

## Editorial

## La troponina cardiaca de alta sensibilidad en la evaluación del paciente con sospecha de SCA: ¿verdadera o falsa amiga?



## High-sensitivity Cardiac Troponin for the Evaluation of Patients With Suspected ACS: A True or a False Friend?

Juan Sanchis<sup>a,b,c,\*</sup>, Aitor Alquézar-Arbé<sup>d</sup>, Jordi Ordóñez-Llanos<sup>e</sup> y Alfredo Bardají<sup>f</sup><sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Clínic Universitari de València, INCLIVA, Valencia, España<sup>b</sup>Departamento de Medicina, Universitat de València, Valencia, España<sup>c</sup>CIBER CV (16/11/00420), Madrid, España<sup>d</sup>Servicio de Urgencias, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España<sup>e</sup>Servicio de Bioquímica, IIB-Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España<sup>f</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII, IISPV, Universitat Rovira i Virgili, Tarragona, España

Historia del artículo:

On-line el 15 de febrero de 2019

Los métodos de alta sensibilidad para medir la troponina cardiaca (TnC-as) se introdujeron en nuestro país en el año 2010. Estos métodos pueden detectar mínimas concentraciones de TnC con fiabilidad analítica e identificar cualquier cantidad de daño miocárdico. Sin embargo, la capacidad para detectar daños miocárdicos no identificables con los métodos preexistentes (TnC contemporánea o convencional) contribuye a disminuir la especificidad diagnóstica del infarto agudo de miocardio (IAM), ya que el daño miocárdico detectado, especialmente cuando es de poca extensión, puede ser de cualquier causa, no solo isquémica. Como se tiende a priorizar el diagnóstico de IAM sobre otros posibles diagnósticos, el uso de TnC-as provoca incertidumbre en los servicios de urgencias y sobrecarga en los de cardiología. De ahí que se la pueda considerar una falsa amiga.

Recientemente se ha publicado un documento de consenso, auspiciado por la Sociedad Española de Cardiología, la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias y la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio, con recomendaciones sobre la utilización e interpretación de la TnC en los servicios de urgencias<sup>1</sup>. El objetivo del presente editorial es discutir las aportaciones y limitaciones de la TnC-as para la evaluación del paciente con sospecha de síndrome coronario agudo (SCA).

**TROPONINA DE ALTA SENSIBILIDAD FRENTE A TROPONINA CONTEMPORÁNEA**

Actualmente, para medir la TnC coexisten los métodos contemporáneos, que incluyen todos los métodos tipo «point of care», y los de «alta sensibilidad». Estos presentan 2 características de las que los métodos contemporáneos carecen, total o parcialmente: imprecisión analítica < 10% para medir las concentraciones correspondientes al percentil 99 (p99) de una población

de referencia (figura 1) y detección de concentraciones de TnC superiores al «límite de detección» pero inferiores al p99 en más del 50% de los sujetos sanos. El p99 es el valor de troponina a partir del cual se considera que existe un daño miocárdico significativo. Algunos métodos contemporáneos pueden medir el p99 con la precisión deseable, lo que permite utilizar este valor en la toma de decisiones, pero no detectan TnC en más del 50% de los sujetos sanos.

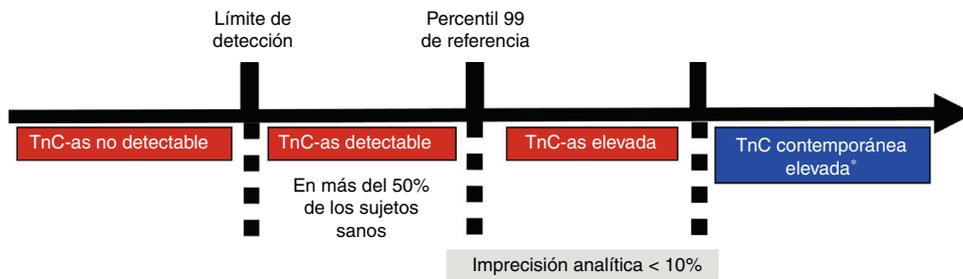
Los resultados del estudio multicéntrico español PITAGORAS ilustran la aportación de la TnC-as frente al método contemporáneo<sup>2</sup>. Se incluyó a pacientes atendidos en el servicio de urgencias por dolor torácico, pero que no presentaron TnC contemporánea elevada. En las mismas muestras de sangre se determinó de manera centralizada la TnC-as, y se clasificó a los pacientes en 3 grupos según las concentraciones de TnC-as: a) indetectable, TnC-as < límite de detección (el 35% de los casos); b) detectable, TnC-as ≥ límite de detección pero < p99 (51%), y c) elevada, TnC-as ≥ p99 (14%). Tras ajustar por variables clínicas, los pacientes con TnC-as detectable o elevada sufrieron más complicaciones cardiovasculares durante el seguimiento que aquellos con TnC-as indetectable. En consecuencia, determinar la TnC-as permite diagnosticar IAM con concentraciones de TnC inferiores a las requeridas con TnC contemporánea, así como detectar concentraciones de TnC-as < p99 con potencial valor pronóstico.

**EXCLUSIÓN DEL SÍNDROME CORONARIO AGUDO (RULE-OUT): LA TROPONINA DE ALTA SENSIBILIDAD COMO UNA VERDADERA AMIGA**

Una proporción muy importante de los pacientes que acuden al servicio de urgencias por dolor torácico no tienen un SCA. El objetivo en un servicio de urgencias es procurar una óptima selección de pacientes candidatos a un alta rápida con el mínimo riesgo de complicaciones cardiovasculares. En el diagnóstico del SCA se considera aceptable un porcentaje errores diagnósticos ≤ 1%, lo que implica un valor predictivo negativo (VPN) del 99% con

\* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Clínic Universitario, Avda. Blasco Ibáñez 17, 46010 Valencia, España.

Correo electrónico: sanchis\_juafor@gva.es (J. Sanchis).



**Figura 1.** Esquema de concentraciones crecientes de troponina cardiaca en sangre para representar las aportaciones de la troponina cardiaca de alta sensibilidad sobre la convencional. TnC: troponina cardiaca, TnC-as: troponina cardiaca de alta sensibilidad. \*Algunos métodos contemporáneos para medir la TnC permiten utilizar el percentil 99 para detección de daño miocárdico por medirlo con imprecisión < 10%. Para los demás métodos, se recomienda usar como límite de decisión la concentración medible con el 10% de imprecisión.

una sensibilidad (S) del 99%<sup>3</sup>. Esto supone un reto porque, entre los pacientes con TnC-as normal (< p99), hasta el 3,4% puede sufrir eventos adversos cardiovasculares a los 30 días, lo que probablemente indique que la causa del dolor torácico que motivó la consulta al servicio de urgencias fue un SCA<sup>4</sup>.

Los algoritmos de rápida exclusión (*rule-out*) del IAM posiblemente sean la principal aportación clínica de la TnC-as. Estos algoritmos se han derivado para la exclusión del diagnóstico de IAM adjudicado por consenso de expertos, sin considerar el diagnóstico de angina inestable. Asumen que se puede excluir un IAM a partir del resultado inicial de TnC-as o tras una corta seriación de esta. Ahora bien, como también se han validado para la aparición de complicaciones cardiovasculares durante el seguimiento a corto plazo, que pueden ocurrir tanto en pacientes con IAM como con angina inestable, desde el punto de vista práctico vamos a considerarlos algoritmos con capacidad de exclusión del SCA. Así, combinando la historia clínica, el electrocardiograma y los algoritmos de TnC-as, se podría excluir el SCA en muchos casos sin necesidad de pruebas no invasivas de isquemia o tomografías computarizadas coronarias. Las pruebas no invasivas aportan seguridad al diagnóstico, pero no rapidez. En general, no están disponibles de manera ininterrumpida y algunos pacientes sin enfermedad cardiaca deben esperar o ingresar en el hospital hasta la exploración. Además, no está demostrado que el uso sistemático de las pruebas no invasivas mejore el pronóstico, y puede inducir un aumento innecesario de procedimientos invasivos y revascularizaciones<sup>5</sup>.

Los algoritmos propuestos son los siguientes (tabla 1):

1. Algoritmo con una determinación de TnC-as al ingreso (0 h). Varios estudios y metanálisis indican que unas concentraciones de TnC-as indetectables y un ECG a la llegada al servicio de

urgencias que no indique isquemia descartan un SCA<sup>3,6</sup>. Esta propuesta es muy atractiva porque supone el alta tras una única determinación de TnC-as. El VPN y la S son muy altos, y alcanzan el criterio de seguridad del 99%, aunque no en todos los estudios. En la aplicación de este algoritmo, debe considerarse que las variaciones analíticas que afecten a la medida del límite de detección (generación o lotes del reactivo, instrumento de medición) pueden afectar tanto al VPN como a la S.

- Algoritmos con TnC-as medida al ingreso y 1 o 2 h después. Estos algoritmos utilizan la concentración de TnC-as a la llegada al servicio de urgencias y su cinética —o «delta» ( $\Delta$ TnC-as)— 1 o 2 h después<sup>7</sup>. Según la concentración inicial de TnC-as y su  $\Delta$ TnC-as, expresada en valores absolutos, se definen los criterios de exclusión del SCA. El rendimiento de estos algoritmos es excelente en cuanto al número de pacientes identificados para exclusión y su VPN, aunque la S no alcanza el 99% en todos los estudios, en particular con el algoritmo 0 a 1 h (tabla 1). Desde un punto de vista práctico, puede haber dificultades logísticas para obtener 2 muestras y 2 resultados de TnC-as en 1 h.
- Algoritmo con TnC-as medida al ingreso y 3 h después. Una TnC-as < p99 tanto al ingreso como 3 h después apunta a la exclusión del SCA<sup>7</sup>. El VPN es muy alto, pero la S está lejos del 99%. Posiblemente, el algoritmo es más útil para excluir el IAM que la angina inestable. En cambio, los algoritmos de 0, 0-1 y 0-2 h podrían identificar todo el espectro del SCA al considerar las concentraciones de TnC-as entre el límite de detección y el p99.

En resumen, los algoritmos de exclusión son una excelente ayuda para identificar con seguridad a los pacientes candidatos a un alta rápida. Sin embargo, presentan las siguientes limitaciones: a) deben aplicarse con cautela, especialmente el algoritmo con una sola determinación de TnC-as al ingreso (0 h), a los «presentadores

**Tabla 1**

Algoritmos de determinación seriada de troponina cardiaca de alta sensibilidad para la exclusión del diagnóstico de infarto agudo de miocardio

	0 = TnC-as indetectable	0-1 h	0-2 h	0-3 h
TnC-as T (p99 = 14 ng/l)	< 5 ng/l	< 12 ng/l a 0 h	< 14 ng/l a 0 y 2 h	< 14 ng/l a 0 y 3 h
$\Delta$ TnC-as T		< 3 ng/l	< 4 ng/l	
Pacientes identificados, %	20,7-61,0	59,5-64,1	60	61,0-77,2
Sensibilidad, %	87,5-98,7	96,7-100	99,5	93,8-100
VPN, %	96,5-100	99,1-100	99,9	98,1-100
TnC-as I (p99 = 9-34 ng/l)*	< 0,5-5 ng/l	< 5 ng/l a 0 h	< 6 ng/l a 0 y 2 h	< 26 ng/l a 0 y 3 h
$\Delta$ TnC-as I		< 2 ng/l	< 2 ng/l	
Pacientes identificados, %	11,4-61,0	44-57	56,0	76,3-88,5
Sensibilidad, %	98,8-99,2	97,6-100	99,2	85,7-100
VPN, %	98,8-99,6	99,2-100	99,8	98,0-100

p99: percentil 99; TnC-as: troponina cardiaca de alta sensibilidad; VPN: valor predictivo negativo.

Los porcentajes de pacientes identificados para exclusión, VPN y sensibilidad representan el intervalo hallado en los diferentes estudios.

\* Según el método para medir la TnC-as I y/o el estudio.

precoces» (en las primeras 3 h desde el comienzo del dolor), ya que la TnC-as puede requerir al menos 3 h para aumentar las concentraciones en sangre; b) requieren que la imprecisión analítica de la medida de TnC-as sea lo menor posible, especialmente en las concentraciones muy bajas, y un riguroso cumplimiento de los tiempos de extracción en los servicios de urgencias; c) la edad, el sexo y la función renal, factores que modifican la concentración de TnC-as, pueden afectar al VPN y la S; d) la S diagnóstica para excluir/identificar el SCA no alcanza el 99% con todos los algoritmos, y e) los algoritmos se han derivado y validado en estudios observacionales sin intervención. Se requieren estudios de intervención con decisiones a partir de los algoritmos para su completa validación clínica.

Se han utilizado escalas de riesgo como GRACE, TIMI o HEART, que incluyen datos clínicos para considerar el alta de los pacientes con dolor torácico y baja probabilidad de SCA. Ninguna de estas escalas posee el VPN o la S de los algoritmos de TnC-as<sup>4</sup>; no obstante, pueden ser un excelente complemento a estos. Así, el uso integrado de un algoritmo de TnC-as y una valoración clínica debería ser suficiente decidir el alta rápida de un paciente con bajo riesgo y reservar las pruebas no invasivas para casos muy concretos. Esta estrategia, además de agilizar el alta, evitaría procedimientos invasivos y revascularizaciones innecesarias inducidas por las pruebas no invasivas.

Todo lo anterior permite considerar a la TnC-as como una «amiga verdadera» para la exclusión del SCA.

### CONFIRMACIÓN DEL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO (RULE-IN): LA TROPONINA DE ALTA SENSIBILIDAD COMO UNA FALSA AMIGA

La cuarta definición de IAM define de manera genérica el daño miocárdico como una elevación de TnC por encima del p99<sup>8</sup>. Se considera que un daño miocárdico es agudo si se produce una  $\Delta$ TnC-as significativa en determinaciones seriadas de TnC. Está en discusión la magnitud del valor  $\Delta$ TnC-as que demuestra daño miocárdico agudo; algunos estudios indican que un valor absoluto permite descartar/identificar el daño agudo mejor que un valor porcentual. Sin embargo, la cuarta definición del IAM señala que una  $\Delta$ TnC-as indica daño miocárdico agudo si es > 50% de un valor inicial de TnC-as < p99 o > 20% de un valor inicial de TnC-as > p99<sup>8</sup>.

Los escenarios clínicos con evidencia de daño miocárdico pueden ser agudos (con  $\Delta$ TnC-as) o crónicos (sin  $\Delta$ TnC-as). Esta clasificación no es del todo perfecta porque la ausencia de  $\Delta$ TnC-as no descarta completamente un daño miocárdico agudo<sup>9</sup>. Además, cuando las concentraciones de TnC-as se hallan en valores máximos, las  $\Delta$ TnC-as pueden no ser significativas. Las causas más frecuentes de daño miocárdico agudo son el IAM de tipo 1, el IAM de tipo 2 y el daño miocárdico agudo de origen no isquémico. Las causas más frecuentes de daño miocárdico crónico son la cardiopatía isquémica crónica, las cardiopatías estructurales no isquémicas y las causas extracardiacas (p. ej., la insuficiencia renal). En ocasiones, puede observarse una elevación de TnC-as > p99 en varones, ancianos o pacientes con insuficiencia renal sin que haya enfermedad cardíaca aguda<sup>1</sup>.

El diagnóstico del IAM causado por aterotrombosis coronaria (IAM de tipo 1) requiere, además del patrón de TnC-as característico, un contexto clínico de isquemia aguda definida por síntomas, ECG, pruebas de imagen o angiografía coronaria<sup>8</sup>. Como se ha comentado, por precaución se tiende a sobrediagnosticar el IAM de tipo 1, circunstancia que motiva consultas a los servicios de cardiología, instauración de tratamientos antitrombóticos potentes y cateterismos cardíacos. Todo ello puede ser innecesario en algunos casos<sup>5</sup>.

Distinguir entre IAM de tipo 1, de tipo 2 y daño miocárdico agudo no isquémico puede ser complejo. El contexto clínico es fundamental para el diagnóstico diferencial. En el IAM de tipo 2, la isquemia miocárdica no se debe a la rotura de placas de ateroma en las arterias coronarias, sino a un desequilibrio entre aporte y demanda de oxígeno en el miocardio. Puede presentarse en numerosas afecciones, generalmente muy evidentes, cardíacas (p. ej., insuficiencia cardíaca aguda o taquiarritmias) o extracardiacas (como anemia grave o insuficiencia respiratoria). El daño miocárdico agudo no isquémico también puede producirse por causas cardíacas (miocarditis, síndrome de *tako-tsubo*) o extracardiacas (sepsis, insuficiencia renal). Debido a la dificultad para clasificar adecuadamente los diagnósticos, hay una amplia variación entre los estudios en la proporción de pacientes con IAM de tipo 1, de tipo 2 o daño miocárdico no isquémico atendidos en los servicios de urgencias. La distinción entre los 3 diagnósticos es esencial porque el IAM de tipo 2 y el daño miocárdico agudo no isquémico requieren el tratamiento de la enfermedad causante del daño miocárdico, que es diferente al tratamiento del IAM tipo 1. Finalmente, conviene señalar que cualquier elevación de TnC se asocia con mal pronóstico, particularmente en el IAM de tipo 2 y el daño miocárdico no isquémico, lo cual destaca la utilidad de la TnC-as también en estos escenarios diferentes del IAM de tipo 1<sup>10,11</sup>.

La TnC-as sería una «falsa amiga» porque identifica a más pacientes como casos potenciales de IAM de tipo 1. Estos pacientes requieren una evaluación clínica cuidadosa antes de establecer el diagnóstico. Las claves para descartar un IAM de tipo 1 son: a) ausencia de datos clínicos, electrocardiográficos o, eventualmente, ecocardiográficos que lo indiquen, y b) la identificación de una posible causa de IAM de tipo 2 o daño miocárdico. Desafortunadamente, la propia TnC-as aporta poca información para este diagnóstico final. Las concentraciones absolutas de TnC tienden a ser superiores en el IAM de tipo 1 que en el de tipo 2, pero la magnitud de la  $\Delta$ TnC-as no permite distinguir uno y otro tipo de IAM<sup>12,13</sup>. Los algoritmos de TnC-as 0-1, 0-2 y 0-3 h describen, junto con los criterios de exclusión del IAM, criterios de confirmación del IAM en función del valor de TnC-as inicial y tras 1, 2 o 3 h (tabla 1)<sup>7</sup>. Aunque su valor predictivo positivo no es óptimo (alrededor del 75%) para el diagnóstico de IAM de tipo 1, los algoritmos resultan útiles para la estratificación del riesgo de complicaciones cardiovasculares y no cardiovasculares, porque la mayoría de los pacientes con criterios de confirmación de IAM que no son del tipo 1 también son de alto riesgo por IAM de tipo 2 o daño miocárdico no isquémico. Aun así, dejan el problema del diagnóstico final y el plan terapéutico al criterio del cardiólogo. Además, en todos los algoritmos existe una zona gris que incluye a los pacientes con concentraciones de TnC-as entre las de exclusión y las de confirmación del IAM. En estos casos se recomienda una observación más prolongada o pruebas no invasivas para el diagnóstico final. En esta zona gris estarían, entre otros, los pacientes con angina inestable o IAM de tipo 1 con pequeña elevación de la TnC-as.

### LA TROPONINA DE ALTA SENSIBILIDAD EN ENFERMEDADES CRÓNICAS

La TnC-as puede estar elevada crónicamente por enfermedades cardíacas y extracardiacas crónicas, así como en sujetos asintomáticos con alto riesgo cardiovascular<sup>8,14,15</sup>. Estos aumentos responden a una amplia variedad de mecanismos, como isquemia crónica, daño miocardio por catecolaminas o endotoxinas, apoptosis, estrés de la pared ventricular o condiciones en que aumenta la demanda miocárdica de oxígeno. En todas estas situaciones, la elevación de TnC-as es un marcador de riesgo de complicaciones cardiovasculares y no cardiovasculares. Las

elevaciones crónicas de TnC-as, que generalmente suelen ser de poca magnitud, generan confusión cuando estos pacientes acuden a los servicios de urgencias por alguna razón y se detecta TnC-as elevada sin  $\Delta$ TnC-as. La ausencia de  $\Delta$ TnC-as no descarta un daño miocárdico agudo, aunque lo hace más improbable<sup>9</sup>. El contexto clínico debe ser la clave para la correcta interpretación del proceso.

## CONCLUSIONES

La determinación de TnC-as ha mejorado la evaluación del dolor torácico y es, junto con la valoración clínica, el mejor instrumento para excluir un SCA. Es cierto que puede generar dudas diagnósticas cuando se observan concentraciones aumentadas que habrían pasado inadvertidas con la TnC contemporánea, y estas situaciones pueden obligar al cardiólogo a intervenir para excluir o diagnosticar el IAM de tipo 1. En este escenario, los cardiólogos y otros especialistas implicados deberían tener confianza en sus valoraciones clínicas, más allá del simple dato de la TnC-as, para la correcta orientación diagnóstica y terapéutica de los pacientes.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores quieren expresar su agradecimiento a Eva Guillén y Oscar Miró por su excelente labor al revisar el artículo.

## CONFLICTO DE INTERESES

La institución de J. Sanchis (INCLIVA) ha recibido donaciones de Biotronik, ProMedica y Bayer para apoyo a la investigación. A. Alquézar-Arbé ha recibido honorarios personales de Roche-Diagnostics. J. Ordóñez-Llanos ha recibido honorarios personales de BioMerieux, Roche Diagnostics, Thermo-Fischer y Singulex Inc. A. Bardají no tiene conflicto de intereses que declarar.

## BIBLIOGRAFÍA

- Alquézar-Arbé A, Sanchis J, Guillén E, Bardají A, Miró O, Ordóñez-Llanos J. Utilización e interpretación de la troponina cardiaca para el diagnóstico del infarto agudo miocárdico en los servicios de urgencias. *Emergencias*. 2018;30:336–349.
- Sanchis J, Bardají A, Bosch X, 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.
- Pickering JW, Than MP, Cullen L, et al. Rapid rule-out of acute myocardial infarction with a single high-sensitivity cardiac troponin T measurement below the limit of detection: A collaborative meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2017;166:715–724.
- Sanchis J, García-Blas S, Carratalá A, et al. Clinical evaluation versus undetectable high-sensitivity troponin for assessment of patients with acute chest pain. *Am J Cardiol*. 2016;118:1631–1635.
- Sanchis J, García-Blas S, Mainar L, et al. High-sensitivity versus conventional troponin for management and prognosis assessment of patients with acute chest pain. *Heart*. 2014;100:1591–1596.
- Shah AS, Anand A, Sandoval Y, et al. High-sensitivity cardiac troponin I at presentation in patients with suspected acute coronary syndrome: a cohort study. *Lancet*. 2015;386:2481–2488.
- Roffi M, Patrono C, Collet J, Ph. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2016;37:267–315.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Harvey D White ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2018. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462>.
- Bjurman C, Larsson M, Johanson P, et al. Small changes in troponin T levels are common in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction and are linked to higher mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1231–1238.
- Cediel G, Gonzalez-Del-Hoyo, Carrasquer A, Sanchez R, Boqué C, Bardají A. Outcomes with type 2 myocardial infarction compared with non-ischaemic myocardial injury. *Heart*. 2017;103:616–622.
- Bardají A, Cediel G, Carrasquer A, de Castro R, Sánchez R, Boqué C. Troponina elevada en pacientes sin síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:469–476.
- Sandoval Y, Thorsen SE, Smith SW, et al. Cardiac troponin changes to distinguish type 1 and type 2 myocardial infarction and 180-day mortality risk. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2014;3:317–325.
- Neumann JT, Sörensen NA, Rübsamen N, et al. Discrimination of patients with type 2 myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2017;38:3514–3520.
- Park KC, Gaze DC, Collinson PO, Marber MS. Cardiac troponins: from myocardial infarction to chronic disease. *Cardiovasc Res*. 2017;113:1708–1718.
- Alvarez I, Hernández L, García H, et al. Troponina T ultrasensible en pacientes asintomáticos de muy alto riesgo cardiovascular. Registro TUSARC. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:261–266.