

Editorial

Panel multimarcador para pacientes con dolor torácico: ¿está todo dicho?

Multimarker Panel for Patients With Chest Pain: Case Closed?

Rodrigo Fernández-Jiménez^a y Antonio Fernández-Ortiz^{a,b,*}^aCentro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España^bServicio de Cardiología, Hospital Clínico San Carlos, Universidad Complutense, Madrid, España

Historia del artículo:

On-line el 16 de mayo de 2013

El dolor torácico es uno de los síntomas que con más frecuencia lleva a los pacientes a consultar en los servicios de urgencia. Cuando la sospecha es un síndrome coronario agudo, el diagnóstico precoz facilita la implementación inmediata de algoritmos de decisión y tratamiento que marcan favorablemente el pronóstico. De esta manera, los pacientes que en una valoración inicial no presenten cambios electrocardiográficos ni dolor concluyente de isquemia miocárdica permanecerán en observación a la espera de una seriación clínica, electrocardiográfica y analítica que ayude a estratificar el riesgo y etiquetar finalmente el diagnóstico.

La definición actual de infarto agudo de miocardio requiere el hallazgo de un patrón de ascenso o descenso en los valores de algún biomarcador de daño o necrosis miocárdica, preferiblemente, por sus altas sensibilidad y especificidad, la troponina. Se diagnostica un infarto cuando, en un contexto clínico que indique o sea compatible con isquemia miocárdica, al menos uno de los valores de troponina está situado por encima del percentil 99 del límite superior de referencia según el método utilizado en cada laboratorio¹. Si la medición de la troponina no está disponible, se recomienda como mejor alternativa la búsqueda de un patrón similar en los valores de la fracción MB de la creatincinasa (CK-MB) por el método masa. A pesar del indudable avance que ha supuesto la posibilidad de medir la troponina en los laboratorios de urgencias en todo momento, es bien conocido que otras muchas situaciones clínicas diferentes de los síndromes coronarios agudos pueden cursar con un aumento de troponina² y que tanto sus valores máximos como su cinética de liberación pueden estar influidos por factores diversos³.

Las empresas fabricantes de los kits que miden la troponina han ido mejorando la capacidad de detectar mínimas cantidades, con lo que aumenta enormemente la sensibilidad para diagnosticar pequeños infartos. Hoy disponemos de una última generación de métodos de medición de troponina de alta sensibilidad o ultrasensibles (Tn-us), métodos que están desplazando a los convencionales que se venía utilizando hasta ahora en nuestros hospitales⁴. Desde el punto de vista práctico, lo más importante es que la sensibilidad de los métodos convencionales es relativamente baja o insuficiente las primeras horas tras el

comienzo de los síntomas, lo que puede dar lugar a retrasos en el diagnóstico y la administración de tratamientos y prolongar la estancia de estos pacientes en los servicios de urgencias. Son precisamente estos aspectos los que han mejorado con la utilización de la Tn-us, muy especialmente en esas primeras horas tras el comienzo de los síntomas⁵. De hecho, las últimas guías de práctica clínica recomiendan la utilización de la Tn-us si está disponible⁴. Así, cuando hayan pasado menos de 6 h desde el episodio de dolor, se aconseja una segunda determinación de Tn-us a las 3 h de la llegada a urgencias (la recomendación con la troponina convencional era de 6-9 h), mientras que si han pasado más de 6 h desde el episodio de dolor, una sola determinación de Tn-us negativa es suficiente para descartar necrosis miocárdica. Además, al igual que sus predecesores, se ha demostrado que la Tn-us tiene valor predictivo independiente respecto al pronóstico y la mortalidad a corto y medio plazo^{6,7}.

Pero, como casi siempre, la Tn-us tiene también aspectos controvertidos. Hay numerosas publicaciones que argumentan que este aumento en la sensibilidad del método se produce a expensas de menos especificidad y menor valor predictivo positivo, con el consecuente aumento en el número de falsos positivos⁸. Así, de cada 100 pacientes que acuden a los servicios de urgencia por dolor torácico y presentan una elevación de Tn-us en las primeras horas del inicio de los síntomas, sólo un 50-80% (dependiendo del test de Tn-us utilizado) tendrán un infarto como diagnóstico final⁵. Este hecho puede implicar una preocupación excesiva para el médico, la realización de pruebas innecesarias y la administración de tratamientos inadecuados a una importante proporción de pacientes. Con esto no se pretende restar especificidad de tejido a la troponina (específica de los miocardiocitos), pero sí resaltar la necesidad de considerar siempre el valor de la Tn-us dentro de un contexto clínico compatible y siempre tras la exclusión de otras causas graves que hayan podido inducir un aumento en las concentraciones de este marcador.

En este escenario, hay un renovado interés por encontrar marcadores cuyas concentraciones plasmáticas estén aumentadas antes de que la necrosis del miocito ocurra. Los péptidos natriuréticos, también denominados «hormonas cardíacas», se han postulado como marcadores de isquemia miocárdica. Entre estos se incluyen el péptido natriurético auricular, secretado principalmente por los miocitos auriculares, el péptido natriurético cerebral (BNP), denominado así porque se aisló por primera vez en el cerebro porcino y se origina fundamentalmente en los miocitos ventriculares, y el péptido natriurético tipo C, expresado principalmente en las células endoteliales. El BNP y su forma

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2012.11.002>, Rev Esp Cardiol. 2013;66:532-8.

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Clínico San Carlos, Prof. Martín Lagos s/n, 28040 Madrid, España.

Correo electrónico: antonio.fernandezortiz@salud.madrid.org

(A. Fernández-Ortiz).

inactiva o fracción aminoterminal, NT-proBNP, derivan a su vez de un precursor (pro-BNP) que se libera a la circulación desde los miocitos ventriculares en respuesta a un aumento del estrés parietal, como la isquemia miocárdica⁹. Los efectos fisiológicos del BNP, la forma activa, incluyen la vasodilatación periférica, la estimulación de la natriuresis, y la inhibición del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina-aldosterona. En la insuficiencia cardiaca, la secreción de estos péptidos aumenta con la progresión de la enfermedad, y la medición de su concentración plasmática se ha convertido en una útil herramienta diagnóstica, pronóstica y de monitorización de la respuesta al tratamiento. De esta forma, la determinación de BNP o NT-proBNP está incluida en el algoritmo diagnóstico de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica recomendado en las guías de práctica clínica vigentes. El principal valor de esta determinación reside en su alto valor predictivo negativo, que permite descartar insuficiencia cardiaca cuando sus concentraciones no están aumentadas¹⁰.

Por otra parte, se ha considerado que la medición de la concentración plasmática de estos péptidos podría aportar información pronóstica adicional en los síndromes coronarios agudos independientemente de la estratificación de riesgo clásica¹¹, y hay un creciente interés por su potencial papel en el diagnóstico precoz del dolor torácico agudo de origen incierto. Desde el punto de vista fisiopatológico, durante los episodios de isquemia miocárdica aumenta el estrés de la pared ventricular y estos marcadores se liberan al plasma, donde se podría detectarlos aunque no haya necrosis de miocitos o antes de que esta suceda y, por consiguiente, son detectables en pacientes con síndrome coronario agudo y Tn-us normal o todavía normal. En este sentido, algunos autores ya señalaron hace años el valor adicional del BNP en aumentar la sensibilidad del diagnóstico precoz del dolor torácico isquémico cuando se añade a la detección de los marcadores tradicionales¹². Sin embargo, la mayor parte de estos trabajos se realizaron en la era de la troponina convencional y existe muy poca información acerca de la utilidad de estos marcadores en el contexto actual de uso de la Tn-us.

En el artículo publicado en REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, Sanchis et al¹³ presentan un excelente trabajo en el que se investiga el papel del NT-proBNP añadido a la determinación de troponina T ultrasensible (TnT-us) en el diagnóstico y el pronóstico a corto plazo en un total de 398 pacientes que consultaron por dolor torácico en los servicios de urgencia de varios hospitales españoles y presentaban cifras normales de troponina convencional en dos determinaciones seriadas (llegada y a las 6-8 h). Los autores concluyen que, en este grupo de pacientes con dolor torácico de origen incierto y de bajo riesgo (sin cambios del ECG y con troponina convencional normal), el NT-proBNP carece de valor adicional sobre la Tn-us para establecer el diagnóstico o estimar el pronóstico a corto plazo. Las razones esgrimidas para explicar este resultado negativo se basan en el hecho de haber utilizado uno de los métodos de mayor sensibilidad para las determinaciones de TnT-us, el pequeño tamaño muestral, el bajo riesgo de los pacientes incluidos, un seguimiento corto y una posible determinación de NT-proBNP fuera del plazo en que podrían haber sido más útiles.

Estos resultados están en contraposición con los obtenidos recientemente y de manera independiente por otros dos estudios con tamaños muestrales incluso menores y con intervalos hasta la extracción sanguínea también inferiores. Ambos estudios concluyen que la medición adicional del NT-proBNP mejora la capacidad diagnóstica¹⁴ y pronóstica¹⁵ en el manejo inicial de pacientes evaluados con un test de TnT-us igual al utilizado por Sanchis et al¹³ en su trabajo. Además del distinto momento elegido para la determinación del NT-proBNP, entre estos trabajos hay otras diferencias importantes que pueden ayudar a entender las discrepancias en los resultados. Entre estas diferencias destacan la disparidad en los criterios de inclusión y exclusión elegidos y los

puntos de corte establecidos como normales para el NT-proBNP. Así, la presencia de insuficiencia cardiaca o insuficiencia renal fue criterio de exclusión en los trabajos de Sanchis et al¹³ y Truong et al¹⁴, respectivamente, y ninguno de ellos lo fue en el estudio de Melki et al¹⁵, hecho que pudo haber afectado significativamente a los resultados obtenidos, dado que ambas entidades influyen en los valores de NT-proBNP y troponina circulantes. Por otra parte, los puntos de corte elegidos para el NT-proBNP por Sanchis et al¹³, Truong et al¹⁴ y Melki et al¹⁵ fueron 125, 50 y 300 ng/l, respectivamente, puntos de corte que se seleccionó arbitrariamente, pues no hay valores de referencia establecidos para su utilización en el diagnóstico de síndrome coronario agudo. También podemos añadir que en ninguno de estos trabajos se han sopesado los múltiples factores que influyen a la hora de considerar qué valores de péptidos natriuréticos son normales (edad, sexo, masa magra corporal, insuficiencia renal), aspectos todos ellos difíciles de ajustar con tamaños muestrales pequeños. Finalmente, no debemos olvidar que los resultados presentados se derivan del análisis de un subestudio, análisis que por su idiosincrasia presenta limitaciones estadísticas para arrojar datos con evidencia científica concluyente.

Con todo lo dicho, nuestra opinión es que debemos ser cautos a la hora de interpretar la información de estos estudios y, sobre todo, a la hora de aseverar la utilidad o inutilidad del NT-proBNP en el manejo de pacientes con dolor torácico y Tn-us negativa. En la estrategia multimarcador para pacientes con dolor torácico, seguramente no está todo dicho. Necesitamos más estudios, preferiblemente con diseños específicos, que aporten luz sobre la utilidad clínica de otros biomarcadores, incluidos los péptidos natriuréticos, en el diagnóstico inicial y la estratificación pronóstica de los pacientes que se presentan con dolor torácico en los servicios de urgencias. Dado que va a ser difícil superar la alta sensibilidad y el valor predictivo negativo cercano al 100% para la detección del daño miocárdico conseguido con los nuevos métodos de medición de la Tn-us, el mayor interés está en encontrar un marcador específico y suficientemente sensible para la detección precoz de isquemia miocárdica. Hoy por hoy, el NT-proBNP no parece ser ese marcador, a menos que —quién sabe— en el futuro se disponga de un NT-proBNP ultrasensible u otro marcador capaz de detectar precozmente el aumento del estrés parietal que sucede durante la isquemia miocárdica. Mientras tanto, la historia clínica, la exploración física y el electrocardiograma siguen siendo los pilares fundamentales en el manejo inicial de los pacientes que consultan por dolor torácico y tengan cifras de Tn-us normales.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33:2551-67.
2. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32:2999-3054.
3. Fernández-Jiménez R, López-Romero P, Suárez-Barrientos A, García-Rubira JC, Fernández-Ortiz A, Fuster V, et al. Troponin release overestimates infarct size in presence of left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:640-1.
4. Fernández-Ortiz A, Pan M, Alfonso F, Aros F, Barrabés JA, Bodí V, et al. Comen-tarios a la guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del síndrome coronario agudo en pacientes sin elevación persistente del segmento ST. Un informe del Grupo de Trabajo del Comité de Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol*. 2011;65:125-30.

5. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med.* 2009;361:858–67.
6. Bonaca M, Scirica B, Sabatine M, Dalby A, Spinar J, Murphy SA, et al. Prospective evaluation of the prognostic implications of improved assay performance with a sensitive assay for cardiac troponin I. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2118–24.
7. Weber M, Bazzino O, Navarro Estrada JL, De Miguel R, Salzberg S, Fuselli JJ, et al. Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J.* 2011;162:81–8.
8. Morrow DA. Clinical application of sensitive troponin assays. *N Engl J Med.* 2009;361:913–5.
9. Hama N, Itoh H, Shirakami G, Nakagawa O, Suga S, Ogawa Y, et al. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation.* 1995;92:1558–64.
10. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2012;33:1787–847.
11. Thygesen K, Mair J, Mueller C, Huber K, Weber M, Plebani M, et al. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur Heart J.* 2012;33:2001–6.
12. Bassan R, Potsch A, Maisel A, Tura B, Villacorta H, Nogueira MV, et al. B-type natriuretic peptide: a novel early blood marker of acute myocardial infarction in patients with chest pain and no ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2005;26:234–40.
13. Sanchis J, Bardají A, Bosch X, Loma Osorio P, Marín F, Sánchez PL, et al. Fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral y troponina ultrasensible en el dolor torácico agudo de origen incierto. Un subestudio del estudio PITÁGORAS. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:532–8.
14. Truong QA, Bayley J, Hoffmann U, Bamberg F, Schlett CL, Nagurney JT, et al. Multi-marker strategy of natriuretic peptide with either conventional or high-sensitivity troponin-T for acute coronary syndrome diagnosis in emergency department patients with chest pain: from the «Rule Out Myocardial Infarction using Computer Assisted Tomography» (ROMICAT) trial. *Am Heart J.* 2012;163:972-979.e1.
15. Melki D, Lind S, Agewall S, Jernberg T. Prognostic value of combining high sensitive troponin T and N-terminal pro B-type natriuretic peptide in chest pain patients with no persistent ST-elevation. *Clin Chim Acta.* 2012;413:933–7.