

Valores de corte de troponina T ultrasensible en una población con sospecha de síndrome coronario agudo

Tomás Franco (1,2), Adolfo Ferrero Guadagnoli (3), Alejandro E. Contreras (4), Gabriel Forzinetti (1)

(1) Laboratorio, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina

(2) Centro de Química Aplicada (CEQUIMAP), Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina

(3) Servicio de Hemodinamia, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina

(4) Servicio de Cardiología, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina

RESUMEN

De acuerdo con la tercera definición universal, el diagnóstico de infarto agudo de miocardio se basa en la observación de aumentos/descensos evolutivos de la determinación de troponina T, cambios en el ECG y un contexto clínico apropiado. El valor de corte recomendado de troponina T ultra-sensible es el percentil 99th; pero este difiere según la población que se esté evaluando. Nos propusimos investigar los valores de referencia en diferentes tipos de poblaciones que concurren a la guardia de nuestro hospital. Encontramos diferencias significativas entre los grupos que definimos contrastados con un grupo sano, incluso el grupo sano fue diferente al valor de corte propuesto por el fabricante del reactivo. Concluimos que sería de conveniencia adecuar los valores de referencia de la troponina T-us a la población en estudio para aumentar la especificidad en el diagnóstico de infarto agudo de miocardio.

Palabras clave: Troponina T, Infarto Agudo de Miocardio, Síndrome Coronario Agudo, Percentilo 99, Troponina T Ultra Sensible.

ABSTRACT

In the universal definition of myocardial infarction an acute coronary syndrome is defined by characteristic symptoms of myocardial ischemia in association with electrocardiographic changes and subsequent release of biomarkers of myocardial necrosis. It endorses the 99th percentile of the upper reference level as the appropriate cut point for considering myocardial necrosis. However, some groups of people have different troponin levels. We evaluated troponin levels in different group of people who came to our hospital. And we found that groups made by us have different troponin cut point each other and with the one seted by the reagent producer. Use of more accurate

99th percentile values for the hs-cTnT based on our own population could be expected to decrease false positive MI diagnosis with the hs-cTnT assay.

Key words: Troponin T, Acute Myocardial Infarction, Acute Coronary Syndrome, Percentile 99, High Sensitive Troponin T.

INTRODUCCIÓN

La troponina (Tn) es una proteína globular compuesta por tres subunidades denominadas Tn T, Tn I y Tn C. Dicha proteína participa en el acoplamiento actina-miosina que se produce durante la contracción muscular. Las Tn I y T presentes en el músculo cardíaco (troponinas cardíacas), son liberadas a circulación como consecuencia de alguna injuria a este tipo celular (1), con lo cual, la determinación bioquímica de estas macromoléculas en sangre periférica permite distinguir entre pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM), de aquellos que presentan dolor torácico de origen no cardíaco.

De acuerdo con la tercera definición universal del infarto de miocardio, el diagnóstico se basa en la valoración evolutiva de cambios en los niveles séricos de marcadores bioquímicos. Los cambios evolutivos implican la realización de determinaciones seriadas; en el caso de la troponinas cardíacas (Tnc) se deben realizar al menos dos determinaciones, una basal y la siguiente en un lapso de tiempo comprendido entre 3 y 6 horas. Siendo esta prueba positiva, si alguna de las concentraciones evaluadas arroja un valor superior al percentil 99 (p99th) de la población de referencia (2). Esta observación debe acompañarse con el contexto clínico del paciente, hallazgos electrocardiográficos, pruebas de imagen o necropsia.

El valor de corte de las troponinas cardíacas recomendado para el diagnóstico de un infarto de miocardio es el p99th. Dada la importancia de este hallazgo es fundamental una correcta determinación de dicho percentil, para ello es necesaria una adecuada estandarización de las características de la población de referencia. Lamentablemente, a la actualidad no existen recomendaciones universales sobre la forma de seleccionar a los sujetos de referencia (3). Algunos autores recomiendan la inclusión de individuos equiparables en cuanto a edad y sexo a la población que acude al servicio de emergencias (4). Nos propusimos conocer el valor de corte de la TnT en la población que concurre al servicio de emergencias de nuestro nosocomio por dolor torácico.

Recibido 01/06/2016 - Aceptado 05/07/2016

Correspondencia:

Tomás Franco

Hospital Privado Universitario de Córdoba

Naciones Unidas 346. CP 5016. Córdoba, Argentina

Te: +54 0351 4688220. FAX: +54 0351 4688818

Correo electrónico: tomasfranco84@hotmail.com

OBJETIVO

Conocer los valores de referencia (p 99th) de troponina T de alta sensibilidad (TnT-us) de una población de pacientes que concurren al servicio de emergencias de nuestro hospital sin presencia de evento coronario agudo (pacientes sanos) y compararlos con los de aquellos pacientes que presentan factores de riesgo para este suceso.

MATERIALES Y MÉTODOS

Pacientes: se realizó un análisis retrospectivo de las historias clínicas electrónicas que posee la institución, se seleccionaron pacientes consecutivos que concurren al servicio de emergencias del Hospital Privado Universitario de Córdoba por dolor torácico durante el año 2014 y se les realizó al menos una medición de troponina en sangre.

De un total de 1861 sujetos, se excluyeron todos aquellos pacientes con: i) cardiopatía isquémica aguda o activa (síndromes coronarios agudos con elevación del segmento ST y sin elevación del segmento ST y angina inestable); ii) tromboembolismo pulmonar agudo; iii) infarto pulmonar; iv) traumas torácicos; v) trasplantes cardíacos, renales o hepáticos, y vi) diálisis. Se obtuvo un total de 962 individuos, los cuales fueron separados en los siguientes grupos de estudio:

- Pacientes sanos: individuos con edad menor de 60 años sin factores de riesgo para eventos coronarios.
- Pacientes tabaquistas: aquellos con hábito tabáquico actual o pasado. No se distinguió por cantidad.
- Pacientes hipertensos: aquellos con historia previa de hipertensión o medicados para dicha patología. Pacientes con presión mayor a 140 mmHg.
- Pacientes dislipémicos: aquellos con antecedente previo de hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia o ambas. Resultados de laboratorio de triglicéridos mayor a 150 mg/dL y colesterol mayor a 200 mg/dL.
- Pacientes diabéticos: todos aquellos con antecedente previo de diabetes o medicados con insulina o algún hipolipemiente.
- Pacientes con insuficiencia renal crónica: todos aquellos pacientes con antecedente previo y/o clearance de creatinina calculado con la fórmula MDRD menor a 60 ml/min/m² en muestras previas.
- Pacientes con cardiopatía isquémica previa: aquellos con diagnóstico previo de IAM, con angioplastia coronaria previa o sometidos cirugía de bypass coronario.
- Pacientes mayores de 70 años.

MANEJO DEL DOLOR PRECORDIAL

Para descartar cuadros de síndromes coronarios agudos de los pacientes evaluados se utilizó el siguiente protocolo:

- Si los pacientes al momento de la consulta referían un dolor precordial que **sucedió 6 o más horas** antes de la consulta, se le realizaba un ECG en los diez minutos posteriores a su llegada al Servicio de Emergencias, luego una anamnesis y examen físico exhaustivo y se le realizaba una medición de TnT-us en sangre periférica. Si el resultado de esta medición era normal (al

igual que el ECG y el examen físico), se descartaba síndrome coronario agudo (SCA) y se indicaba alta con el pedido de una prueba de esfuerzo.

- Si los pacientes al momento de la consulta referían un dolor precordial que **sucedió dentro de las 6 horas** previas, se le realizaba un ECG en los diez minutos posteriores a su llegada al Servicio de Emergencias, luego una anamnesis y examen físico exhaustivo, y medición de TnT-us en sangre periférica repitiendo a las 3 hs. Si el resultado de las mediciones era normal (al igual que el ECG, el examen físico), se descartaba SCA y se daba alta con el pedido de una prueba de esfuerzo.
- Si por el contrario, además del dolor precordial, el paciente presentaba cambios en ECG sugestivos de isquemia o mediciones elevadas de TnT-us se confirmaba el diagnóstico de SCA y se lo trataba en consecuencia, quedando de esta forma excluido del presente estudio.

MATERIALES

Las mediciones de TnT-us se hicieron en un autoanalizador Cobas e411® mediante un ensayo de electroquimioluminiscencia de 4ta generación, con los reactivos y calibradores específicos para dicho analizador.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

El análisis descriptivo constó del cálculo de media, mediana, desviación estándar, valores mínimos y máximos y percentiles del 90%, 95% y 99%. Se empleó el test de Wilcoxon (Mann-Whitney) para la comparación entre dos subgrupos. Valores de probabilidad menores a 0,05 ($p < 0,05$) fueron considerados significativos. Dichos análisis fueron realizados mediante el uso de software Infostat versión 2013.

RESULTADOS

Los datos resultantes de la estadística descriptiva tanto de la población general como los subgrupos se encuentran especificados en las Tablas 1 y 2. De los 962 pacientes incluidos en este estudio el 25,36% (243) eran de sexo femenino y el 74,72% (719) de sexo masculino. El promedio de edad de todos los individuos fue de 61 años \pm 17 años con un mínimo de 16 años y un máximo de 95 años. La TnT-us fue detectada en el 32,33% (311) de todos los pacientes incluidos en este estudio.

Los pacientes llamados sanos fueron 92, con una edad promedio de 39 años (DE 11), el 25% de sexo femenino. La TnT-us fue detectable en 6,52% de los pacientes con un mínimo de 5 ng/l y un máximo de 23,05 ng/l (DE 3,54) y el P99th de 23,05. El subgrupo de pacientes con mayor porcentaje de TnT-us detectable (73%) fue el de insuficiencia renal crónica con 45 pacientes en total, 8,89% de sexo femenino; el valor mínimo de TnT-us fue de 5 con un máximo de 46,5 (DE 12,46) y el P99th de 46,5.

Cuando se categorizó a los pacientes según sus factores de riesgo en subgrupos, la TnT-us fue detectada en el 6,52% del grupo de los pacientes sanos, en el 55,93% de los mayores a 70 años, en el 45,65% de los diabéticos, en el 73,33% de los pacientes con insuficiencia renal crónica, en el 47,11% de los pacientes

Tabla 1. Estadística descriptiva de las poblaciones.

	N	Media	Mediana	DS	Mínimo	Máximo	IC (90,95,99)	Error estándar	P90th P95th P99th
Sanos	92	6.68	5.0	3.54	5	23.05	6.065-7.293 5.946-7.413 5.708-7.651	0.369	10.1 14.6 23.05
>70 años	295	15.994	14.2	8.52	5	42.0	15.175-16.812 15.017-16.970 14.707-17.280	0.496	28.8 35.0 41.5
DBT	138	14.004	12.1	8.182	5	40.2	12.850-15.157 12.626-15.381 12.184-15.823	0.696	25.8 35.0 38.5
IRC	45	21.460	17.2	12.465	5	46.5	18.338-24.582 17.715-25.205 16.457-26.463	1.858	42.4 44.9 46.5
CI	121	15.611	12.4	9.218	5	42.4	14.222-17.000 13.952-17.270 13.417-17.804	0.838	28.5 30.5 42.0
HTA	511	13.142	11.1	7.871	5	40.0	12.569-13.716 12.458-13.827 12.242-14.043	0.348	24.9 30.1 37.6

N: cantidad de pacientes. DS: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; p90th: percentilo 90; p95th: percentilo 95; p99th: percentilo 99; DBT: diabéticos IRC: insuficiencia renal crónica; CI: cardiopatía isquémica; HTA: hipertensión arterial; SM: síndrome metabólico; DLP: dislipidemia.

con cardiopatía isquémica, en el 39,92% de los pacientes con hipertensión arterial, en el 47,54 % de los pacientes con síndrome metabólico y en el 36,93% de los pacientes con dislipidemia (Tabla 2 y Fig 1).

Cuando se comparó la variable TnT-us del grupo de la población sana con cada uno de los grupos con factores de riesgo a través del test de Wilcoxon (las mediciones de TnT-us no tienen distribución normal), se encontraron diferencias muy significativas estadísticamente ($p < 0.0001$). Esto demostró que los valores de TnT-us de cada uno de los grupos con factores de riesgo fue significativamente mayor comparado al grupo de los pacientes sanos (Tabla 3).

Tabla 3. Comparación de la variable TnT-us entre grupos patológicos vs. grupo sano.

GRUPO	SANOS	>70 AÑOS	DBT	IRC	CI	HTA
N	92	295	138	45	121	511
MEDIA	61, 72	15,99	14	21,46	15,61	13,14
MEDIANA	5	14,2	12,1	17,2	12,4	11,1
DE	3,43	8,52	8,18	12,47	9,22	7,87
p-BILATERAL		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001

El valor de p-bilateral es en comparación de cada grupo patológico comparado al grupo sano.

DISCUSIÓN

Los síndromes coronarios agudos son la principal causa de muerte en el mundo (6), en nuestro país las estadísticas vitales de la Dirección de Estadísticas e Información de Salud (DEIS) del Ministerio de Salud de la Nación desde el año 2001 también señala a las enfermedades cardiovasculares como una de las más frecuentes causas de muerte en el país (7). Por otro lado, el sobrediagnóstico de cardiopatía isquémica aguda implica un excesivo gasto para el sistema de salud, por lo que el uso de valores de referencias de TnT-us basados en nuestra población nos parece crucial y puede ayudar a cumplir con el objetivo de incluir pacientes con cardiopatía isquémica aguda y diferenciarlos de aquellos que no la poseen y son solo falsos positivos.

El diagnóstico del IAM se basa en la combinación de síntomas clínicos, alteraciones del ECG y aumento de los valores de los biomarcadores. El 5-10% de los pacientes que acuden a las salas de emergencias son evaluados para descartar SCA (8), y dado que sólo una minoría tiene cambios del ECG característicos, los biomarcadores cardíacos juegan un papel muy importante en el diagnóstico final. Desde el año 2000 se ha recomendado el uso de la Tnc como el biomarcador para la evaluación de los pacientes con posible diagnóstico de IAM (9). La determinación de TnT es el análisis de elección en los servicios de emergencias para la detección de SCA y el método llamado TnT-us permite una detección más temprana y más precisa de los mismos (10).

Los valores de corte recomendados para el diagnóstico de IAM son el límite superior de referencia (LSR), o sea, el percentil 99 (11). Dada la importancia de este hallazgo es fundamental una correcta determinación de dicho percentil. Para ello es necesaria una adecuada estandarización de las características de la población de referencia.

Tabla 2. Datos estadísticos descriptivos de la población en estudio.

	TODOS	SANOS	>70 AÑOS	DBT	IRC	CI	HTA	DLP
N	962	92	295	138	45	121	511	306
Edad promedio, (de)	61 (17)	39 (11)	79 (6)	67 (11)	72 (11)	68 (12)	67 (14)	66 (13)
Femeninos, %	25,36	25,00	32,88	21,74	8,89	14,88	28,38	25,49
Obesos, %	57,80	0,00	56,95	81,88	84,44	61,98	66,14	72,88
Hipertensos, %	56,96	0,00	79,66	80,43	84,44	76,86	100,00	75,16
Diabéticos, %	14,34	0,00	18,64	100,00	33,33	28,10	21,72	26,14
Dislipémicos, %	31,81	0,00	42,03	57,25	55,56	57,02	44,62	100,00
Tabaquismo, %	38,98	0,00	64,40	44,93	46,67	61,16	43,64	49,67
Cardiopatía isquémica, %	35,03	0,00	54,57	40,58	55,56	100,00	45,60	41,83
Troponina T detectable, %	32,33	6,52	55,93	45,65	73,33	47,11	39,92	36,93

DBT: diabéticos; IRC: insuficiencia renal crónica; CI: cardiopatía isquémica; HTA: hipertensión arterial; DLP: dislipémicos; DE: desviación estándar.

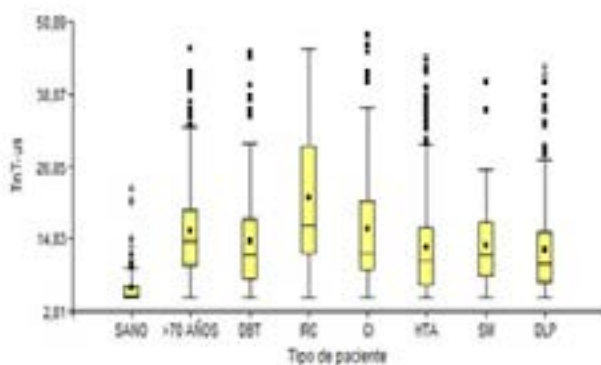


Figura 1. Distribución de TnT-us según poblaciones del estudio. La caja indica los percentiles del 25% y 75%. La línea corresponde al valor mediano y el punto al promedio. Las patillas incluyen valores entre los percentiles 5% y 95%. Los puntos por encima de la caja corresponden a valores que superan el percentil del 95%.

Actualmente no hay recomendaciones universales sobre la forma de seleccionar a los sujetos de referencia. La mayor parte de las poblaciones de referencia incluyen muestras formadas por individuos jóvenes y sanos, como los donantes de sangre o de exámenes pre laborales. Algunos autores recomiendan la inclusión de individuos equiparables en cuanto a edad y sexo a la población que acude al servicio de emergencias (11). Extrapolar datos de otras poblaciones puede hacernos incurrir en un error diagnóstico. Es por ello que decidimos hacer nuestro estudio y conocer si el valor de corte 14 ng/L del test reactivo Elecsys Troponin T Roche Diagnostics sugerido por el fabricante de nuestra

población. En este contexto, demostramos que el valor de corte obtenido a partir de nuestro grupo denominado pacientes sanos fue de 23,05 ng/L, lo cual es significativamente mayor a lo recomendado por el fabricante. Con lo cual, el uso de este valor podría permitir excluir a falsos positivos que pudieran estar ubicados entre los valores 14 y 23,05.

En este trabajo, el 32,3% de la población general presentó valores detectables de TnT-us pero según la bibliografía más del 50% de los pacientes que consultan por dolor torácico presenta concentraciones elevadas, éstas pueden ser crónicas o agudas, y son muy habituales en la práctica diaria. Sin embargo, la mayoría de ellos no presenta un IAM tipo 1 (12), de forma característica esta elevación se mantiene estable sin ulteriores aumentos o disminuciones (13). Enfermedades crónicas como insuficiencia renal, diabetes, cardiopatía isquémica previa, aterosclerosis coronaria estable, comúnmente se presentan con valores por encima del valor de corte de TnT-us. Incluso condiciones biológicas como el sexo o la edad presentan valores con características particulares (14). En el presente estudio se determinaron los valores de referencia para cada grupo de riesgo (en pacientes con insuficiencia renal crónica 46,5 ng/L, en pacientes diabéticos 38,5 ng/L, en pacientes con cardiopatía isquémica previa 42,0 ng/L), observándose una mayor elevación de TnT-us en pacientes con IRC.

Es habitual observar valores elevados de TnT-us en pacientes mayores de 70 años, sin que necesariamente estén cursando un evento coronario agudo. Se desconoce si este aumento en el valor de TnT-us con la edad es fisiológico o traduce procesos patológicos subclínicos (deterioro del miocardio y/o de

la función renal, etc.) (15). En nuestra población de pacientes mayores de 70 años se obtuvo un valor de TnT-us de 41,5 ng/L. El hallazgo de un valor de TnT-us por encima de los valores considerados normales ha sido descrito por otros autores, incluso algunos proponen ajustar el valor de TnT-us a la edad (16).

Incrementos de TnT-us pueden no ser debidos a IAM, pero los pacientes que los presentan tienen un riesgo elevado de complicaciones a corto y largo plazo tengan o no enfermedad cardíaca; debe identificarse la causa de los incrementos y, si es posible, tratarla específicamente. Un estudio que incluyó 3300 pacientes con dolor precordial encontró que más de 2/3 de los pacientes con TnT-us elevada se debían a causas no cardíacas; pero estos pacientes tenían una mayor mortalidad al año (17).

Las limitaciones de nuestro estudio son las propias de un estudio observacional, de cohorte temporal y de un solo centro donde existen numerosos factores de confusión que pudieran estar operando. Estos hechos que podrían implicar la posibilidad de error de año calendario (calendar year-bias) y la limitación en la validación externa de los resultados. Además los pacientes considerados sanos fueron seleccionados por no presentar antecedentes de patologías clínicas pre-existentes conocidas o por no estar medicados para patologías cardíacas, pero no se realizaron estudios cardiovasculares de rutina para descartar patologías existentes pero aún silentes o no detectadas.

En conclusión adecuar los valores de referencia de un biomarcador como la TnT-us a la población en estudio aumenta la especificidad en el diagnóstico y permite evitar errores derivados de la extrapolación de datos desde estudios confeccionados con poblaciones distintas. En lo que respecta al paciente evita someterlos a estudios posteriores, cuando los mismos no son necesarios, incluso largas esperas en las salas de emergencias, y desde el punto de vista institucional impacta directamente en el manejo de los recursos.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Michael J. Conrad and Petr Jarolim. Cardiac Troponins and Highsensitivity Cardiac Troponin assays. *Clin Lab Med* 34 (2014) 59–73.
2. Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *EurHeart J* 2012; 33:2551–67.
3. Allan S. Jaffe y Jordi Ordonez-Llanos. Troponina cardíaca ultrasensible: de la teoría a la práctica clínica. *Rev EspCardiol*. 2013; 66(9):687–691.
4. Franzini M, Lorenzoni V, Masotti S, Prontera C, Chiappino D, Della Latta D, Daves M, Deluggi I, Zuin M, Ferrigno L, Mele A, Marcucci F, Caserta CA, Surace P, Messineo A, Turchetti G, Passino C, Emdin M, Clerico A. The calculation of the cardiac troponin T 99th percentile of the reference population is affected by age, gender, and population selection: A multicenter study in Italy. *ClinicaChimicaActa. IFCC*. 2015; 438: 376–81.
5. Inserto de troponina T ultrasensible. Cobas-Roche diagnostics. 2011-02 V5 (español).
6. Nawar EW, Niska RW, Xu J. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2005 Emergency Department Summary: advance data from vital and health statistics. *Centers Dis Control Prev* 2007; 386:1–32.
7. Ministerio de Salud y Acción Social de la República Argentina, Secretaria de Salud. Programa Nacional de Estadística de Salud. Estadísticas Vitales. Información básica. Años 2001-2014.
8. Zhelev Z, Hyde C, Youngman E, et al. Diagnostic accuracy of single baseline measurement of Elecsys Troponin T high-sensitive assay for diagnosis of acute myocardial infarction in emergency department: systematic review and meta-analysis. *The BMJ*. 2015; 350:h15.
9. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2012; 126:2020–35.
10. Keller T, Zeller T, Peetz D, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009; 361:868–77.
11. Allan S. Jaffe y Jordi Ordonez-Llanos. High-sensitivity cardiac troponin: from theory to clinical practice. *Rev EspCardiol*. 2013; 66(9):687–691.
12. Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *EurHeart J*. 2011; 32:404–11.
13. Aitor Alquézar Arbé, Miguel Santaló Bel, Alessandro Sionis. Interpretación clínica de la determinación de troponina T de elevada sensibilidad. *Med Clin (Barc)*. 2015; 145(6):258–263.
14. Vafaie M, Biener M, Mueller M, Schnabel PA, André F, Steen H, Zorn M, Schueler M, Blankenberg S, Katus HA, Giannitsis E. Analytically false or true positive elevations of high sensitivity cardiac troponin: a systematic approach. *Heart* 2014; 100:508–514.
15. Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J*. 2010; 31:2197–204.
16. Nils Kuster, Karine Monnier, Gregory Baptista, Anne-Marie Dupuy, Stéphanie Badiou, Anne-Sophie Bargnoux, Claude Jeandel, Jean-Paul Cristol. Estimation of age- and comorbidities-adjusted percentiles of high-sensitivity cardiac troponin T levels in the elderly. *ClinChem Lab Med* 2015; 53(5): 691–698.
17. Katus HA, Searle J and Glannitis E. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care? *Conf Pap Med* 2013; 2013: 162831.