

Editorial

¿Quo vadis, troponina?

Quo Vadis, Troponin?

Aitor Alquézar-Arbé^a y Jordi Ordóñez-Llanos^{b,c,*}^aServicio de Urgencias, Instituto de Investigación Biomédica (IIB Sant Pau), Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España^bServicio de Bioquímica, Instituto de Investigación Biomédica (IIB Sant Pau), Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España^cDepartamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

Historia del artículo:

On-line el 26 de marzo de 2015

La troponina cardiaca (Tnc) es el biomarcador recomendado para el diagnóstico del infarto agudo de miocardio (IAM). En presencia de signos y síntomas que indiquen isquemia miocárdica, un aumento de Tnc que supere el valor del percentil 99 (p99) de referencia, junto con un aumento o un descenso significativos de sus concentraciones en muestras seriadas, certifica la existencia de IAM¹. Si bien la Tnc ha mostrado una excelente sensibilidad diagnóstica en el IAM, su especificidad diagnóstica es menor, ya que sus elevaciones indican la existencia de lesión miocárdica, pero no el mecanismo que la produce¹.

Existen situaciones clínicas, aparte del IAM, en las que la concentración de Tnc está aumentada, ya sea de forma crónica o aguda; este hecho puede dificultar el diagnóstico de IAM. En ausencia de IAM se observan aumentos de la concentración de Tnc con mayor frecuencia si esta se mide con los denominados métodos de «alta sensibilidad» que con los métodos, aún en uso, denominados «contemporáneos»². La concentración de Tnc puede hallarse crónicamente aumentada en sujetos de edad avanzada, con diabetes u otros factores de riesgo cardiovascular o con cuadros crónicos de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, hipertensión pulmonar y enfermedad renal. La concentración de Tnc puede superar el p99 de manera aguda e incluso mostrar cambios dinámicos en la embolia pulmonar, la insuficiencia cardiaca aguda, la fibrilación auricular, el postoperatorio de cirugía no cardiaca, la sepsis o el accidente cerebrovascular. En todas estas situaciones, el aumento de Tnc se relaciona con mal pronóstico, definido como mayor riesgo de muerte o complicaciones cardiovasculares durante el seguimiento^{3,4}. Finalmente, existen algunas situaciones, como la miopericarditis, en las que aumentos agudos de la concentración de Tnc no se relacionan con peor pronóstico^{3,4}.

Bardají et al⁵ han analizado el valor pronóstico de las medidas de Tnc en pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo (SCA) evaluados en el servicio de urgencias de un hospital universitario. En el estudio, los autores analizaron retrospectivamente a 1.032 pacientes atendidos en un servicio de urgencias

hospitalario (SUH) a los que se hubiera practicado al menos una determinación de Tnc. El diagnóstico final de los pacientes se obtuvo por consenso de al menos dos cardiólogos con base en datos clínicos y pruebas complementarias, incluida la concentración de troponina cardiaca I (Tnc I) medida con un método contemporáneo. Se diagnosticó SCA a 139 pacientes (13,5%; 122 de IAM, 17 de angina inestable) y en los 893 restantes se descartó el SCA; de estos, 212 (20,5%) presentaron valores de Tnc > p99 (se los clasificó como Tnc «positiva») y 681 (66%), valores inferiores (se los clasificó como Tnc «negativa»). Estos datos evidencian que 1 de cada 5 pacientes atendidos en un SUH tienen valores de Tnc > p99 aunque no sufran un IAM.

Algunos de los anteriores datos del trabajo merecen un comentario. La asignación del diagnóstico por consenso es una metodología usual en estudios de esta naturaleza. Un estudio reciente ha demostrado que, pese a haber una concordancia aceptable ($\kappa = 0,79$; intervalo de confianza del 95%, 0,73-0,85) entre dos grupos de evaluadores (uno local, otro central) en la asignación del diagnóstico de IAM, un 34% de los pacientes fueron reasignados en la evaluación central a una categoría diagnóstica diferente de la asignada en la evaluación local⁶. La falta de acuerdo absoluto en la asignación diagnóstica es intrínseca a la metodología utilizada y, en consecuencia, debe conocerse el grado de consenso existente entre los evaluadores para una correcta interpretación de los resultados.

La Tnc I utilizada para la asignación del diagnóstico se determinó por un método contemporáneo que, aunque no detecta Tnc en tantos individuos sanos como se detectaría con un método de alta sensibilidad, sí puede medir el p99 con una imprecisión analítica < 10%. En 519 (50,2%) pacientes solo se obtuvo un único valor de Tnc I. En el centro en que se realizó el estudio, el protocolo de evaluación del dolor torácico no traumático incluye una determinación de Tnc al ingreso y otra a las 6-8 h; no obstante, cuando los síntomas clínicos son de larga duración (evolución > 6-8 h) y la concentración de Tnc al ingreso es negativa, se excluye el diagnóstico de IAM sin recurrir a más determinaciones. Esta estrategia «rápida», empleada en otros centros, es atribuible al menos en parte a la elevada presión asistencial que sufren diariamente los SUH⁷. Sin embargo, no sigue la recomendación de realizar determinaciones seriadas de Tnc para el diagnóstico de IAM¹; en consecuencia, se podría cuestionar la eficacia del procedimiento. Collinson et al⁸ evaluaron la seguridad de este tipo de estrategia en un estudio prospectivo de 773 pacientes

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2014.10.018>, Rev Esp Cardiol. 2015;68:469-76.

* Autor para correspondencia: Servicio de Bioquímica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Sant Quintí 89, Bloque B-2, 08041 Barcelona, España.

Correo electrónico: jordonez@santpau.es (J. Ordóñez-Llanos).Full English text available from: www.revespcardiol.org/en<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2014.12.021>

0300-8932/© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

atendidos en un SUH. Utilizando un método contemporáneo para medir Tnc, como el del estudio de Bardají et al, se evaluó el valor diagnóstico y pronóstico de la Tnc medida en una muestra obtenida a las 6 h del inicio de los síntomas. El diagnóstico de IAM se basó en los datos clínicos, el ECG y las concentraciones de creatinina MB o Tnc T. Se diagnosticó IAM en un 6,5% de casos; en el seguimiento a 6 meses, el 3,2% de los pacientes sufrieron una complicación cardiovascular grave. Los pacientes identificados como no-IAM solo tuvieron un 2,1% de complicaciones, frente al 13,6% de los identificados como IAM. Estos datos, obtenidos en una población de bajo riesgo, muestran la seguridad de excluir el diagnóstico de IAM en pacientes con baja probabilidad de sufrirlo y evolución ≥ 6 h mediante una única determinación negativa de Tnc contemporánea. No obstante, en una población atendida en un SUH de nuestro país, se ha demostrado que en los pacientes con dolor torácico y Tnc negativa se detecta hasta un 4,8% de complicaciones cardiovasculares graves a los 6 meses de seguimiento⁹. La aplicación de un *score* clínico compuesto de cuatro factores (características del dolor, diabetes mellitus en curso, antecedentes de cirugía coronaria y depresión del segmento ST) permitió identificar subgrupos con una frecuencia de complicaciones muy diferente: el 2,5, el 2,9, el 10,2 y el 29,2%, en función de que el número de factores observado fuera 0, 1, 2 o ≥ 3 . Estos datos demuestran que la combinación de los datos clínicos con una única determinación negativa de Tnc es razonablemente segura para excluir el diagnóstico de IAM en pacientes con baja probabilidad y evolución ≥ 6 h.

Actualmente, en los centros hospitalarios de nuestro país ya se emplean o se emplearán en un futuro próximo los métodos llamados de alta sensibilidad para medir Tnc (Tnc-as). Estos métodos permiten medir concentraciones muy bajas de Tnc con la calidad analítica recomendada (imprecisión $< 10\%$ en la concentración correspondiente al p99) por las sucesivas definiciones de IAM. La mayor sensibilidad analítica se traduce en la detección de Tnc-as en más sujetos sanos (más del 50% presentan valores detectables) que los detectados con los métodos contemporáneos. En un estudio en 524 individuos sanos, el método utilizado en el estudio de Bardají detectó Tnc en un 6% de casos mientras que la versión de alta sensibilidad del mismo fabricante detectó Tnc-as en el 86%¹⁰. En el caso de patologías cardíacas, diferentes al IAM, y no cardíacas se detectan valores superiores al p99 en algunos pacientes que hasta ahora presentaban valores indetectables con los métodos contemporáneos. En pacientes sospechosos de IAM, una medida única de Tnc-as tiene una mayor sensibilidad y valor predictivo negativo que un valor único de Tnc medida con métodos convencionales, aunque presenta menor especificidad diagnóstica y valor predictivo positivo. No obstante, debe subrayarse que el método utilizado en el trabajo comentado, aunque no detecta Tnc en tantos sujetos sanos como los métodos de alta sensibilidad, sí permite medir el p99 con una imprecisión adecuada y, por lo tanto, es poco probable que entre los pacientes con una única medida negativa de Tnc hubiera un número significativo de pacientes con IAM.

En el estudio comentado se registró el seguimiento a los 12 meses en todos los casos; este es un mérito del trabajo, ya que se trataba de 1.032 pacientes. La mortalidad observada fue diferente entre los diferentes subgrupos del estudio. En el grupo con SCA fue del 15,1%, mientras que en el grupo sin SCA fue del 4,7% de los pacientes con Tnc negativa y del 30,2% de los pacientes con Tnc positiva. Los pacientes sin SCA con Tnc positiva eran de más edad, tenían factores de riesgo cardiovascular y más antecedentes de insuficiencia cardíaca y enfermedad cerebrovascular y en el ingreso tenían más síncope y fibrilación auricular, menor filtrado glomerular y más anemia. En resumen, se trataba de una población con numerosas comorbilidades. La detección de Tnc positiva fue un factor de riesgo de complicaciones tanto en el análisis estadístico univariable como en el multivariable, y las insuficiencias cardíaca, respiratoria o renal fueron determinantes de la concentración de

Tnc. Las diferencias de mortalidad observadas entre los diferentes subgrupos fueron estadísticamente significativas en el análisis de supervivencia a 12 meses (*log-rank test*, $p < 0,001$). Los pacientes con SCA tuvieron una razón de riesgo (HR) de muerte de 3,402 (intervalo de confianza del 95%, 1,832-6,316), similar a la de los pacientes sin SCA pero con Tnc positiva (HR = 3,536; intervalo de confianza del 95%, 2,067-6,048) en relación con el grupo sin SCA y Tnc negativa. Estos datos subrayan el valor de la Tnc como un biomarcador pronóstico más allá del IAM y corroboran en una población de nuestro entorno lo demostrado en trabajos de grupos internacionales. Un dato interesante que los autores podrían explorar en un subestudio es la capacidad predictiva de complicaciones de las concentraciones de Tnc que no excedieron el p99 pero fueron detectables por los métodos analíticos. Diversos trabajos han demostrado que un valor detectable de Tnc indica riesgo, y el riesgo se relaciona cuantitativamente con el valor de Tnc observado, aunque el valor de Tnc se obtenga con una imprecisión analítica superior a la recomendada¹¹. Esta circunstancia ha sido un poderoso estímulo para el desarrollo de los métodos de alta sensibilidad que permitieran medir con seguridad analítica concentraciones muy bajas de Tnc.

El valor pronóstico de Tnc hallado por Bardají et al coincide con el observado en un reciente metanálisis en 8.644 pacientes, procedentes de 17 estudios, con tasas de IAM variables entre muy bajas (2,6%) y muy altas (57,1%) y seguimientos de 1-24 meses¹². En el metanálisis, los pacientes con Tnc positiva ($> p99$ de cada método analítico evaluado) tenían mayor riesgo de muerte o IAM no mortal al año de seguimiento que los pacientes con Tnc negativa. El estudio evaluó el valor añadido de medir Tnc-as tanto para el diagnóstico como para el pronóstico del SCA. La Tnc-as fue positiva en pacientes con Tnc negativa medida con métodos contemporáneos. En lo que respecta al diagnóstico de IAM, el área bajo la curva ROC para el diagnóstico de una única determinación basal de Tnc-as fue de 0,884 frente a la de una única determinación de Tnc contemporánea, 0,749 ($p < 0,001$). También la Tnc-as aportó mayor información pronóstica de muerte y nuevo IAM que la Tnc contemporánea; la Tnc-as estuvo elevada en un 32,7% más de los pacientes que murieron y en un 23% más de los que sufrieron IAM en el seguimiento.

En resumen, el estudio de Bardají et al alerta sobre la existencia de una significativa proporción de pacientes atendidos en SUH que, aunque no han sufrido IAM, muestran concentraciones de Tnc $> p99$. Estos pacientes tienen numerosas comorbilidades y su posibilidad de complicaciones es similar a la de los pacientes con SCA. ¿Qué actitud diagnóstico-terapéutica debería seguirse en estos casos? Debería distinguirse entre dos subgrupos. A los pacientes sin comorbilidades u otras causas evidentes que justifiquen los valores elevados de Tnc se deberían estudiar individualmente para establecer la causa del aumento de Tnc y, si es posible, tratarla. Por su parte, los pacientes con múltiples comorbilidades que ya impliquen un mal pronóstico no obtendrán un beneficio significativo de pruebas adicionales o cambios en su tratamiento. No obstante, a la espera de disponer de pruebas científicas de calidad, corresponde al facultativo de urgencias y al cardiólogo decidir de manera consensuada qué actitud adoptar. La existencia de protocolos consensuados entre los SUH y los servicios de cardiología, como el existente en el centro donde se ha desarrollado el estudio, es la mejor actitud para afrontar el reto clínico que estos pacientes presentan.

CONFLICTO DE INTERESES

El Dr. Aitor Alquézar-Arbe declara haber recibido fondos para asistir a actividades formativas de Eli-Lilly. El Dr. Jordi Ordóñez-Llanos declara haber recibido apoyo para actividades de

investigación y formativas y honorarios por ponencias y asesoramiento de la mayoría de las compañías de diagnóstico de fabricación pruebas de troponina cardiaca.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33:2551-67.
2. Jaffe AS, Ordóñez-Llanos J. Troponina cardiaca ultrasensible: de la teoría a la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:687-91.
3. Giannitsis E, Katus HA. Cardiac troponin level elevations not related to acute coronary syndromes. *Nature Rev Cardiol*. 2013;10:623-34.
4. Newby LK, Jesse RL, Babb JD, Christenson RH, De Fer TM, Diamond GA, et al. ACCF 2012 expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponin elevations: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2427-63.
5. Bardaji A, Cediel G, Carrasquer A, de Castro R, Sánchez R, Boque C. Troponina elevada en pacientes sin síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol*. 2015; 68:469-76.
6. Smith SW, Diercks DB, Nagurney JT, Hollander JE, Miller CD, Schrock JW, et al. Central versus local adjudication of myocardial infarction in a cardiac biomarker trial. *Am Heart J*. 2013;165:273-9.
7. Tejedor Fernández M, Montero Pérez FJ, Miñarro del Moral R, Gracia García F, Roig García JJ, García Moyano AM. Diseño e implantación de un plan de seguridad del paciente en un servicio de urgencias de hospital: ¿cómo hacerlo? *Emergencias*. 2013;25:218-27.
8. Collinson PO, Gaze DC, Morris F, Morris B, Price A, Goodacre S. Comparison of biomarker strategies for rapid rule out of myocardial infarction in the emergency department using ACC/ESC diagnostic criteria. *Ann Clin Biochem*. 2006;43:273-80.
9. 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.
10. Apple FS, Ler R, Murakami MM. Determination of 19 cardiac troponin I and T assay 99th percentile values from a common presumably healthy population. *Clin Chem*. 2012;58:1574-81.
11. Kontos MC, Shah R, Fritz LM, Anderson FP, Tatum JL, Ornato JP, et al. Implication of different cardiac troponin I levels for clinical outcomes and prognosis of acute chest pain patients. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:958-65.
12. Lipinski MJ, Baker NC, Escarcega RO, Torguson R, Chen F, Aldous SA, et al. Comparison of conventional and high-sensitivity troponin in patients with chest pain: A collaborative meta-analysis. *Am Heart J*. 2015;169:6-16.