambulatoria una mediana (rango intercuartílico [RIC]) de 3,1 (1,8-5) meses. En cada visita, la valoración clínica incluyó el registro del estado clínico y la obtención simultánea de una muestra de sangre para la determinación de TnT. Todos los pacientes dispusieron de un estudio ecocardiográfico convencional en el mes previo a su inclusión en el estudio (Sonos 5500, Philips, Andover, Massachusetts). La FEVI se calculó mediante el método modificado de Simpson usando imagen con segundo armónico; asimismo se realizaron las proyecciones y las medidas estándares para el estudio de la anatomía y la función cardiaca¹⁴. En todos los pacientes se obtuvo el consentimiento informado por escrito a su inclusión en el estudio.

Parámetros de laboratorio

Las muestras de sangre fueron obtenidas por punción venosa a la llegada del paciente a la consulta, entre las 8.00 y las 10.00, en ayunas y tras reposo de al menos 20 min. La TnT cardiaca fue medida mediante un inmunoanálisis de electroquimioluminiscencia en

un analizador modular Roche Elecsys 2010 (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania). El límite de detección suministrado por el proveedor fue $< 0,01$ ng/ml y el coeficiente de variabilidad, del 5,6% a 0,04 ng/ml. Una TnT elevada fue definida, de acuerdo con el proveedor, como un valor mayor que el percentil 99 ($> 0,01$ ng/ml) obtenido de una población de 1.951 voluntarios sanos¹⁵. Los pacientes con algún valor $> 0,01$ ng/ml durante el seguimiento se identificaron como TnT+, mientras que los pacientes con valores $< 0,01$ ng/ml durante todo el seguimiento se consideraron como TnT-. Además, se calculó el índice de TnT¹⁰ como la relación TnT máxima/0,01 ng/ml. Las concentraciones plasmáticas de NT-proBNP se determinaron usando el *proBNP assay* en un analizador Elecsys 2010 (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania). La precisión del análisis fue desde 1,8% a 800 pmol/l hasta 2,7% a 20,7 pmol/l, y los límites de detección fueron 0,6 pmol/l y 4.130 pmol/l. La razón de conversión de pmol/l a pg/ml fue $\times 8,457$. Las concentraciones de hemoglobina y el hematocrito se determinaron con el analizador hematológico automatizado XE-2100 (Symex, Kobe, Japón) y las medidas bioquímicas se obtuvieron con un analizador Roche/Hitachi Modular (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania). La tasa de filtrado glomerular (TFG) se calculó mediante la fórmula simplificada de MDRD (ml/min/1,73 m^2 , $186,3 \times [\text{creatinina plasmática}] - 1,154 \times [\text{edad}] - 0,203$) (el factor de corrección para mujeres fue $\times 0,742$).

Seguimiento y eventos clínicos

Todos los pacientes fueron seguidos sin pérdidas, y se obtuvo el estado vital de todos ellos. Los eventos principales de estudio fueron la muerte de causa cardiaca, definida como la debida a insuficiencia cardiaca o muerte súbita, y la necesidad de trasplante cardiaco urgente, en cuya decisión no influyó ninguno de los hallazgos bioquímicos objeto del estudio. Los pacientes que murieron de causa no cardiaca o con trasplante electivo fueron seguidos hasta entonces, pero no se consideró a estos hechos como eventos.

Análisis de resultados y estadística

Mediante el test de Kolmogorov-Smirnov se comprobó la normalidad de la distribución en las variables cuantitativas; las variables con distribución no normal se expresaron como mediana (RIC) y el resto, como media $\pm$ desviación estándar (DE) para variables cuantitativas y número (%) para cualitativas. A nivel basal, la comparación de variables cuantitativas entre pacientes con TnT+ y TnT- se realizó mediante el test de la t de Student y el test de Wilcoxon para muestras independientes, según correspondiera, y el test exacto de Fisher para variables cualitativas. Las variables con p

$< 0,1$ en el análisis univariable se introdujeron en un modelo de regresión múltiple de Cox para identificar predictores de TnT+. El análisis de Kaplan-Meier y el estadístico *log rank* se usaron para la descripción de la incidencia acumulada de TnT+ y las diferencias entre grupos. La asociación entre concentraciones de TnT y la aparición de eventos se estudió mediante el test de Wilcoxon para muestras independientes y el análisis de la curva característica de operación del receptor (ROC). El análisis de regresión de Cox se usó para el estudio univariable de predictores de eventos. Las variables con $p < 0,1$ en el univariable fueron introducidas en un modelo multivariable de Cox, que fue ajustado además por factores de riesgo conocido (FEVI, clase NYHA) y por las características basales asociadas de forma significativa con TnT+. En dicho modelo se introdujo por separado la TnT+ y el índice de TnT. El ajuste al supuesto de proporcionalidad de riesgos se comprobó mediante representaciones logarítmicas de los riesgos acumulados, el análisis de los residuales de Schoenfeld y la representación $\text{Ln}(-\text{Ln } S_i)$ para cada variable tras su categorización. La supervivencia libre de eventos tras la aparición de un primer valor de TnT+ se estudió mediante curvas de Kaplan-Meier y el estadístico *log rank*. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizó mediante el paquete de *software* estadístico para ciencias sociales (SPSS v. 14.0 para Windows, SPSS Inc., Chicago, Illinois, Estados Unidos).

RESULTADOS

Características clínicas y TnT+

Constituyeron la población de estudio 80 pacientes, cuyas características clínicas se muestran en la tabla 1. En la visita inicial, 7 (8,7%) pacientes presentaban TnT+. El análisis de Kaplan-Meier mostró durante el seguimiento una incidencia acumulada de TnT+ del 52,8% a los 5 años (fig. 1). En los pacientes con TnT+, las concentraciones medidas presentaron una mediana de 0,059 (RIC, 0,023-0,100; mínimo, 0,013; máximo, 0,5) ng/ml. A nivel basal, las variables asociadas con la aparición de una TnT+ fueron: valores de NT-proBNP más elevados, peor función renal con mayores cifras de creatinina plasmática y menor TFG y un menor porcentaje de utilización de bloqueadores beta (tabla 1). La etiología de la miocardiopatía ($p = 0,44$) y el tiempo de evolución de la enfermedad desde su diagnóstico fueron similares en pacientes con TnT y sin TnT ($6,4 \pm 4,9$ frente a $7,3 \pm 5,4$ años; $p = 0,491$). El intervalo entre análisis tampoco mostró diferencias ($3 [1,9-4,8]$ frente a $3,1 [1,8-5,1]$ meses; $p = 0,640$). En un modelo multivariable, la concentración de NT-proBNP se asoció a un mayor riesgo de TnT+ (*hazard ratio* [HR] = 1,005; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,001-1,010; $p = 0,021$), mientras que recibir

TABLA 1. Características clínicas

	Población total (n = 80)	TnT+ (n = 24)	TnT- (n = 56)	p
Edad (años)	56 ± 14	59 ± 16	55 ± 13	0,18
Varones	55 (69)	16 (67)	39 (70)	0,79
IMC	28 [25-31]	27 [26-29]	28 [25-32]	0,54
Diabetes mellitus	22 (27)	9 (37)	13 (23)	0,19
Hipertensión	32 (40)	10 (42)	22 (39)	0,84
Fumador activo	14 (17)	2 (8)	12 (21)	0,20
Hipercolesterolemia	26 (32)	5 (21)	21 (37)	0,14
NYHA, %II/%III	64/36	66/34	59/42	0,56
Ingresos previos por insuficiencia cardiaca	26 (33)	12 (50)	16 (29)	0,06
Duración de la insuficiencia cardiaca (años)	7 ± 5,2	6,4 ± 4,9	7,3 ± 5,4	0,49
FEVI (%)	23,6 ± 9,4	23,5 ± 9	23,7 ± 9,6	0,96
Fibrilación auricular	15 (19)	3 (13)	12 (21)	0,53
Neumopatía crónica	4 (5)	1 (4)	3 (5)	0,82
Creatinina (mg/dl)	1 [0,8-1,2]	1,2 [0,9-1,5]	1 [0,8-1,2]	0,01
TFG (ml/min/1,73 m ²)	74 [60-89]	64 [45-77]	77 [63-96]	0,01
Troponina T (ng/ml)	0,01 [0-0,02]	0,06 [0,02-0,1]	—	< 0,001
NT-proBNP (pg/ml)	839 [321-2.218]	2.312 [1.619-3.537]	542 [245-1.243]	< 0,001
Proteína C reactiva (mg/dl)	0,5 [0,2-0,9]	0,6 [0,3-1,2]	0,4 [0,2-0,8]	0,10
Hemoglobina (g/dl)	14 ± 1,5	13,7 ± 1,7	14,2 ± 1,4	0,15
Sodio (mEq/l)	139 ± 3,5	139 ± 4,7	139 ± 2,9	0,59
Ácido úrico (mg/dl)	6,9 ± 2,3	7,7 ± 2,9	6,6 ± 1,9	0,13
Bloqueadores beta	66 (82)	16 (67)	50 (89)	0,02
IECA/ARA-II	80 (100)	24 (100)	56 (100)	1
Diuréticos de asa	70 (87)	22 (92)	48 (86)	0,71
Estatinas	18 (22)	6 (25)	12 (21)	0,72
Espironolactona	51 (64)	14 (58)	37 (66)	0,50
Anticoagulación	40 (50)	13 (54)	27 (48)	0,81
Antiagregación	17 (21)	6 (25)	11 (20)	0,59

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina; IMC: índice de masa corporal; NT-proBNP: porción N-terminal del pro péptido natriurético tipo B; NYHA: New York Heart Association; TFG: tasa de filtrado glomerular.

Los valores se expresan en media ± desviación estándar, mediana [rango intercuartílico] y número absoluto (porcentaje).

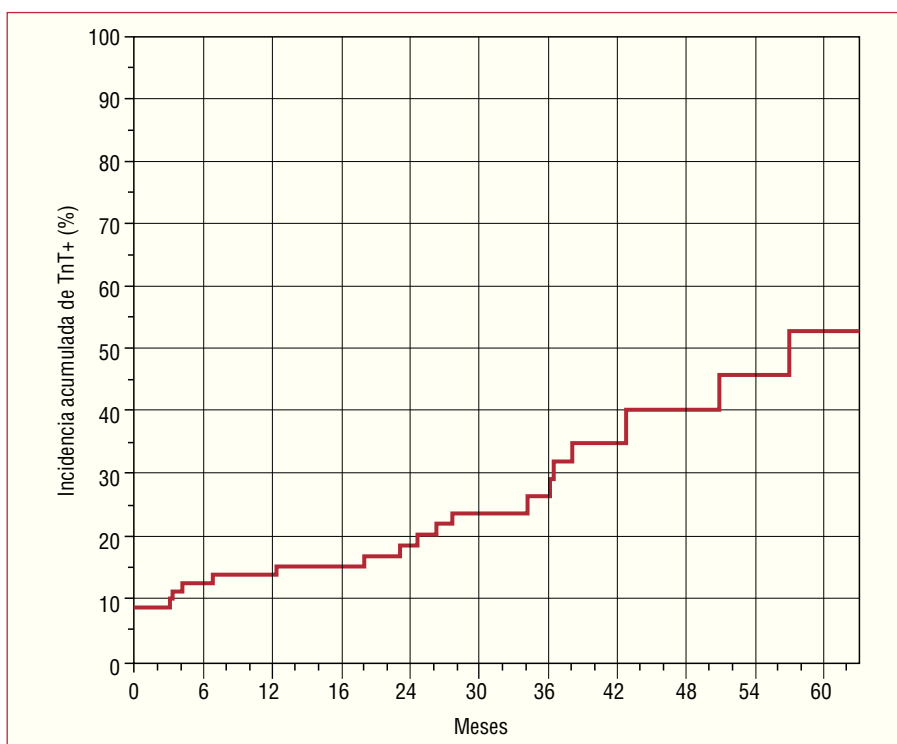


Fig. 1. Incidencia acumulada de troponina T > 0,01 ng/ml (TnT+).

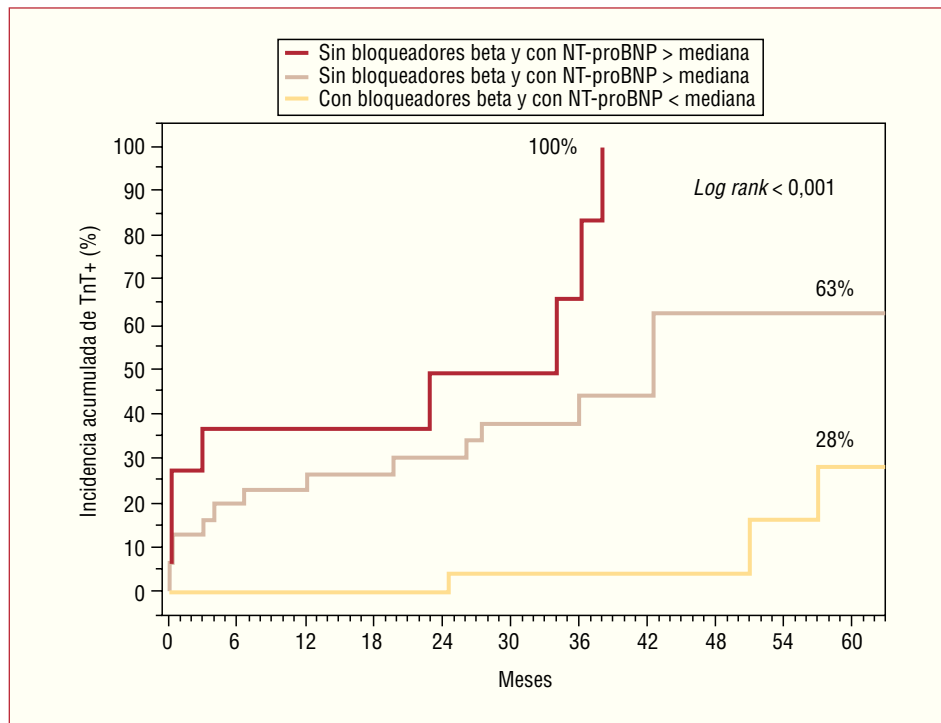


Fig. 2. Incidencia acumulada de troponina T > 0,01 ng/ml (TnT+), según hubiera o no tratamiento con bloqueadores beta y/o NT-proBNP mayor que la mediana (839 pg/ml).

bloqueadores beta fue protector y se asoció a un menor riesgo de positivización (HR = 0,220; IC del 95%, 0,089-0,540; $p = 0,001$) y no alcanzaron significación los parámetros de función renal ($p > 0,4$). La figura 2 muestra la incidencia acumulada de TnT+ según se siguiera tratamiento con bloqueadores beta o no y/o NT-proBNP por encima de la mediana (839 pg/ml) ($\log rank < 0,001$). El 100% de los pacientes con NT-proBNP elevado en ausencia de bloqueadores beta presentó TnT+.

Pronóstico y TnT

Durante el seguimiento clínico (mediana, 28,5 [RIC, 12,9-39,4] meses), un total de 14 (17,5%) pacientes presentaron eventos clínicos adversos: 9 muertes cardíacas (2 muertes súbitas y 7 por insuficiencia cardíaca persistente) y 5 trasplantes cardíacos en código urgente; ningún paciente presentó síndrome coronario agudo. Los valores de TnT fueron más elevados en los pacientes en que se desarrollaron eventos ($p < 0,001$) (fig. 3). El análisis ROC de los valores de TnT mostró un área bajo la curva de 0,83 (IC del 95%, 0,71-0,95; $p < 0,001$) para la detección de eventos durante el seguimiento (fig. 4). El punto de corte óptimo fue un valor detectable de TnT ($> 0,01$ ng/ml o TnT+), con una sensibilidad del 86%, una especificidad del 82%, un valor predictivo positivo del 50% y un valor predictivo negativo del 96%.

Durante el seguimiento, los eventos adversos ocurrieron en 12 (50%) de 24 pacientes con TnT+, frente

a 2 (3,6%) de 56 con TnT- ($p < 0,001$). De los pacientes con TnT+, 7 (29%) fallecieron de causa cardíaca y 5 (21%) precisaron trasplante cardíaco urgente. El análisis de supervivencia de Kaplan-Meier (fig. 5) muestra que el primer evento adverso ocurrió en el cuarto mes de seguimiento tras la positivización de la TnT, y la supervivencia fue significativamente menor en los pacientes con TnT+ ($\log rank < 0,001$). Los resultados del análisis de regresión de Cox para la aparición de eventos se recogen en la tabla 2; tras el ajuste en el modelo multivariable, un valor de TnT+ $> 0,01$ ng/ml fue el más potente predictor de eventos adversos (modelo 1), y al considerar el índice de TnT (modelo 2), éste mostró que cada incremento de 0,01 ng/ml en la TnT se asoció a un aumento del 36% en el riesgo de eventos adversos (tabla 2).

DISCUSIÓN

Este estudio evalúa el valor de la determinación de TnT en una población ambulatoria con insuficiencia cardíaca estable de etiología no isquémica y disfunción sistólica severa. En esta población encontramos que: a) la incidencia de positivización de la TnT ocurre en un porcentaje elevado de pacientes, pero durante una amplia variedad de intervalos; b) el riesgo de positivización fue mayor en caso de mayor severidad del cuadro clínico y más estrés miocárdico (NT-proBNP), mientras que el uso de tratamiento con bloqueadores beta se asoció a un menor riesgo; c) la aparición de TnT+, aun en bajas concentraciones, conlleva un mal

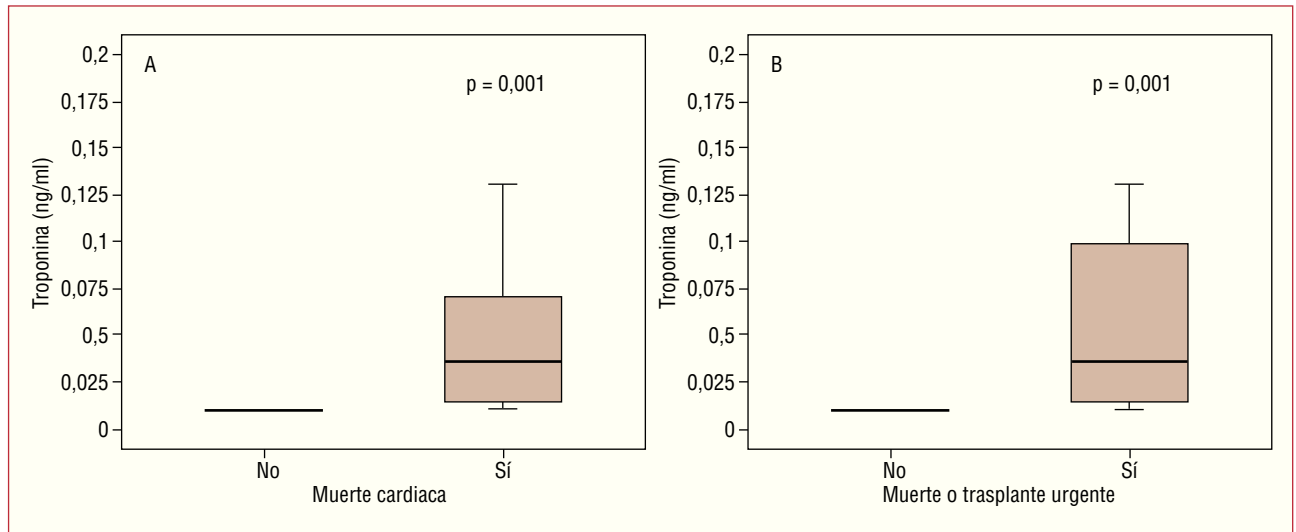


Fig. 3. Diagrama de cajas que muestra los valores de troponina T según apareciera muerte o no (A) y según ocurrieran o no muerte o trasplante urgente (B) durante el seguimiento.

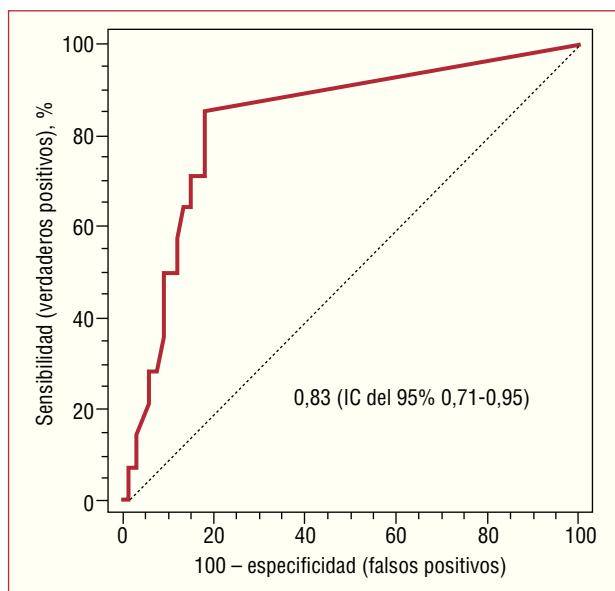


Fig. 4. Análisis de la curva ROC para las concentraciones de troponina T y la aparición de eventos durante el seguimiento.

pronóstico que es independiente de otras variables clínicas, analíticas y ecocardiográficas, y d) tras la positividad de la TnT, la aparición de eventos adversos ocurre transcurridos unos meses (más de 4), lo cual podría constituir una oportunidad para intensificar el tratamiento de estos pacientes.

Prevalencia, incidencia y determinantes

La mayor parte de la información proviene de estudios transversales de prevalencia, que muestran porcentajes variables (15-80%) en función de la población evaluada^{4,6-11,16-20}. La mayor parte de esos estudios fueron realizados sobre poblaciones hospitalarias con insuficiencia cardiaca aguda, en las que se describen las mayores prevalencias (45-80%)^{4,6-9,16-19}. Los datos provenientes de poblaciones ambulatorias con insuficiencia cardiaca estable son más escasos: Missov et al²⁰ (n = 33; el 55% isquémicos) encontraron una prevalencia del 15%; Perna et al¹⁰ (n = 115; el 50% isquémicos), del 32% y Hudson et al¹¹ (n = 136; el 62% isquémicos), del 24%, lo que indica una prevalencia menor en

TABLA 2. Variables asociadas con un mayor riesgo de eventos adversos en el análisis de regresión de Cox

	Univariable	Multivariable (modelo 1)*		Multivariable (modelo 2)*	
	p	HR (IC del 95%)	p	HR (IC del 95%)	p
TnT+, > 0,01 ng/ml	< 0,001	14,3 (2,87-71,4)	0,001	—	—
TnT indexada (×0,01 ng/ml)	0,004	—	—	1,359 (1,037-1,782)	0,026
NT-proBNP, 500 pg/ml	< 0,001	1,036 (1-1,074)	0,060	1,057 (1,023-1,092)	0,001
Edad	0,037	1,042 (1,003-1,064)	0,030	0,982 (0,943-1,023)	0,372
Hemoglobina	0,040	0,659 (0,442-1,029)	0,067	0,810 (0,514-1,278)	0,348

NT-proBNP: porción N-terminal del péptido natriurético tipo B; TnT: troponina T; TnT indexada = TnT pico / 0,01 ng/ml.

*Ajustado por clase NYHA, fracción de eyección del ventrículo izquierdo, tasa de filtrado glomerular, ingresos previos por insuficiencia cardiaca y tratamiento con bloqueadores beta.

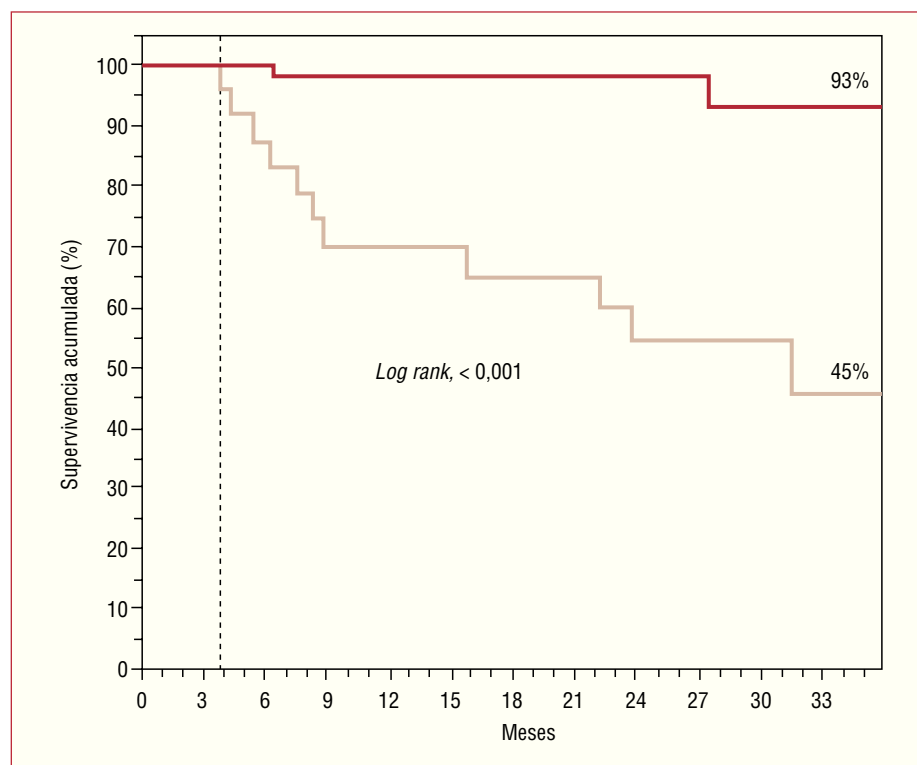


Fig. 5. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para la aparición de eventos a partir de un primer valor de troponina T > 0,01 ng/ml (línea roja) respecto a todos los valores de troponina T ≤ 0,01 ng/ml (línea beis).

el ámbito ambulatorio. Nuestro estudio encuentra una prevalencia a la inclusión de sólo el 9%, que pudo deberse en parte a la ausencia de enfermedad coronaria, ya que, como han señalado algunos autores, la prevalencia es mayor en caso de etiología isquémica^{7,21}.

Por otro lado, diversos trabajos han mostrado una asociación entre TnT+ y menor FEVI, peor clase NYHA, más BNP y deterioro de la función renal^{11,16}. Estas asociaciones indican que la variabilidad de prevalencias también es consecuencia de diferencias en la severidad del síndrome de insuficiencia cardiaca. Así, recientemente Miller et al¹² han descrito una prevalencia de TnT+ del 54% en 190 pacientes ambulatorios, en su mayoría de etiología isquémica (55%). Sin embargo, ese trabajo incluyó a pacientes con una hospitalización reciente por insuficiencia cardiaca aguda, todos ellos en clase NYHA III-IV y con deterioro de la función renal concomitante (TFG, 45 ml/min/1,73 m²). Frente a ello, nuestra población no presentaba ingresos recientes, la mayoría (64%) se encontraba en NYHA II y la TFG fue claramente mayor (74 ml/min/1,73 m²). De todos estos hallazgos parece desprenderse que las características de la población y la severidad del síndrome de insuficiencia cardiaca determinan la variabilidad en las prevalencias descritas de TnT+.

La mayor aportación de nuestro trabajo es la descripción de la incidencia o positividad de TnT durante un tiempo de seguimiento prolongado. La incidencia acumulada es elevada (53%), pero durante un amplio intervalo (5 años). Con anterioridad, sólo el

trabajo de Miller et al ha aportado datos sobre monitorización de la TnT. Sin embargo, como ya se ha señalado, en ese estudio la prevalencia inicial ya era elevada, un 54%, y alcanzó el 71% tras 2 años de seguimiento. La mayor severidad del síndrome de insuficiencia cardiaca parece ser la causa de la elevada prevalencia inicial; sin embargo, la tasa de incidencia anual fue similar: del 8,2% en el trabajo de Miller et al y del 8,9% en el nuestro.

Un hallazgo importante de nuestro estudio es el menor riesgo de aparición de TnT+ en pacientes que recibían bloqueadores beta, que, junto con el aumento de riesgo asociado al NT-proBNP, fue independiente tras el ajuste multivariable. La asociación entre concentraciones de NT-proBNP y de TnT ha sido descrita uniformemente por varios autores^{9,17,19}, lo que refleja un mayor grado de estrés ventricular. Sin embargo, ningún trabajo ha mostrado hasta ahora un efecto protector de los bloqueadores beta contra la positividad de la TnT y, por lo tanto, la necrosis miocítica. Es conocido que las catecolaminas circulantes son predictores de severidad y pronóstico en la insuficiencia cardiaca²² y que, en otras situaciones clínicas, un elevado influjo adrenérgico puede ocasionar miocardiopatía con necrosis de miocitos aun en ausencia de enfermedad coronaria^{23,24}. En modelos experimentales, la estimulación de los receptores β_1 conlleva necrosis y apoptosis, con la consiguiente progresión de los fenómenos de disfunción y remodelado ventricular adverso²⁵⁻²⁷. En modelos animales de insuficiencia cardiaca, el bloqueo

de los receptores β_1 protege de la necrosis y la apoptosis de los cardiomiocitos, por lo que se propone este bloqueo como uno de los mecanismos explicativos del beneficio de los bloqueadores beta^{28,29}. Nuestro trabajo muestra dicha protección en un escenario clínico con independencia de la concentración de NT-proBNP e indica que, de todos los mecanismos etiopatogénicos propuestos, la excesiva estimulación β_1 puede ser el principal contribuyente al daño miocárdico no isquémico en la insuficiencia cardiaca.

Pronóstico

Nuestro trabajo confirma la asociación significativa entre cifras de TnT+ y peor pronóstico en pacientes con insuficiencia cardiaca no isquémica. En los últimos años, la TnT+ en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca aguda ha sido relacionada con una mayor incidencia de muerte, trasplante y rehospitalización por insuficiencia cardiaca⁴⁻⁸. En el ámbito ambulatorio, su elevación también se ha asociado a eventos adversos¹⁰⁻¹². En nuestro trabajo, las cifras de TnT detectadas fueron de escasa magnitud (0,013-0,5 ng/ml) e, independientemente de su cuantía, las concentraciones medibles (> 0,01 ng/ml) tuvieron relación con aumento del riesgo, que fue independientemente de otras variables clínicas, analíticas y ecocardiográficas.

El valor pronóstico de TnT, incluso mínimas detecciones, también ha sido demostrado por los demás trabajos, y en el caso de la TnT, la mayoría de los autores describen un aumento del riesgo a partir de su detección^{5-7,10,11,17}.

Una observación de interés adicional es la cronología de aparición de los eventos tras la detección de TnT+. En estudios previos, la aparición de eventos es precoz y se describe desde el primer mes; sin embargo, sus resultados no son comparables por ser estudios de prevalencia en poblaciones hospitalarias con predominio de etiología isquémica^{6,8,10,11}. En nuestro estudio, los eventos aparecieron a partir del cuarto mes tras la detección de TnT+, si bien no podemos descartar que un seguimiento más estrecho hubiera encontrado un tiempo aún mayor hasta el primer evento. En cualquier caso, de nuestro trabajo se desprende que en una población ambulatoria con insuficiencia cardiaca, la detección de TnT+ podría abrir una ventana terapéutica en la que la intensificación del tratamiento de estos pacientes ayudase a mejorar su pronóstico.

Los resultados obtenidos en este estudio traen a un primer plano la importancia y la utilidad de la determinación de la TnT en el seguimiento de pacientes ambulatorios con insuficiencia cardiaca crónica estable. En nuestra opinión, de todos los hallazgos descritos se desprende que la TnT es una herramienta útil en este ámbito. En el futuro, la utilización de métodos de detección de TnT más sensibles y su integración junto con la determinación de NT-proBNP pueden aportar

nuevas aplicaciones. Una ventaja de la TnT es la ausencia de un punto de corte variable o dependiente de la población, por cuanto su sola detección se relaciona con un aumento del riesgo, mientras que el punto de corte del BNP depende de la población en la que se mide³⁰. En nuestro análisis, ambos fueron predictores cuantitativos de riesgo, lo que, junto con los numerosos trabajos que identifican a ambos como marcadores pronósticos independientes, señala a la necesidad de utilizar los dos de forma conjunta.

Limitaciones

La principal limitación del estudio es el carácter seleccionado de la población, que puede conllevar un sesgo que dificulte la extrapolación de los resultados a otras poblaciones. Por otro lado, el período de determinaciones analíticas no fue uniforme y, aunque programado cada 3 meses, ha de reconocerse una variación inherente a la propia práctica asistencial, de la misma manera que no podemos excluir que, aunque todas las extracciones fueron ambulatorias y programadas, algunas fueran realizadas en fases de descompensación. Por último, el carácter observacional de la asociación entre bloqueo beta y menor elevación de TnT no permite inferir un papel protector de aquél, pero establece la necesidad de profundizar en este aspecto.

CONCLUSIONES

En pacientes ambulatorios con insuficiencia cardiaca crónica estable de etiología no isquémica, la detección de TnT, aun en bajas concentraciones, conlleva un incremento del riesgo de eventos clínicos adversos que es independiente de otras variables clínicas, analíticas y ecocardiográficas. El tratamiento con bloqueadores beta tuvo un efecto protector que fue independiente de la concentración de NT-proBNP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez-Artalejo F, Banegas JR, Guallar-Castillón P. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:163-70.
2. Santaló Bel M, Guindo Soldevila J, Ordóñez Llanos J. Marcadores biológicos de necrosis miocárdica. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:703-20.
3. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, et al; on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007;28:2525-38.
4. La VL, Mezzana G, Zanolli L, Paccanaro M, Varotto L, Bonanno C, et al. Cardiac troponin I as diagnostic and prognostic marker in severe heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2000;19:644-52.
5. Setsuta K, Seino Y, Takahashi N, Ogawa T, Sasaki K, Harada A, et al. Clinical significance of elevated levels of cardiac troponin T in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 1999;84:608-11.

6. Ishii J, Nomura M, Nakamura Y, Naruse H, Mori Y, Ishikawa T, et al. Risk stratification using a combination of cardiac troponin T and brain natriuretic peptide in patients hospitalized for worsening chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2002;89:691-5.
7. Taniguchi R, Sato Y, Nishio Y, Kimura T, Kita T. Measurements of baseline and follow-up concentrations of cardiac troponin-T and brain natriuretic peptide in patients with heart failure from various etiologies. *Heart Vessels.* 2006;21:344-9.
8. Sato Y, Yamada T, Taniguchi R, Nagai K, Makiyama T, Okada H, et al. Persistently increased serum concentrations of cardiac troponin T in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy are predictive of adverse outcomes. *Circulation.* 2001;103:369-74.
9. Logeart D, Beyne P, Cusson C, Tokmakova M, Leban M, Guiti C, et al. Evidence of cardiac myolysis in severe nonischemic heart failure and the potential role of increased wall strain. *Am Heart J.* 2001;141:247-53.
10. Perna ER, Macin SM, Canella JP, Augier N, Stival JL, Cialzeta JR, et al. Ongoing myocardial injury in stable severe heart failure: value of cardiac troponin T monitoring for high-risk patient identification. *Circulation.* 2004;110:2376-82.
11. Hudson MP, O'Connor CM, Gattis WA, Tasissa G, Hasselblad V, Holleman CM, et al. Implications of elevated cardiac troponin T in ambulatory patients with heart failure: a prospective analysis. *Am Heart J.* 2004;147:546-52.
12. Miller WL, Hartman KA, Burritt MF, Grill DE, Rodeheffer RJ, Burnett JC Jr, et al. Serial biomarker measurements in ambulatory patients with chronic heart failure: the importance of change over time. *Circulation.* 2007;116:249-57.
13. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Guías de práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica. Versión resumida (actualización 2005). *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:1062-92.
14. 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;18:1440-63.
15. Wallace TW, Abdullah SM, Drazner MH, Das SR, Khera A, McGuire DK, et al. Prevalence and determinants of troponin T elevation in the general population. *Circulation.* 2006;113:1958-65.
16. La VL, Mezzana G, Ometto R, Finocchi G, Bedogni F, Soffiati G, et al. Detectable serum troponin I in patients with heart failure of nonmyocardial ischemic origin. *Am J Cardiol.* 1997;80:88-90.
17. Sato Y, Taniguchi R, Makiyama T, Nagai K, Okada H, Yamada T, et al. Serum cardiac troponin T and plasma brain natriuretic peptide in patients with cardiac decompensation. *Heart.* 2002;88:647-8.
18. Perna ER, Macin SM, Cimbaro Canella JP, Szyszko A, Franciosi V, Vargas MW, et al. Importance of early combined N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponin T measurements for long-term risk stratification of patients with decompensated heart failure. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25:1230-40.
19. Horwich TB, Patel J, MacLellan WR, Fonarow GC. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation.* 2003;108:833-8.
20. Missov E, Mair J. A novel biochemical approach to congestive heart failure: cardiac troponin T. *Am Heart J.* 1999;138:95-9.
21. Miller WL, Hartman KA, Burritt MF, Burnett JC Jr, Jaffe AS. Troponin, B-type natriuretic peptides and outcomes in severe heart failure: differences between ischemic and dilated cardiomyopathies. *Clin Cardiol.* 2007;30:245-50.
22. Cohn JN. Structural basis for heart failure. Ventricular remodeling and its pharmacological inhibition. *Circulation.* 1995;91:2504-7.
23. Beranek JT. Cardiomyocyte apoptosis contributes to the development of catecholamine cardiomyopathy. *Clin Chim Acta.* 2001;308:183-6.
24. Banki NM, Kopelnik A, Dae MW, Miss J, Tung P, Lawton MT, et al. Acute neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage. *Circulation.* 2005;112:3314-9.
25. Communal C, Singh K, Pimentel DR, Colucci WS. Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of the beta-adrenergic pathway. *Circulation.* 1998;98:1329-34.
26. Mann DL, Kent RL, Parsons B, Cooper G. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation.* 1992;85:790-804.
27. Jane-Wit D, Altuntas CZ, Johnson JM, Yong S, Wickley PJ, Clark P, et al. Beta 1-adrenergic receptor autoantibodies mediate dilated cardiomyopathy by agonistically inducing cardiomyocyte apoptosis. *Circulation.* 2007;116:399-410.
28. Prabhu SD, Wang G, Luo J, Gu Y, Ping P, Chandrasekar B. Beta-adrenergic receptor blockade modulates Bcl-X(S) expression and reduces apoptosis in failing myocardium. *J Mol Cell Cardiol.* 2003;35:483-93.
29. Sabbah HN, Sharov VG, Gupta RC, Todor A, Singh V, Goldstein S. Chronic therapy with metoprolol attenuates cardiomyocyte apoptosis in dogs with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1698-705.
30. Bayés-Genís A. NT-proBNP circulante, un nuevo biomarcador para el diagnóstico del paciente con disnea aguda. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:1142-4.