Rev Esp Cardiol. 2013;66(7):532–538

Artículo original

Fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral y troponina ultrasensible en el dolor torácico agudo de origen incierto. Un subestudio del estudio PITAGORAS

Juan Sanchis[a,*], Alfredo Bardají[b], Xavier Bosch[c], Pablo Loma-Osorio[d], Francisco Marín[e], Pedro L. Sánchez[f], Francisco Calvo[g], Pablo Avanzas[h], Carolina Hernández[i], Silvia Serrano[j], Arturo Carratalá[k] y José A. Barrabés[l]

[a] Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario, INCLIVA, Universitat de València, Valencia, España
[b] Servicio de Cardiología, Hospital Universitari Joan XXIII, IISPV, Universitat Rovira i Virgili, Tarragona, España
[c] Servicio de Cardiología, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona, España
[d] Servicio de Cardiología, Hospital Josep Trueta, Girona, España
[e] Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Universidad de Murcia, Murcia, España
[f] Servicio de Cardiología, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España
[g] Servicio de Cardiología, Hospital do Meixoeiro, Vigo, Pontevedra, España
[h] Servicio de Cardiología, Hospital General de Asturias, Oviedo, Asturias, España
[i] Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, España
[j] Servicio de Cardiología, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España
[k] Servicio de Bioquímica Clínica, Hospital Clínico Universitario, INCLIVA, Valencia, España
[l] Servicio de Cardiologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Institut de Recerca (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

Historia del artículo:
Recibido el 24 de septiembre de 2012
Aceptado el 8 de noviembre de 2012
On-line el 29 de enero de 2013

Palabras clave:
Síndrome coronario agudo
Péptidos natriuréticos
Troponina

RESUMEN

Introducción y objetivos: La troponina ultrasensible ha mejorado el diagnóstico del síndrome coronario agudo en los pacientes que se presentan con dolor torácico y troponina convencional normal. Nuestro objetivo es analizar si la fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral aporta información adicional.

Métodos: Se estudió a 398 pacientes, incluidos en el estudio PITAGORAS, que acudieron a urgencias por dolor torácico con troponina convencional normal en dos muestras seriadas (a la llegada y a las 6-8 h). Se midió de forma centralizada la troponina T ultrasensible en las dos muestras y la fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral en la segunda. Los objetivos fueron diagnóstico de síndrome coronario agudo y evento compuesto de revascularización o evento cardiaco a los 30 días.

Resultados: Se diagnosticó síndrome coronario agudo a 79 pacientes (20%), y 59 (15%) presentaron el evento compuesto. A superior cuartil de la fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral se incrementan las frecuencias de diagnóstico de síndrome coronario agudo (el 12, el 16, el 23 y el 29%; p = 0,01) y del evento compuesto (el 6, el 13, el 16 y el 24%; p = 0,004). La elevación de la fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral (> 125 ng/l) se asoció con ambos objetivos (riesgo relativo = 2,0; intervalo de confianza del 95%, 1,2-3,3; p = 0,02; riesgo relativo = 2,4; intervalo de confianza del 95%, 1,4-4,2; p = 0,004). Sin embargo, en los modelos multivariables ajustados por datos clínicos y el electrocardiograma, la troponina T ultrasensible mostró valor predictivo, pero no la fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral.

Conclusiones: En el dolor torácico de origen incierto y bajo riesgo evaluado mediante troponina T ultrasensible, la fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral carece de valor predictivo adicional para el diagnóstico o el pronóstico a corto plazo.
© 2012 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

N-terminal Pro-brain Natriuretic Peptide and High-sensitivity Troponin in the Evaluation of Acute Chest Pain of Uncertain Etiology. A PITAGORAS Substudy

Keywords:
Acute coronary syndrome
Natriuretic peptides
Troponin

ABSTRACT

Introduction and objectives: High-sensitivity troponin assays have improved the diagnosis of acute coronary syndrome in patients presenting with chest pain and normal troponin levels as measured by conventional assays. Our aim was to investigate whether N-terminal pro-brain natriuretic peptide provides additional information to troponin determination in these patients.

Methods: A total of 398 patients, included in the PITAGORAS study, presenting to the emergency department with chest pain and normal troponin levels as measured by conventional assay in 2 serial

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:
http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2013.03.004, Rev Esp Cardiol. 2013;66:523–5.

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario, Avda. Blasco Ibáñez 17, 46010 Valencia, España.
Correo electrónico: sanchis_juafor@gva.es (J. Sanchis).

0300-8932/$ – see front matter © 2012 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2012.11.002

samples (on arrival and 6 h to 8 h later) were studied. The samples were also analyzed in a central laboratory for high-sensitivity troponin T (both samples) and for N-terminal pro-brain natriuretic peptide (second sample). The endpoints were diagnosis of acute coronary syndrome and the composite endpoint of in-hospital revascularization or a 30-day cardiac event.

Results: Acute coronary syndrome was adjudicated to 79 patients (20%) and the composite endpoint to 59 (15%). When the N-terminal pro-brain natriuretic peptide quartile increased, the diagnosis of acute coronary syndrome also increased (12%, 16%, 23% and 29%; *P*=.01), as did the risk of the composite endpoint (6%, 13%, 16% and 24%; *P*=.004). N-terminal pro-brain natriuretic peptide elevation (>125 ng/L) was associated with both endpoints (relative risk= 2.0; 95% confidence interval, 1.2-3.3; *P*=.02; relative risk=2.4; 95% confidence interval, 1.4-4.2; *P*=.004). However, in the multivariable models adjusted by clinical and electrocardiographic data, a predictive value was found for high-sensitivity T troponin but not for N-terminal pro-brain natriuretic peptide.

Conclusions: In low-risk patients with chest pain of uncertain etiology evaluated using high-sensitivity T troponin, N-terminal pro-brain natriuretic peptide does not contribute additional predictive value to diagnosis or the prediction of short-term outcomes.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en.

© 2012 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Abreviaturas

ECG: electrocardiograma
NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral
PITAGORAS: troPonIna ulTrAsensible en pacientes atendidos en urGencias por dOlor toRácico en hospitales espAñoleS
SCA: síndrome coronario agudo
TnT-us: troponina T ultrasensible

INTRODUCCIÓN

La toma de decisiones sobre pacientes que acuden al servicio de urgencias por dolor torácico y tienen troponina normal requiere una cuidadosa evaluación de la historia clínica[1,2], electrocardiograma (ECG)[3], test de esfuerzo[4], test de imagen de estrés[5] o tomografía computarizada coronaria[6]. Pese a la normalidad de la troponina, en una proporción no despreciable de pacientes el dolor torácico se debe a un síndrome coronario agudo (SCA). En este complejo escenario, sería valioso un biomarcador disponible fácilmente 24 h al día/7 días a la semana y que ofreciera información adicional a la de la troponina.

De los diferentes biomarcadores estudiados, los péptidos natriuréticos son los que han mostrado de manera más constante valor pronóstico en todo el espectro de los SCA, incluido el subgrupo de pacientes con troponina normal[7–16]. Ahora bien, la mayoría de estos estudios se realizaron en la época anterior a la introducción de las troponinas ultrasensibles, por lo que desconocemos la utilidad de los péptidos natriuréticos cuando se estratifica el riesgo con ellas.

El PITAGORAS (troPonIna ulTrAsensible en pacientes atendidos en urGencias por dOlor toRácico en hospitales espAñoleS) es un estudio multicéntrico español que evaluó el reactivo de troponina T ultrasensible (TnT-us) Elecsys® (Roche Diagnostics; Basilea, Suiza) en pacientes con dolor torácico y troponina convencional normal. Sus resultados principales indican que la historia clínica y el ECG son los instrumentos fundamentales para el diagnóstico de SCA en estos pacientes, aunque la ausencia de cantidades detectables de TnT-us muestra un elevado valor predictivo negativo que podría ser de utilidad clínica[17]. El objetivo del presente estudio es analizar si la fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral (NT-proBNP) ofrece información adicional a la de la TnT-us para el diagnóstico y el pronóstico de estos pacientes.

MÉTODOS

PITAGORAS es un estudio prospectivo y multicéntrico español, diseñado por la Sección de Cardiopatía Isquémica y Unidades Coronarias de la Sociedad Española de Cardiología. Su objetivo es evaluar la TnT-us para el diagnóstico de SCA en los pacientes que acuden al servicio de urgencias por dolor torácico y muestran una troponina normal con los reactivos utilizados en la práctica clínica habitual de cada hospital. En el anexo se enumeran los hospitales participantes.

Los detalles del estudio y sus principales resultados referidos a la TnT-us se describen en otro artículo[17]. En breve, se incluyó a pacientes que acudieron al servicio de urgencias del hospital por dolor torácico de origen incierto y posible origen coronario a criterio del cardiólogo de guardia, de inicio dentro de las 24 h previas. Los criterios de exclusión fueron: *a)* elevación persistente del segmento ST en el ECG de urgencias; *b)* elevación de la troponina habitual de cada hospital en alguna de las dos determinaciones seriadas (a la llegada y 6-8 h después); *c)* diagnóstico previo de cardiopatía isquémica establecido por la detección de estenosis coronarias significativas en una coronariografía previa o infarto previo documentado; *d)* bloqueo de rama izquierda u otras alteraciones de la repolarización ventricular que pudieran hacer no interpretable el resultado de una prueba de esfuerzo o incapacidad física para el esfuerzo; *e)* cardiopatía estructural conocida diferente de la cardiopatía isquémica, y *f)* insuficiencia cardiaca concomitante o bradiarritmia (< 55 lpm) o taquiarritmia (> 110 lpm) significativas.

La población total incluida en el estudio PITAGORAS fue de 446 pacientes. De ellos, por dificultades logísticas en los hospitales de origen o en el laboratorio central donde se realizaron los análisis centralizados de TnT-us y NT-proBNP, sólo se dispone de datos de este último, por faltar muestras de sangre, en 398 pacientes que constituyen la población del presente subestudio.

Determinación de troponina T ultrasensible y fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral

Las dos muestras de sangre obtenidas para la determinación de la troponina habitual de cada hospital se utilizaron también para determinar la TnT-us en un laboratorio único central, y en la segunda muestra (6-8 h tras la llegada al hospital) se determinó además el NT-proBNP. Con este fin, todas las muestras de sangre se centrifugaron tras su extracción, se congelaron a –80 °C y se trasladaron al laboratorio central para medir los biomarcadores. Las determinaciones tanto de TnT-us como de NT-proBNP se realizaron mediante sendos inmunoanálisis electroquimioluminiscentes automatizados en un analizador Cobas e601 (Roche

Tabla 1
Características de la población total y de los subgrupos con y sin el diagnóstico final de síndrome coronario agudo

	Todos (n = 398)	Sin SCA (n = 319)	Con SCA (n = 79)	p
Edad (años)	60 ± 12	59 ± 12	64 ± 12	0,002
Varones	235 (59)	180 (56)	55 (70)	0,04
Dolor relacionado con el esfuerzo	124 (31)	78 (25)	46 (58)	0,0001
≥ 2 episodios en las últimas 24 h	132 (33)	93 (29)	39 (49)	0,001
Tabaquismo	104 (26)	82 (26)	22 (28)	0,8
Hipertensión	214 (54)	170 (53)	44 (56)	0,7
Hipercolesterolemia	184 (46)	142 (45)	42 (53)	0,2
Diabetes mellitus	79 (20)	51 (16)	28 (35)	0,0001
Historia familiar	59 (15)	42 (13)	17 (22)	0,08
Arteriopatía periférica	5 (1,3)	2 (0,6)	3 (3,8)	0,06
Historia de accidente cerebrovascular	10 (2,5)	9 (2,8)	1 (1,3)	0,4
Antiagregante previo	82 (21)	56 (18)	26 (33)	0,005
Estatina previa	115 (29)	81 (25)	34 (43)	0,003
Bloqueador beta previo	44 (11)	35 (11)	9 (11)	0,8
Presión arterial sistólica a la llegada (mmHg)	144 ± 24	143 ± 24	147 ± 22	0,2
Presión arterial diastólica a la llegada (mmHg)	80 ± 13	80 ± 13	79 ± 12	0,8
Frecuencia cardiaca a la llegada (lpm)	76 ± 15	76 ± 15	77 ± 14	0,5
Isquemia en el ECG (descenso ST ≥ 0,5 mm u onda T negativa ≥ 2 mm)	55 (14)	28 (9)	27 (34)	0,0001
Creatinina inicial (mg/dl)	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,2	0,6

ECG: electrocardiograma; SCA: síndrome coronario agudo.
Valores como media ± desviación estándar o n (%).

Diagnostics; Basilea, Suiza). El límite de detección del método para TnT-us y el percentil 99 de una población sana de referencia son 3 ng/l y 14 ng/l respectivamente. El límite superior de referencia recomendado por el fabricante para NT-proBNP es 125 ng/l.

Protocolo diagnóstico

De todos los pacientes, se recogieron las variables clínicas que se presentan en la tabla 1. Los hallazgos del ECG realizado en el servicio de urgencias indicaron qué actitud seguir. Los pacientes con ECG que sugería isquemia (descenso del ST ≥ 0,5 mm u onda T negativa ≥ 2 mm en dos derivaciones contiguas) ingresaron para la realización de coronariografía. A los demás pacientes se los asignó a un test de isquemia no invasivo (test de esfuerzo convencional preferentemente o test de estrés de imagen, según la práctica habitual de cada hospital). Si el resultado del test de isquemia fue positivo, se indicó una coronariografía; si fue negativo, se dio de alta al paciente; si fue no concluyente, se realizó una coronariografía u otro test de isquemia alternativo (aunque el protocolo recomendaba la coronariografía).

Objetivos

El objetivo principal del estudio fue el diagnóstico de SCA como causa del dolor torácico, adjudicado por el consenso de tres cardiólogos que desconocían los resultados de la TnT-us. El criterio para el diagnóstico de SCA fue la evidencia de estenosis coronaria significativa en la coronariografía o, en su defecto, un test de isquemia no invasivo positivo en ausencia de coronariografía o eventos cardiacos a los 30 días de seguimiento. Para garantizar la robustez del diagnóstico, el protocolo recomendó realizar coronariografía en caso de ECG que sugiriese isquemia o test de isquemia no invasivo positivo o no concluyente. Asimismo, los criterios de exclusión del estudio incluyeron la evidencia de estenosis coronarias en una coronariografía previa, puesto que en estos casos la coronariografía actual conduciría siempre al diagnóstico de SCA.

El objetivo secundario fue el evento compuesto de revascularización o evento cardiaco a los 30 días, como muerte o infarto agudo de miocardio (nuevo episodio de dolor torácico con elevación de troponina). También se consideró infarto agudo de miocardio un aumento de la fracción MB de la creatincinasa masa ≥ 3 veces el límite superior de la normalidad tras angioplastia coronaria o ≥ 5 veces tras cirugía coronaria, evaluada 8 y 24 h tras el procedimiento de revascularización.

Análisis estadístico

Las variables continuas se presentan como media ± desviación estándar y las cualitativas, mediante sus valores absolutos y porcentajes. La TnT-us se utilizó de la forma en que los resultados del estudio PITAGORAS demostraron su mejor capacidad discriminativa: TnT-us máxima de las dos determinaciones y dividiendo la población en tres categorías: < 3 ng/l (cantidad no detectable), ≥ 3 pero < 14 ng/l (detectable pero por debajo del percentil 99) y ≥ 14 ng/l (concentración por encima del percentil 99)[17].

El NT-proBNP, como variable de distribución no normal, se presenta como mediana [intervalo intercuartílico]. En el análisis univariable para comparar sus valores entre los grupos con y sin los objetivos principal y secundario, se utilizó un test no paramétrico (test de Mann-Whitney). La población se distribuyó entre los cuartiles de NT-proBNP y se compararon los grupos mediante el test de la χ^2. Asimismo, se dicotomizó a la población tomando como punto de corte el límite superior de la normalidad recomendado por el fabricante (> 125 ng/l) y se estimó el riesgo relativo (RR) con sus intervalos de confianza del 95% (IC95%). Se calculó la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo, con los IC95%, de la NT-proBNP > 125 ng/l y de la TnT-us ≥ 14 ng/l (punto de corte correspondiente al percentil 99 de la población de referencia). Para el análisis

multivariable, se utilizó una regresión logística binaria (método condicional hacia atrás con criterio de salida, p = 0,1) en la que se introdujeron las variables clínicas y del ECG relacionadas con los objetivos en el análisis univariable, la TnT-us y la NT-proBNP. Se calculó la *odds ratio* (OR), los IC95% y el estadístico C.

El estudio estadístico se realizó mediante el programa SPSS 18.0 (SPSS Inc.; Chicago, Illinois, Estados Unidos).

RESULTADOS

Características de la población

En la tabla 1 se presentan las características de la población y en la tabla 2, las diferencias con la población del estudio PITAGORAS no incluida (n = 48) por faltar muestra de sangre para determinar NT-proBNP. No hubo diferencias entre los grupos, salvo mayor frecuencia de tabaquismo y de historia familiar de cardiopatía isquémica entre los pacientes incluidos en el subestudio del NT-proBNP.

La mediana de tiempo desde el comienzo del dolor hasta la extracción de la primera muestra de sangre fue 4 [3-6] h. La mediana de los valores de NT-proBNP fue 66 (rango, 5-2.536; intervalo intercuartílico, 35-154 ng/l). La distribución de los pacientes por subgrupos de TnT-us fue: < 3 ng/l, 134 (34%); ≥ 3 pero < 14 ng/l, 206 (52%); ≥ 14 ng/L, 58 (15%).

Se diagnosticó SCA a 79 pacientes (20%). El criterio para el diagnóstico fue la evidencia de estenosis coronarias en la coronariografía en 71 casos (90%), test de isquemia positivo en 7 pacientes que rechazaron la coronariografía, y en 1 paciente por evento a los 30 días (reingreso por angina inestable y revascularización) tras alta por prueba de esfuerzo negativa. En la tabla 1 se muestran las diferencias en las características basales entre los subgrupos con y sin SCA.

En total, 59 pacientes (15%) presentaron el evento compuesto. No hubo ninguna muerte, 6 pacientes se complicaron con infarto agudo de miocardio (4 de ellos relacionados con procedimientos de revascularización) y se revascularizó a 58.

Análisis univariable

Los pacientes con diagnóstico final de SCA y el evento compuesto a los 30 días mostraron mediana [intervalo intercuartílico] más altos de NT-proBNP que el resto: 98 [51-260] frente a 59 [33-122] ng/l para el diagnóstico de SCA (p = 0,001); 101 [53-261] frente a 62 [33-122] ng/l para el evento compuesto (p = 0,001).

La figura 1 muestra la distribución de los objetivos del estudio según los cuartiles de NT-proBNP (< 35, 35-66, 66-154, > 154 ng/l). Tanto la frecuencia del diagnóstico de SCA (n = 12, 12%; n = 15, 16%; n = 23, 23%, y n = 29, 29%; p = 0,01) como del evento compuesto (n = 6, 6%; n = 13, 13%; n = 16, 16%, y n = 24, 24%; p = 0,004) aumentaron progresivamente con los cuartiles de NT-proBNP.

Un total de 110 pacientes (28%) mostraron NT-proBNP elevado (> 125 ng/l). La elevación de NT-proBNP se asoció con el diagnóstico de SCA (el 28 frente a 17%; RR = 2,0; IC95%, 1,2-3,3; p = 0,02) y con el evento compuesto (el 24 frente al 12%; RR = 2,4; IC95%, 1,4-4,2; p = 0,004) (fig. 2).

En la tabla 3 se presenta las concordancias y discrepancias de NT-proBNP > 125 ng/l y la TnT-us ≥ 14 ng/l para el diagnóstico de SCA y del evento combinado. La sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos positivo y negativo con sus IC95% de NT-proBNP para los dos objetivos fueron del 39% (29-50%) y el 44% (32-57%), el 75% (70-80%) y el 75% (70-80%), el 28% (21-37%) y el 24% (17-33%), y el 83% (79-87%) y el 89% (84-92%). Los valores correspondientes para la TnT-us ≥ 14 ng/l fueron del 30% (21-41%) y el 34% (23-47%), el 89% (85-92%) y el 89% (85-92%), el 41% (30-54%) y el 35% (24-48%), y el 84% (80-87%) y el 89% (85-91%).

Tabla 2
Comparación de las características de la población entre los pacientes incluidos en el subestudio de fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral y los pacientes no incluidos por falta de muestra de sangre para determinarla

	Sin NT-proBNP (n = 48)	Con NT-proBNP (n = 398)	p
Edad (años)	59 ± 12	60 ± 12	0,7
Varones	27 (56)	235 (59)	0,8
Dolor relacionado con el esfuerzo	20 (42)	124 (31)	0,2
≥ 2 episodios en las últimas 24 h	21 (44)	132 (33)	0,1
Tabaquismo	7 (15)	104 (26)	0,06
Hipertensión	28 (58)	184 (46)	0,6
Hipercolesterolemia	21 (44)	184 (46)	0,8
Diabetes mellitus	10 (21)	79 (20)	0,9
Historia familiar	2 (4)	59 (15)	0,03
Arteriopatía periférica	1 (2,1)	5 (1,3)	0,5
Historia de accidente cerebrovascular	3 (6,3)	10 (2,5)	0,2
Antiagregante previo	7 (15)	82 (21)	0,4
Estatina previa	14 (29)	115 (29)	1
Bloqueador beta previo	6 (13)	44 (11)	0,8
Presión arterial sistólica a la llegada (mmHg)	147 ± 25	144 ± 24	0,3
Presión arterial diastólica a la llegada (mmHg)	80 ± 13	80 ± 13	0,7
Frecuencia cardiaca a la llegada (lpm)	75 ± 14	76 ± 15	0,7
Isquemia en el ECG (descenso ST ≥ 0,5 mm u onda T negativa ≥ 2 mm)	3 (6)	55 (14)	0,2
Creatinina inicial (mg/dl)	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,2	1

ECG: electrocardiograma; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral.
Valores como media ± desviación estándar o n (%).

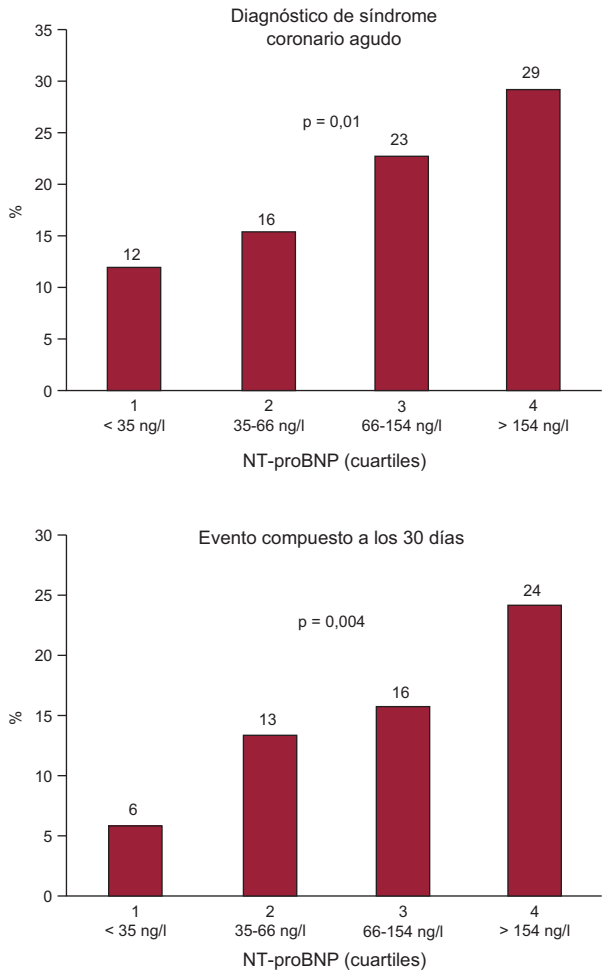

Figura 1. Frecuencia del diagnóstico de síndrome coronario agudo (parte superior) y del evento compuesto a los 30 días (parte inferior) según cuartiles de fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral. NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral.

Análisis multivariable

Las tablas 4 y 5 presentan los modelos multivariables para los objetivos del estudio, con variables clínicas, ECG, TnT-us y NT-proBNP. Las variables relacionadas con el diagnóstico de SCA o el evento compuesto fueron sexo masculino, relación del dolor torácico con los esfuerzos, dos o más episodios de dolor torácico en las últimas 24 h, diabetes mellitus, tratamiento previo con estatinas y presencia de isquemia en el ECG.

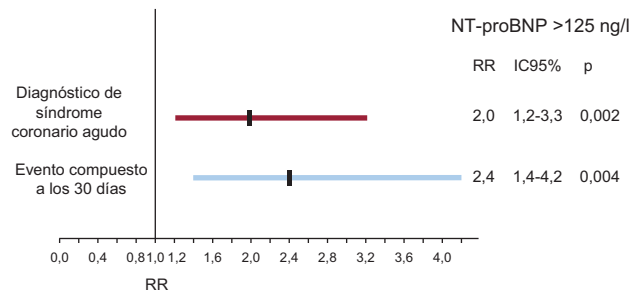

Figura 2. Riesgo relativo de fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral > 125 ng/l para el diagnóstico de síndrome coronario agudo y el evento compuesto a los 30 días. IC95%: intervalo de confianza del 95%; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral; RR: riesgo relativo.

La TnT-us mostró una fuerte asociación con el diagnóstico de SCA (TnT-us ≥ 3 pero < 14 ng/l frente a < 3 ng/l; OR = 3,2; IC95%, 1,4-7,1; p = 0,004; TnT-us ≥ 14 ng/l frente a < 3 ng/l; OR = 5,4; IC95%, 2,1-13,8; p = 0,0001) y con el evento compuesto (TnT-us ≥ 3 pero < 14 ng/l frente a < 3 ng/l; OR = 5,6; IC95%, 1,8-16,9; p = 0,002; TnT-us (14 ng/l frente a < 3 ng/l; OR = 9,0, IC95%, 2,7-30,4; p = 0,0001). Sin embargo, NT-proBNP careció de valor predictivo (p = 0,3 para ambos objetivos). No hubo diferencias significativas en el estadístico C de los modelos sin y con NT-proBNP para el diagnóstico de SCA (C = 0,805 y C = 0,804) y para el evento compuesto (C = 0,836 y C = 0,842).

DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio indican que en pacientes que acuden al servicio de urgencias por dolor torácico sin daño o con mínimo daño miocárdico no detectable con la troponina habitual, la TnT-us aporta información sobre el diagnóstico y el pronóstico; por consiguiente, puede ayudar en la toma de decisiones. Sin embargo, NT-proBNP no ofrece información adicional a la de la TnT-us, y no se debería utilizar sistemáticamente.

Fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral y dolor torácico

La isquemia del miocardio induce cambios en la contractilidad y relajación ventricular que producen la liberación de péptidos natriuréticos. Además, la isquemia, por sí misma, también facilita la liberación de péptidos natriuréticos[18]. Por consiguiente, existe base racional para pensar en un posible valor de los péptidos natriuréticos para la estratificación del riesgo en los SCA, más allá de la insuficiencia cardiaca.

Estudios en todo el espectro de los SCA, incluidos los pacientes con troponina normal, han demostrado que un incremento de los péptidos natriuréticos se asocia a mayor riesgo de eventos cardiovasculares[7–16]. Además, en algunos de estos estudios, el valor pronóstico fue adicional al proporcionado por la troponina[15]. Específicamente en pacientes con dolor torácico y troponina normal evaluados en unidades de dolor torácico, la elevación de NT-proBNP aumentó el riesgo de muerte o infarto al año de seguimiento[12]. Se ha señalado que las bajas cifras de NT-proBNP en el dolor torácico con troponina normal podrían identificar a los pacientes de menor riesgo y candidatos al alta desde el servicio de urgencias[13]. Asimismo, en prevención primaria, la elevación de los péptidos natriuréticos permitió tanto identificar cardiopatía silente[19] como estimar el riesgo de eventos cardiovasculares a los 10 años independientemente de los factores de riesgo tradicionales y otros biomarcadores[20].

En el presente estudio, sin embargo, NT-proBNP ha mostrado un valor marginal para la evaluación del dolor torácico de origen incierto cuando se utiliza la TnT-us. Varias razones pueden explicar estos resultados: *a)* mayor sensibilidad del reactivo Elecsys® de TnT–us para la detección del daño miocárdico, superior a la sensibilidad de la troponina utilizada en otros estudios[21,22]; *b)* en el estudio PITAGORAS se hizo una cuidadosa recogida de datos clínicos y factores de riesgo que ha permitido un riguroso ajuste multivariable; particularmente, en la historia clínica se registró la relación del dolor con el esfuerzo y el dolor recurrente, circunstancias que estudios previos han demostrado de potente asociación con el diagnóstico de SCA y el pronóstico en pacientes

Tabla 3
Número de pacientes con y sin elevación de troponina T ultrasensible y fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral en los subgrupos con y sin diagnóstico de síndrome coronario agudo y con y sin eventos

NT-proBNP (ng/l)	Con SCA (n = 79)		Sin SCA (n = 319)	
	TnT-us < 14 ng/l	TnT-us ≥ 14 ng/l	TnT-us < 14 ng/l	Tnt-us ≥ 14 ng/l
< 125	40 (73)	8 (33)	225 (79)	15 (44)
> 125	15 (27)	16 (67)	60 (21)	19 (56)
	Con eventos (n = 59)		Sin eventos (n = 339)	
< 125	27 (69)	6 (30)	238 (79)	17 (45)
> 125	12 (31)	14 (70)	63 (21)	21 (55)

NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral; SCA: síndrome coronario agudo; TnT-us: troponina T ultrasensible.
Valores como n (porcentaje dentro de cada categoría de TnT-us).

Tabla 4
Modelo multivariable con variables clínicas, fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral y troponina T ultrasensible para el diagnóstico de síndrome coronario agudo

Variable	OR (IC95%)	p
Varón	2,0 (1,1-3,8)	0,03
Relación con esfuerzos	3,4 (1,9-6,1)	0,0001
Diabetes mellitus	2,5 (1,3-4,8)	0,006
Isquemia en ECG	5,1 (2,5-10,3)	0,001
TnT-us		
≥ 3 pero < 14 ng/l frente a < 3 ng/l	3,2 (1,4-7,1)	0,004
≥ 14 ng/l frente a < 3 ng/l	5,4 (2,1-13,8)	0,0001
NT-proBNP		
Cuartiles		0,3

ECG: electrocardiograma; IC95%: intervalo de confianza del 95%; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral; OR: *odds ratio*; TnT-us: troponina T ultrasensible.

de las características del PITAGORAS[1,2,23]; *c)* la relación más consistente que se ha encontrado para los péptidos natriuréticos en estudios previos es con los eventos cardiovasculares mayores, particularmente la mortalidad, y a largo plazo; por su diseño, el estudio PITAGORAS incluyó a los pacientes de menor riesgo de la población con troponina normal, aquellos sin historia previa de cardiopatía isquémica, por lo que los eventos registrados son principalmente revascularizaciones inducidas por los resultados de los tests no invasivos y las coronariografías; por otra parte, el seguimiento ha sido sólo de 30 días; no obstante, en la toma de decisiones en los servicios de urgencias en esta población resulta prioritario identificar a los pacientes que pueden precisar un procedimiento de revascularización a corto plazo, si bien los beneficios de la revascularización en algunos enfermos de bajo riesgo pueda ser cuestionable[24]; *d)* en los SCA, el pico de NT-proBNP aparece entre las 16 y las 24 h tras la llegada a urgencias[25], y en el PITAGORAS la determinación se hizo 6–8 h tras la llegada; es posible que una determinación a las 24 h hubiera incrementado el valor predictivo, y *e)* el tamaño muestral del estudio podría no haber sido suficiente, aunque con el número de pacientes incluidos sí se demostró valor predictivo de la TnT–us.

Tabla 5
Modelo multivariable con variables clínicas, fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral y troponina T ultrasensible para el evento compuesto a los 30 días

Variable	OR (IC95%)	p
Varón	2,4 (1,2-4,9)	0,02
Relación con esfuerzos	2,8 (1,5-5,3)	0,001
≥ 2 episodios en la últimas 24 h	2,7 (1,4-5,2)	0,003
Estatina previa	1,9 (1,0-3,7)	0,06
Isquemia en ECG	3,3 (1,6-7,1)	0,002
TnT-us		
≥ 3 pero < 14 ng/l frente a < 3 ng/l	5,6 (1,8-16,9)	0,002
≥ 14 ng/l frente a < 3 ng/l	9,0 (2,7-30,4)	0,0001
NT-proBNP		
Cuartiles		0,3

ECG: electrocardiograma; IC95%: intervalo de confianza del 95%; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral; OR: odds ratio; TNT-us: troponina T ultrasensible.

Troponina T ultrasensible

La introducción de las TnT–us ha modificado la evaluación del paciente con dolor torácico al elevarse más precozmente que las troponinas convencionales y, por su mayor sensibilidad, permitir la identificación de pacientes con daño miocárdico que pasaban inadvertidos con la troponina convencional[26–29]. No obstante, el estudio PITAGORAS demostró que la historia clínica y el ECG son los instrumentos fundamentales para la evaluación de los pacientes sin daño miocárdico o con daño mínimo. En relación con la TnT–us, hubo gradiente hacia mayor probabilidad del diagnóstico de SCA y riesgo de eventos ante cifras crecientes de TnT–us, aunque el dato más relevante fue el elevado valor predictivo negativo de la ausencia de cantidades detectables de TnT–us en dos determinaciones seriadas. Los resultados del presente subestudio indican que NT–proBNP no aporta información adicional significativa en este contexto, y en aras del coste/eficacia, no se debería determinar sistemáticamente cuando se utiliza la TnT–us.

Limitaciones

No se incluyó en el presente subestudio de NT-proBNP a 48 pacientes del estudio PITAGORAS por faltar muestra de sangre. No obstante, no se observaron diferencias relevantes en las características de los pacientes no incluidos.

CONCLUSIONES

En pacientes con dolor torácico de origen incierto y bajo riesgo, como la población incluida en el estudio PITAGORAS, evaluados mediante TnT–us, el NT–proBNP carece de valor adicional para predecir el diagnóstico o estimar el pronóstico a corto plazo. Estas conclusiones no deben extenderse a pacientes de más riesgo o a la evaluación de eventos cardiovasculares mayores a largo plazo, como mortalidad o infarto.

FINANCIACIÓN

Beca sin restricciones de Roche Diagnostics (Basilea, Suiza). Instituto de Salud Carlos III (FEDER), Red HERACLES (Dres. Sanchis y Bosch) y Red RECAVA (Dres. Sánchez, Hernández y Barrabés).

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

ANEXO.. HOSPITALES PARTICIPANTES E INVESTIGADORES

Hospital Clínico Universitario, Valencia: Juan Sanchis, Arturo Carratalá, Lidia Abellán, Mauricio Pellicer y Cristina Gómez–Monsoliu; Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona: Jose A. Barrabés, Albert Alonso y Luzma Cruz; Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona: Alfredo Bardají y Angels Vilanova; Hospital Gregorio Marañón, Madrid: Pedro L. Sánchez, Mercedes García y Carolina Puerta; Hospital do Meixoeiro, Vigo: Fran Calvo y Carmen Farreirós; Hospital Clínic, Barcelona: Xavier Bosch, Jose L. Bedini y Bernat González; Hospital Josep Trueta, Girona: Pablo Loma, Manel Ramírez, Marina Fontant y Francisco Campelo Parada; Hospital Clínico Universitario, Valladolid: Carolina Hernández, Alberto San Román, Encarna Lago e Inmaculada Vidriales; Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia: Francisco Marín, Ana Romero y Pedro Martínez; Hospital General de Asturias: Pablo Avanzas y Francisco Álvarez; Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona: Silvia Serrano y Amparo Galán.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sanchis J, Bodí V, Núñez J, Bertomeu-González V, Gómez C, Bosch MJ, et al. New risk score for patients with acute chest pain, non-ST-segment deviation and normal troponin concentrations. A comparison with the TIMI risk score. J Am Coll Cardiol. 2005;46:443–9.
2. Sanchis J, Bodí V, Núñez J, Núñez E, Bosch X, Pellicer M, et al. Identification of very low risk chest pain using clinical data in the emergency department. Int J Cardiol. 2011;150:260–3.
3. Sanchis J, Bodí V, Llácer A, Núñez J, Consuegra L, Bosch MJ, et al. Risk stratification of patients with acute chest pain and normal troponin concentrations. Heart. 2005;91:1013–8.
4. Sanchis J, Bodí V, Núñez J, Bertomeu-González V, Gómez C, Consuegra L, et al. Usefulness of early exercise testing and clinical risk score for prognostic evaluation in chest pain units without preexisting evidence of myocardial ischemia. Am J Cardiol. 2006;97:633–5.
5. Jeetley P, Burden L, Stoykova B, Senior R. Clinical and economic impact of stress echocardiography compared with exercise electrocardiography in patients with suspected acute coronary syndrome but negative troponin: a prospective randomized controlled study. Eur Heart J. 2007;28:204–11.
6. Litt H, Gatsonis C, Snyder B, Singh H, Miller CD, Entrikin DW, et al. CT angiography for safe sischarge of patients with possible acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2012;366:1393–403.
7. De Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe C, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. N Eng J Med. 2001;345:1014–21.
8. Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, Lindahl B. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. J Am Coll Cardiol. 2002;40:437–45.
9. Morrow DA, De Lemos JA, Sabatine MS, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk aseessment in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction. B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18. J Am Coll Cardiol. 2003;41:1262–72.
10. Heeschen Ch, Hamm ChW, Mitrovic V, Lantelme NH, White HD. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels for dynamic risk stratification of patients with acute coronary syndromes. Circulation. 2004;110:3206–12.
11. Galvani M, Ottani F, Oltrona L, Ardissino D, Gensini GF, Maggioni AP, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide on admission has prognostic value across the whole spectrum of acute coronary syndromes. Circulation. 2004;110:128–34.
12. Sanchis J, Bosch X, Bodí V, Bellera N, Núñez J, Benito B, et al. Combination of clinical risk profile, early exercise testing and circulating biomarkers for evaluation of patients with acute chest pain, without ST-segment deviation or elevated cardiac troponin. Heart. 2008;94:311–5.
13. Sanchis J, Bosch X, Bodí V, Núñez J, Doltra A, Heras M, et al. Randomized comparison between clinical evaluation plus NT-proBNP versus exercise testing for decision making in acute chest pain of uncertain origin. Am Heart J. 2010;159:176–82.
14. Scirica BM, Morrow DA, Bode C, Ruzyllo W, Ruda M, Oude Ophuis AJ, et al. Patients with acute coronary syndromes and elevated levels of natriuretic peptides: the results of the AVANTGARDE TIMI 43 Trial. Eur Heart J. 2010;31:1993–2005.
15. Scirica BM, Sabatine MS, Jarolim P, Murphy SA, De Lemos JL, Braunwald E, et al. Assessment of multiple cardiac biomarkers in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: observations from the MERLIN-TIMI 36 Trial. Eur Heart J. 2011;32:697–705.
16. 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.
17. Sanchis J, Bardají A, Bosch X, Loma-Osorio P, Marín F, Sánchez PL, et al. Usefulness of high-sensitivity troponin T for the evaluation of patients with acute chest pain and no or minimal myocardial damage. Am Heart J. 2012;164:194–200.
18. D'Souza SP, Baxter GF. B-type natriuretic peptide: a good omen in myocardial ischaemia? Heart. 2003;97:707–9.
19. Nadir MA, Rekhraj S, Wei L, Lim TK, Davidson J, MacDonald TM, et al. Improving the primary prevention of cardiovascular events by using biomarkers to identify individuals with silent heart disease. J Am Coll Cardiol. 2012;60:960–8.
20. Blankenberg ST, Zeller T, Saarela O, Havulinna AS, Kee F, Tunstall-Pedoe H, et al. Contribution of 30 biomarkers to 10-year cardiovascular risk estimation in 2 population cohorts. The MONICA, risk, genetics, archiving, and monograph (MORGAM) biomarker project. Circulation. 2010;121:2388–97.
21. Jaffe AS, Ordonez-Llanos J. Troponinas ultrasensibles en el dolor torácico y los síndromes coronarios agudos. ¿Un paso hacia delante? Rev Esp Cardiol. 2010;63:763–9.
22. Apple FS, Collison PO. Analytical characteristics of hig-sensitivity cardiac troponin assays. Clin Chem. 2012;58:54–61.
23. Sanchis J, Bodí V, Núñez J, Bosch X, Heras M, Bonanad C, et al. Usefulness of pain presentation characteristics for predicting outcome in patients presenting to the hospital with chest pain of uncertain origin. Emerg Med J. 2011;28:847–50.
24. Sanchis J, Bodí V, Núñez J, Mainar L, Núñez E, Merlos P, et al. Efficacy of coronary revascularization in patients with acute chest pain managed in chest pain unit. Mayo Clin Proc. 2009;84:323–9.
25. Riezebos RK, Ronner E, De Boer RA, Slaats EH, Tijssen JGP, Laarman GJ. Dynamics in N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentration in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. Am Heart J. 2005;150:1255–9.
26. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti ST, Steuer ST, Stelzig CL, Hartwiger S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. N Eng J Med. 2009;361:858–67.
27. Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas ST, Roth A, Czyz E, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2009;361:858–68. 77.
28. Bonaca M, Scirica B, Sabatine M, Dalby A, Spinar J, Murphy S, 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.
29. Fabregat-Andrés O, Valle-Muñoz A, Corbí-Pascual M, Ferrando-Beltrán M, Lucas-Inarejos E, Ridocci-Soriano F. Implicación diagnóstica de la variación porcentual de troponina I en el rango de normalidad en pacientes con sospecha de angina inestable. Rev Esp Cardiol. 2012;65:674–6.