

# Troponinas ultrasensibles en el dolor torácico y los síndromes coronarios agudos. ¿Un paso hacia delante?

Allan S. Jaffe<sup>a</sup> y Jordi Ordonez-Llanos<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Profesor de Medicina. División Cardiovascular. Clínica Mayo. Rochester. Minnesota. Estados Unidos.

<sup>b</sup>Profesor de Bioquímica Clínica. Hospital de Sant Pau y Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España.

## Antecedentes históricos

La medida de las troponinas cardíacas (Tn) se introdujo a comienzos de la década de los noventa. Las Tn fueron el primer biomarcador completamente cardioespecífico, motivo por el que han sustituido a la fracción MB de la creatinina (CK-MB) como biomarcador de elección para el diagnóstico de pacientes con sospecha de infarto agudo de miocardio (IAM). Es interesante señalar que, incluso cuando las Tn se medían con los primeros métodos analíticos disponibles, ya eran sustancialmente más sensibles que la CK-MB para el diagnóstico del IAM. Esta circunstancia se ha considerado como problemática porque al poder medir un biomarcador muy sensible y totalmente cardioespecífico, se evidencian otras situaciones clínicas ajenas al IAM en las que existe lesión cardíaca<sup>1</sup>.

En la primera guía de laboratorio para el uso de la Tn se proponían dos límites de decisión clínica en los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA). Uno de ellos (límite superior) producía resultados diagnósticos equivalentes, aproximadamente, a los obtenidos midiendo CK-MB, mientras que el otro límite (inferior) permitía diagnosticar a pacientes con angina inestable y “lesión miocárdica mínima”<sup>2</sup>. Este enfoque mostró la necesidad de aumentar la sensibilidad analítica de los métodos de Tn para incrementar su sensibilidad diagnóstica. Los criterios fijados en la guía inicial se modificaron, y en el año 2000 se recomendó utilizar el valor del percentil 99 de una población de referencia como el valor de Tn diagnóstico del IAM<sup>3</sup>.

Conflicto de intereses: El Dr. Jaffe recibe financiación para investigación y por consultoría de Beckman-Coulter, Critical Diagnostics, Inverness Medical, Ortho Clinical Diagnostics, Pfizer, Siemens Medical y Tethys Bioscience. El Dr. Ordonez Llanos recibe financiación para investigación de Abbott Diagnostics, Inverness Medical, Roche Diagnostics y Siemens Medical de entre las compañías cuyos productos se mencionan en el presente artículo.

Correspondencia: Prof. A.S. Jaffe.  
Cardiovascular Division, Gonda 5, Mayo Clinic.  
200 First St. SW. Rochester. MN 55905. Estados Unidos.  
Correo electrónico: Jaffe.Allan@Mayo.edu

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

Las isoformas cardíacas de troponina I (TnI) y T (TnT) tienen unas secuencias aminotermiales específicas que las diferencian de las isoformas del músculo esquelético. Este hecho permite detectar específicamente mínimas concentraciones de Tn, aumentando la sensibilidad diagnóstica y reduciendo el tiempo transcurrido hasta el diagnóstico. Actualmente, las determinaciones de la Tn desempeñan un papel clave en el diagnóstico, la estratificación del riesgo, el pronóstico y la guía del tratamiento en los pacientes con SCA<sup>1</sup>. Los métodos iniciales para medir Tn han sido mejorados progresivamente. Al aumentar la sensibilidad analítica de los métodos se constató que se identificaba a más pacientes con mayor riesgo cardiovascular; esta circunstancia motivó la necesidad de disponer de métodos aún más sensibles. En consecuencia, los fabricantes han desarrollado sucesivamente métodos de mayor sensibilidad analítica. La coexistencia de métodos con diferente sensibilidad analítica para medir Tn es un motivo de confusión en su uso clínico, aunque cada paso sucesivo ha supuesto una nueva mejora en el rendimiento clínico. A modo de ejemplo, un método con sensibilidad analítica mejorada permitió detectar valores anormales de Tn en un 50-75% de las muestras iniciales de pacientes con IAM, cuando sólo se había detectado un 15-35% con una versión menos sensible del mismo método<sup>4</sup>.

## La guía del año 2000. El percentil 99 de la Tn

El paradigma actual para el diagnóstico del IAM se propuso inicialmente en el año 2000<sup>3</sup>. Se consideró que un valor de Tn superior al percentil 99 de referencia en las primeras 24 h de un episodio clínico de isquemia coronaria, con un patrón de aumento o disminución, era diagnóstico de IAM. En el momento de formular la guía, sólo se superaba el valor de Tn correspondiente al percentil 99 en muy pocos sujetos con factores de riesgo o trastornos cardiovasculares como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la dislipemia o la insuficiencia cardíaca. Sin embargo, esto cambió al aumentar la sensibilidad analítica de los tests. Zethelius et al<sup>5</sup>

**TABLA 1. Características analíticas de los métodos actuales de troponina I y T**

Empresa, instrumento, método (generación)	Límite de detección (µg/l)	Tn en el percentil 99 (µg/l)	CV en el percentil 99 (%)	Tn en el CV del 10% CV (µg/l)
Abbott AxSYM ADV (2. <sup>a</sup> )	0,02	0,04	15	0,16
Abbott Architect	< 0,01	0,028	15	0,032
Abbott i-STAT	0,02	0,08	16,5	0,1
Beckman Coulter Access Accu (2. <sup>a</sup> )	0,01	0,04	14	0,06
bioMérieux Vidas Ultra (2. <sup>a</sup> )	0,01	0,01	27,7	0,11
Innotrac Aio! (2. <sup>a</sup> )	0,006	0,015	14 (a 19 ng/l)	0,036
Inverness Biosite Triage	0,05	< 0,05	ND	ND
Inverness Biosite Triage (r)	0,01	0,056	17	ND
Mitsubishi Chemical PATHFAST	0,008	0,029	5	0,014
Ortho Vitros Eci ES	0,012	0,034	10	0,034
Radiometer AQT90	0,0095	0,023	17,7	0,039
Response Biomedical RAMP	0,03	< 0,1	18,5	0,21
Roche E170	0,01	< 0,01	18	0,03
Roche Elecsys 2010	0,01	< 0,01	18	0,03
Roche Cardiac Reader	< 0,05	< 0,05	ND	ND
Siemens Centaur Ultra	0,006	0,04	10	0,03
Siemens Dimension RxL	0,04	0,07	20	0,14
Siemens Immulite 2500 STAT	0,1	0,2	ND	0,42
Siemens Immulite 1000 Turbo	0,15	ND	ND	0,64
Siemens Stratus CS	0,03	0,07	10	0,06
Siemens VISTA	0,015	0,045	10	0,04
Tosoh AIA II	0,06	< 0,06	8,5	0,09

(r): método revisado presentado a la Food and Drug Administration por Inverness; 10% CV: concentración medida con una imprecisión total del 10% medida como CV; 99: percentil 99; CV: coeficiente de variación; ND: no determinado.

Puede consultarse la tabla original en: [http://www.ifcc.org/PDF/ScientificActivities/Committees/C-SMCD/cTn\\_Assay\\_Table\\_v091209.pdf](http://www.ifcc.org/PDF/ScientificActivities/Committees/C-SMCD/cTn_Assay_Table_v091209.pdf). Versión actualizada el 12 de septiembre de 2009.

fueron los primeros en señalar que las características de los individuos incluidos en la población de referencia podían influir en el valor del percentil 99. Los valores de Tn parecían aumentar con la edad, aunque probablemente no se debiera a la edad en sí misma, sino a la existencia de comorbilidades cardiovasculares sutiles, según indicaba el peor pronóstico asociado a estos valores de Tn. En consecuencia, no sólo resultaba claro que existían aumentos menores de Tn en respuesta a los factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión y similares, sino que estos datos también resaltaban la necesidad de tener precaución al seleccionar a los individuos a incluir en la población de referencia. Esta cuestión es crucial y, junto con el empleo de anticuerpos y técnicas analíticas diferentes, constituye una de las razones que explican por qué el valor del percentil 99 varía tanto entre distintos métodos analíticos.

Adicionalmente, cuando apareció la guía del año 2000, los métodos existentes medían el valor del percentil 99 con una imprecisión analítica elevada. Por consiguiente, para reducir los resultados poco exactos causados por tal imprecisión, la guía recomendaba que ésta fuera inferior al 10% (medida en forma de coeficiente de variación [CV]) para el valor correspondiente al percentil 99. Esta recomendación se interpretó como la recomendación de uti-

lizar el valor de Tn medido con un CV del 10% como el recomendable para el diagnóstico del IAM; para la mayoría de los métodos actuales; esto conduce a un valor de decisión muy superior al del percentil 99 (tabla 1)<sup>6</sup> y, por consiguiente, a una menor sensibilidad en el diagnóstico del IAM. Actualmente parece claro que un grado de imprecisión moderado (de hasta un 20%) no es causa de valores falsamente positivos en el diagnóstico del IAM<sup>7</sup>; sin embargo, la imprecisión analítica elevada hace que sea más fácil observar cambios en las concentraciones de Tn. Múltiples estudios han puesto de manifiesto que el valor del percentil 99 identifica a mayor número de pacientes en riesgo. Por ejemplo, en el estudio TACTICS TIMI 19, el valor de CV del 10% identificó un aumento del riesgo de muerte o de IAM recurrente en los primeros 30 días en el 49% de los pacientes, mientras utilizando el valor del percentil 99 se identificó un 10% adicional de pacientes a riesgo<sup>8</sup>. Esta superior detección también se debe a que los actuales métodos para medir Tn no miden correctamente los valores normales reales, como ha demostrado Eggers<sup>9</sup>. De hecho, los valores de Tn inferiores al percentil 99, pero detectables tienen valor pronóstico respecto a futuros episodios cardiacos adversos en los estudios de seguimiento a largo plazo en estudios de comunidad<sup>5</sup> o en pacientes que han sufrido un SCA<sup>10</sup>.

**TABLA 2. Causas de elevación de troponina cardiaca en ausencia de síndromes de isquemia coronaria**

<b>Enfermedades y trastornos cardiacos</b>	
1. Lesión miocárdica	Ablación por radiofrecuencia Amiloidosis cardiaca Cardioversión Cierre de comunicación interauricular Cirugía cardiaca Contusión cardiaca Descargas de desfibrilador implantable Intervención coronaria percutánea Miocarditis Pericarditis Taquicardia supraventricular Tras trasplante cardiaco Vasospasmo coronario
2. Aumento del tamaño cardiaco	Hipertrofia ventricular izquierda Insuficiencia cardiaca Miocardiopatía dilatada Miocardiopatía hipertrófica
<b>Enfermedades no cardiacas</b>	
1. Trastornos de órganos específicos	Edema pulmonar Embolia pulmonar Hemorragia subaracnoidea Hipertensión pulmonar primaria Ictus Insuficiencia renal crónica
2. Trastornos generales	Agentes simpaticomiméticos Ejercicio de resistencia intenso Pacientes en estado crítico Quimioterapia a dosis altas Sepsis y <i>shock</i> séptico
Causas metodológicas	Anticuerpos heterófilos Coágulos de fibrina Factor reumatoide

La precocidad diagnóstica alcanzada utilizando el percentil 99 de la Tn con los métodos actuales permite una identificación más rápida de los pacientes con IAM y hace innecesaria la determinación de la CK-MB o la mioglobina, que son los marcadores denominados «rápidos» del IAM. En consecuencia, la guía bioquímica sobre los marcadores de la lesión cardiaca define la Tn como marcador de elección en lugar de la CK-MB o la mioglobina.

Como se ha indicado anteriormente, al aumentar la sensibilidad de los métodos analíticos se observó que toda lesión de los cardiomiocitos podía causar la liberación de Tn a la circulación. Por lo tanto, no sólo la lesión isquémica, sino toda una gama de alteraciones pueden asociarse a unos valores de Tn elevados (tabla 2). Estas elevaciones no corresponden a resultados «falsamente positivos», sino

que indican la existencia de otras etiologías causantes de lesión cardiaca; la mayoría de estas elevaciones de Tn predicen una evolución adversa de estos pacientes. La única forma de diferenciar entre diferentes causas de aumento de Tn es mediante la clínica. La detección de Tn en patologías distintas a los SCA aumentará a medida que mejore aún más la sensibilidad analítica de los métodos.

### La guía del año 2007. Determinaciones seriadas de la Tn

En 2007, las sociedades científicas cardiológicas actualizaron la definición del IAM. Esta definición, denominada la “definición universal del IAM” continúa recomendando la Tn como el biomarcador de elección, pero al reconocer que los métodos con mayor sensibilidad analítica detectan otras etiologías como responsables de elevaciones agudas y crónicas de Tn, enfatiza la necesidad de observar un aumento o disminución de las concentraciones de Tn (patrón dinámico), además de su aumento por encima del percentil 99, para diagnosticar el IAM. Sin embargo, ni siquiera la detección de un patrón dinámico permite diferenciar entre las elevaciones debidas isquemia de las debidas a algunas etiologías agudas que producen lesión cardiaca progresiva, como la miocarditis, la embolia pulmonar o la sepsis. Pero, si el patrón dinámico se analiza durante suficiente tiempo sí que ayudará a diferenciar las etiologías que causan elevación aguda de Tn de las que causan elevaciones crónicas.

Definir qué variación de Tn se puede considerar como significativa en las determinaciones seriadas no es fácil y el grupo redactor de la guía del año 2007 propuso como criterio para dicha variación un cambio igual o mayor a 3 veces la desviación estándar del método analítico en el valor de Tn medido. El empleo de este criterio exige que el laboratorio informe del mismo, puesto que sus valores variarán en función del perfil de precisión de cada método; concretamente, a valores de Tn bajos, próximos al percentil 99, la imprecisión suele ser muy superior a la existente a valores más elevados. Para algunos métodos con baja imprecisión se puede fijar como significativo un cambio superior al 20-30%, pero para métodos con mayor imprecisión este valor no será recomendable. Algunos autores han propuesto emplear como criterio un cambio superior a la variación biológica; la variación biológica incluye no sólo la variación intraindividual de Tn, sino también la variabilidad analítica. El estudio de la variación biológica debe hacerse en sujetos normales. El único estudio disponible al respecto indica que un cambio superior al 47% de aumento a corto plazo para el nuevo método Singulex (todavía no comercializado) es clíni-

**TABLA 3. Clasificación de los métodos actuales y de alta sensibilidad para medir troponina cardiaca según los criterios de Apple<sup>13</sup>**

	Percentil 99 (ng/l)	Imprecisión en el percentil 99 (%)	Clasificación según la imprecisión	Tasa de valores detectables en los sujetos de referencia (%)
<b>Métodos disponibles (generación)</b>				
Abbott AxSYM ADV (2. <sup>a</sup> )	40	15	Aceptable clínicamente	< 50%
Abbott ARCHITECT	28	15	Aceptable clínicamente	< 50%
Abbott i-STAT	80	16,5	Aceptable clínicamente	< 50%
Beckman Coulter Access Accu (2. <sup>a</sup> )	40	14	Aceptable clínicamente	50-75%
bioMérieux Vidas Ultra (2. <sup>a</sup> )	10	27,7	No aceptable	< 50%
Innotrac Aio! (2. <sup>a</sup> )	15	14 (a 19 ng/l)	Aceptable clínicamente	< 50%
Inverness Biosite Triage	< 50	ND	ND	< 50%
Inverness Biosite Triage (r)	56	17	Aceptable clínicamente	Desconocido
Mitsubishi Chemical PATHFAST	29	5	Aceptable guía	< 50%
Ortho Vitros Eci ES	34	10	Aceptable guía	< 50%
Radiometer AQT90	23	17,7	Aceptable clínicamente	< 50%
Response Biomedical RAMP	< 100	18,5	Aceptable clínicamente	< 50%
Roche E170	< 10	18	Aceptable clínicamente	< 50%
Roche Elecsys 2010	< 10	18	Aceptable clínicamente	< 50%
Roche Cardiac Reader	< 50	ND	ND	< 50%
Siemens Centaur Ultra	40	10	Aceptable guía	< 50%
Siemens Dimension RxL	70	20	Aceptable clínicamente	< 50%
Siemens Immulite 2500 STAT	200	ND	ND	< 50%
Siemens Immulite 1000 Turbo	ND	ND	ND	< 50%
Siemens Stratus CS	70	10	Aceptable guía	< 50%
Siemens VISTA	45	10	Aceptable guía	< 50%
Tosoh AIA II	< 60	8,5	Aceptable guía	< 50%
<b>Tests de alta sensibilidad en investigación</b>				
Beckman Coulter Access hs-cTnI	8,6	10	Aceptable guía	> 95%
Roche Elecsys hs-cTnT	13	8	Aceptable guía	> 95%
Nanosphere hs-cTnI	2,8	9,5	Aceptable guía	75-95%
Singulex hs-cTnI	10,1	9	Aceptable guía	> 95%

ND: no determinado.

cammente significativo<sup>11</sup>. La necesidad de detectar cambios seriados de la Tn y de calcular con mayor exactitud el percentil 99, así como el conocimiento de que valores de Tn inferiores al percentil 99, pero detectables con los actuales métodos identifican a pacientes con riesgo cardiovascular aumentado<sup>5,9,12</sup>, ha estimulado el desarrollo de métodos más precisos y de mayor sensibilidad analítica para medir Tn.

### Métodos de troponina cardiaca de alta sensibilidad (Tn ultrasensibles, Tn-us)

La denominación «métodos de alta sensibilidad» se utiliza para identificar a los métodos con una mejora del límite de detección, que se define analíticamente como la concentración mínima que puede diferenciarse de cero. No existen guías formales para designar a un método como de alta sensibilidad (Tn-us) y algunos métodos utilizan esta denominación con fines de marketing. Se ha recomendado una clasificación basada en la imprecisión analítica de los métodos en el valor del percentil 99 y en el

porcentaje de individuos de referencia que muestran valores detectables de Tn-us<sup>13</sup>. Esta recomendación indica que los métodos deberían clasificarse como aceptables para ser incluidos en las guías si su imprecisión es <10%, como clínicamente útiles si ésta es entre el 10 y el 20% y como no aceptables si es >20%. Además, se establecen cuatro categorías según el porcentaje de individuos supuestamente normales con Tn-us detectable; las categorías son: <50%, 50-75%, 75-95% y >95% de sujetos con valores detectables. En la tabla 3 se indica que de los 16 métodos existentes para medir actualmente Tn, sólo 5 detectan el percentil 99 con una imprecisión <10% y sólo uno es capaz de detectar la Tn en más del 50% de los individuos de referencia. En cambio, todos los métodos de alta sensibilidad, menos uno alcanzan las máximas categorías de imprecisión y % de sujetos con Tn-us detectable.

A tenor de estas características recomendadas, ninguno de los métodos actuales de Tn podría considerarse de alta sensibilidad. Ésta es una cuestión importante a tener en cuenta al analizar los resultados de las publicaciones recientes en que han uti-

lizado métodos denominados “sensibles” para medir Tn. En uno de estos artículos<sup>14</sup>, se compararon tres de estos métodos “sensibles”, ninguno de los cuales se habría designado como de alta sensibilidad según lo indicado en la tabla 3, con el método Roche de alta sensibilidad para medir TnT. El método de alta sensibilidad, aún en fase de investigación, presentó algunas diferencias respecto a los métodos actuales. El valor del percentil 99 del método de alta sensibilidad presentó una sensibilidad clínica del 90% en la detección del IAM en muestras obtenidas al ingreso de los pacientes, mientras que los demás métodos mostraron sensibilidades clínicas del 85, el 75 y el 89% en las mismas muestras. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas; aunque esto podría deberse al amplio espectro de los pacientes analizados. En los grupos analizados se incluyeron algunos pacientes con patología cardíaca evidente; en estas condiciones, las posibles diferencias diagnósticas entre los métodos en los pacientes con formas de presentación más sutiles pudieron pasar desapercibidas. Además, varios de los métodos utilizados en la comparación fueron los mismos que se evaluaron u otros con similar sensibilidad analítica. Así pues, las diferencias observadas estaban probablemente más relacionadas con los valores de los percentiles 99 utilizados en el grupo de estudio que con verdaderas diferencias entre los métodos. En otro artículo publicado en el mismo número de esa revista se compararon dos métodos actuales de Tn<sup>15</sup>. Aunque uno de los métodos se comercializa como «TnI ultra», no se trata de un método de alta sensibilidad según los datos de la tabla 3. El método “TnI ultra” tuvo mayor sensibilidad diagnóstica al utilizar el valor del percentil 99 que el método actual de TnT al utilizar como límite de decisión de este último el valor obtenido con una imprecisión analítica del 10%. Es muy probable que la mayor parte de las diferencias diagnósticas observadas estén más relacionadas con el empleo del percentil 99 o del valor medido con el 10% de imprecisión (generalmente, un valor más elevado que el del percentil 99) que con diferencias intrínsecas entre los métodos evaluados.

### Estudios clínicos con las nuevas troponinas ultrasensibles

Recientemente se han publicado varios trabajos que demuestran importantes características de los métodos de Tn-us en el manejo de los pacientes cardíacos. En general, son una continuación de la saga antes descrita; el diagnóstico es más temprano y más frecuente, pero los aumentos de la Tn debidos a problemas cardíacos no isquémicos también son mucho más comunes.

### Sujetos de referencia

Las consideraciones relativas a la población de referencia normal con los métodos ultrasensibles son aún más importantes que con los métodos actuales. El percentil 99 del método para medir de TnT-us es de entre 13 y 16 ng/l (0,013-0,016 µg/l), en comparación con el valor indetectable (< 0,01 µg/l [< 10 ng/l]) observado con el método actual<sup>16</sup>; se han observado diferencias entre varones y mujeres con este método y con el método Singulex para medir TnI-us<sup>17</sup>. En otros estudios no se han observado diferencias entre sexos. El percentil 99 de la TnI-us medida con el método Beckman-Coulter es de 8-9 ng/l, en comparación con el valor de 40 ng/l (0,04 µg/l) del método actual<sup>18</sup>. Kavsak et al<sup>18</sup> han descrito diferencias menores en los valores de TnI-us según el tipo de muestra. Estas diferencias analíticas menores no resultaban críticas para los métodos anteriores, pero probablemente sí lo serán con estos nuevos métodos ultrasensibles. Los valores de los percentiles 99 medidos con los métodos ultrasensibles son de 2,5 a 4,5 veces inferiores que los de los métodos actuales y se obtienen con una imprecisión analítica muy inferior al 10%.

### Enfermedad coronaria aguda

Los estudios de las Tn-us en la evaluación de los SCA están aportando resultados prometedores, sobre todo cuando se evalúan las muestras obtenidas en el momento del ingreso de los pacientes. Tanto la TnT-us como la TnI-us muestran una sensibilidad diagnóstica para la detección del IAM que es superior (61-72%) a la observada con los métodos actuales (0-8%) en las muestras iniciales de los pacientes, incluso en aquellas obtenidas 3-4 h después del inicio de los síntomas<sup>19,20</sup>. Por consiguiente, el tiempo transcurrido hasta el diagnóstico se reduce drásticamente; en un estudio disminuyó de 247 a 71,5 min<sup>19</sup>. La diferencia entre valores seriados de TnT-us en muestras extraídas con 3 y con 6 h de separación mostró la mayor sensibilidad para detectar SCA si los valores variaban un 177 y un 243%, respectivamente, frente al valor basal. Sin embargo, este estudio no definió el valor mínimo de cambio significativo entre TnT-us seriadas y este es un parámetro clave para la interpretación diagnóstica de los cambios evolutivos<sup>21</sup>. Los valores de 177% y 243%, calculados mediante análisis ROC, fueron muy superiores al llamado valor de “cambio en sujetos de referencia”, es decir, el cambio superior a la suma de la variabilidad biológica más la variabilidad analítica. Este valor ha sido descrito por Wu et al<sup>11</sup> para el método Singulex de TnI-us y es del +46% para definir un patrón de incremento y del -32% para definir un patrón de disminución.

En pacientes con dolor torácico y con probabilidad baja o intermedia de SCA, la determinación de la TnT-us al ingreso presentó una sensibilidad del 62%, una especificidad del 89% y un valor predictivo negativo del 96% para el SCA, comparadas con la sensibilidad del 35% y la especificidad del 99% del método actual de TnT. En total, la TnT-us detectó un 27% más de casos de SCA que el método actual<sup>22</sup>.

Estos datos son similares a los hallados por Kavsak et al<sup>23</sup> con el método Beckman-Coulter para medir TnI-us. La detección de más pacientes con IAM observada en estos estudios redujo notablemente la frecuencia de pacientes con diagnóstico de angina inestable. Según lo indicado por los datos de Wilson et al<sup>20</sup>, incluso podría especularse que el diagnóstico de angina inestable podría llegar a desaparecer. Esta especulación concuerda con las observaciones de Sabatine et al<sup>24</sup> de que puede medirse TnI-us en los individuos con pruebas de esfuerzo positivas. En ese estudio, la TnI-us (método Singulex) fue detectable en todos los pacientes antes de las pruebas, se mantuvo inalterada en los pacientes sin isquemia y aumentó en un 24% en los pacientes con isquemia leve y en un 40% en los pacientes con isquemia moderada-grave; sin embargo, no se observaron cambios de la TnI al medirla con el método actual. Un aumento de 1,3 ng/l en la TnI-us fue un factor independiente predictivo de isquemia<sup>24</sup>. Considerados conjuntamente, estos datos muestran la necesidad de revisar el concepto de que la isquemia cardiaca pueda existir sin que exista liberación detectable de Tn. Sin embargo, los datos también sugieren que al descartar el IAM con Tn-us la prueba de esfuerzo podría dejar de ser necesaria.

### *Enfermedad arterial coronaria estable*

Al igual que se observó al aumentar paulatinamente la sensibilidad analítica de los métodos de Tn, actualmente se observan elevaciones de la Tn-us en un mayor número de pacientes con enfermedad coronaria aparentemente estable. La TnT-us fue superior al percentil 99 en el 11% y detectable en el 97% de los pacientes con enfermedad arterial coronaria (EC) estable; mientras que muy pocos de estos pacientes presentaban elevaciones de TnT medida con el método actual. Es interesante que la TnT-us fue más elevada en los varones que en las mujeres<sup>25</sup>. En pacientes con EC estable, la TnT-us se relacionó con la muerte cardiovascular, la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) mortal o no mortal y la muerte por causas cardiovasculares, excepto por ICC. En consecuencia, la TnT-us podría ser útil para la estratificación del riesgo en pacientes con EC estable<sup>25</sup>. Estos datos son similares a los obtenidos en la insuficiencia cardiaca por Latini et al<sup>26</sup>.

De igual modo, anormalidades como la existencia y la gravedad de la EC y la masa ventricular izquierda, la reducción de la fracción de eyección y la disfunción cardiaca regional evaluadas mediante tomografía computarizada de 64 cortes se asociaron con frecuencia a unos valores elevados de TnT-us<sup>22</sup>.

### *Otras situaciones*

El estudio de estos nuevos métodos se encuentra aún en su primera infancia. Es muy probable que estos métodos aumenten la frecuencia de las anormalidades observadas en pacientes en estado crítico o con otros trastornos y que sean útiles para definir nuevas situaciones en las que se produce una lesión cardiaca.

En este sentido, la especificidad de las elevaciones para el diagnóstico del SCA disminuirá; por consiguiente, aumentará la complejidad de la selección clínica de los pacientes en presencia de elevaciones de Tn-us. Es muy probable que definir un patrón del cambio evolutivo de Tn-us sea de inmensa utilidad, pero nos enfrentamos a un reto para el futuro.

### **Consideraciones finales. Uso futuro**

El futuro ya ha llegado o, por lo menos, está muy próximo. Estos nuevos métodos de Tn-us están disponibles en la actualidad. Su empleo obligará a prestar más atención a las cuestiones preanalíticas y analíticas, puesto que los cambios menores en estos parámetros podrían cambiar los valores de Tn-us y causar resultados falsamente positivos o falsamente negativos. Sin embargo, cuando aprendamos a utilizar estos métodos ultrasensibles, mejorará la rapidez de la evaluación de los pacientes con dolor torácico y se identificará a más pacientes con cardiopatía isquémica. Sin embargo, las Tn-us plantearán al médico un reto clínico para diferenciar las elevaciones debidas a una enfermedad estable o subyacente o a nuevas entidades patológicas diferentes de las asociadas a los síndromes isquémicos agudos.

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease. The present and the future. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1-11.
2. Wu AHB, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes Jr R. National Academy of Clinical Biochemistry standards of laboratory practice: Recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem*. 1999;45:1104-21.
3. Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined —a consensus document of the joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology committee for

- the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:959-69.
4. Melanson SEF, Morrow DA, Jarolim P. Earlier detection of myocardial injury in a preliminary evaluation using a new troponin I assay with improved sensitivity. *Am J Clin Pathol*. 2007;128:282-6.
  5. Zethelius B, Johnston N, Venge P. Troponin I as a predictor of coronary heart disease and mortality in 70-year old men. A community-based cohort study. *Circulation*. 2006;113:1071-8.
  6. Analytical characteristics of commercial and research high sensitivity cardiac troponin I and T assays per manufacturer [citado 3 May 2010]. Disponible en: [http://www.ifcc.org/PDF/ScientificActivities/Committees/C-SMCD/cTn\\_Assay\\_Table\\_v091209.pdf](http://www.ifcc.org/PDF/ScientificActivities/Committees/C-SMCD/cTn_Assay_Table_v091209.pdf)
  7. Jaffe AS, Apple FS, Morrow DA, Lindahl B, Katus HA. Being rational about (Im)precision: A statement from the Biochemistry Subcommittee of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/World Heart Federation Task Force for the definition of myocardial infarction. *Clin Chem*. 2010 Apr 1 [Epub ahead of print]. doi:10.1373/clinchem.2010.143958.
  8. Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N, et al. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA*. 2001;286:405-12.
  9. Eggers KM, Jaffe AS, Lind L, Venge P, Lindahl B. Value of cardiac troponin I cutoff concentrations below the 99th percentile for clinical decision-making. *Clin Chem*. 2009;55:8592.
  10. Apple FS, Parvin CA, Buechler KF, Christenson RH, Wu AHB, Jaffe AS. Validation of the 99th percentile cutoff independent of assay imprecision (%CV) for cardiac troponin monitoring for ruling out myocardial infarction. *Clin Chem*. 2005;51:2198-200.
  11. Wu AH, Shea E, Lu QT, Minyard J, Bui K, Hsu JC, et al. Short- and long-term cardiac troponin I analyte stability in plasma and serum from healthy volunteers by use of an ultrasensitive, single-molecule counting assay. *Clin Chem*. 2009;55:2057-9.
  12. Kavsak PA, Newman AM, Lustig V, Mc Rae AR, Palomaki GE, Ko DT, et al. Long-term health outcomes associated with detectable troponin I concentrations. *Clin Chem*. 2007;53:220-7.
  13. Apple FS. A new season for cardiac troponin assays: It's time to keep a scorecard. *Clin Chem*. 2009;55:1303-6.
  14. 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;361:85867.
  15. 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.
  16. Mingels A, Jacobs L, Michielsen E, Swaanenburg J, Wodzig W, Van Dieijen-Visser M. Reference population and marathon runner sera assessed by highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and I assays. *Clin Chem*. 2009;55:101-8.
  17. Apple FS, Murakami MM, Farris DP, Karimi SA, Simpson PA, Le LT. Serum 99th percentile reference value for the high sensitive Singulex cardiac troponin I assay. *Clin Chem*. 2009;55 Suppl:A63.
  18. Kavsak PA, MacRae AR, Yerna MJ, Jaffe AS. Analytic and clinical utility of a next-generation, highly sensitive cardiac troponin I assay for early detection of myocardial injury. *Clin Chem*. 2009;55:573-7.
  19. Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, Jarausch J, Jaffe AS, Katus AH. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem*. 2010;56:254-61.
  20. Wilson SR, Sabatine MS, Braunwald E, Sloan S, Murphy SA, Morrow D. Detection of myocardial injury in patients with unstable angina using a novel nanoparticle cardiac troponin I assay: Observations from the PROTECT-TIMI 30 Trial. *Am Heart J*. 2009;158:386-91.
  21. Giannitsis E, Becker M, Kurz K, Hess G, Zdunek D, Katus HA. High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission. *Clin Chem*. 2010;56:642-50.
  22. Januzzi Jr JL, Bamberg F, Lee H, Truong QA, Nichols JH, Karakas M, et al. High-sensitivity troponin T concentrations in acute chest pain patients evaluated with cardiac computed tomography. *Circulation*. 2010;121:1227-34.
  23. Kavsak PA, Wang X, Ko DT, MacRae AR, Jaffe AS. Short- and long-term risk stratification using a next-generation, high-sensitivity research cardiac Troponin I (hs-cTnI) assay in an Emergency Department chest pain population. *Clin Chem*. 2009;55:1809-15.
  24. Sabatine MS, Morrow DA, De Lemos JA, Jarolim P, Braunwald E. Detection of acute changes in circulating troponin in the setting of transient stress test-induced myocardial ischaemia using an ultrasensitive assay: results from TIMI 35. *Eur Heart J*. 2009;30:162-9.
  25. Omland T, De Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Murguia-Rice M, Jablonski KA; for the Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme inhibition (PEACE) trial investigators. Sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;361:2538-47.
  26. Latini R, Masson S, Anand IS, Missov E, Carlson M, Vago T; for the Val-HeFT investigators. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation*. 2007;116:1242-9.

#### LECTURAS RECOMENDADAS

- Apple FS, Jesse RL, Newby LK, Wu AH, Christenson RH, Cannon CP; IFCC Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage, National Academy of Clinical Biochemistry. National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: analytical issues for biochemical markers of acute coronary syndromes. *Clin Chem*. 2007;53:547-51.
- Thygesen K, Alpert JS, White HD; 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.
- Venge P, Johnston N, Lindahl B, James S. Normal plasma levels of cardiac troponin I measured by the high-sensitivity cardiac troponin I Access prototype assay and the impact on the diagnosis of myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1165-72.
- Wu AHB, Jaffe AS. The clinical need for high-sensitivity cardiac troponin assays for acute coronary syndromes and the role for serial testing. *Am Heart J*. 2008;155:208-14.