

# Diagnóstico precoz de la lesión miocárdica: ¿Qué nos depararán los marcadores bioquímicos en el futuro?

JORDI ORDÓÑEZ LLANOS<sup>1,3</sup>, MIQUEL SANTALÓ BEL<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Bioquímica. <sup>2</sup>Unidad de Semicríticos. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. <sup>3</sup>Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona, España.

## Troponinas cardiacas en el diagnóstico urgente

Los síndromes coronarios agudos (SCA) son unas de las patologías más frecuentemente atendidas en los servicios de urgencias. Su diagnóstico actual se fundamenta en los signos y síntomas clínicos y electrocardiográficos y en la medida de los biomarcadores circulantes. Desde el inicio de los años 90 se pueden medir fácilmente las formas cardiacas de las troponinas T e I (TnT, TnI); estos biomarcadores han sido clave para el diagnóstico, pronóstico, estratificación de riesgo e indicación del tratamiento de los SCA. Existen recomendaciones internacionales acerca del uso de Tn en los SCA; sin embargo, el reciente desarrollo de los métodos de alta sensibilidad para medir las Tn cardiacas promoverá cambios significativos en su uso clínico. El objeto del presente trabajo es repasar brevemente cuáles pueden ser estos cambios a partir de los datos preliminares existentes.

## Antecedentes previos

La Tn es una proteína componente del complejo tropomiosina de las células musculares; sin embargo, a diferencia de otras moléculas de células musculares como la mioglobina o la creatinina (CK) y su isoenzima MB (CKMB), existen formas específicas del miocardio de TnT y TnI. Esta cardioespecificidad de la Tn cardiaca justifica que haya sustituido a los demás biomarcadores como la recomendada para la evaluación de los SCA<sup>1</sup>.

Los primeros métodos analíticos para medir Tn se describieron a principio de los años 90<sup>2,3</sup>; con

ellos sólo se podían medir concentraciones relativamente elevadas de Tn (p.ej. 0,10 µg/L de TnT o 0,40 µg/L de TnI). Desde entonces, el desarrollo metodológico se ha focalizado en poder medir con buena precisión y exactitud analíticas concentraciones cada vez menores de Tn hasta llegar a los métodos actualmente en uso que permiten medir concentraciones 10-20 veces inferiores. La mejoría de la sensibilidad analítica (la mínima cantidad medible) ha producido una mejoría de la sensibilidad diagnóstica; con métodos más sensibles se detecta Tn en un mayor número de pacientes con SCA. Esta circunstancia ha mejorado el diagnóstico de los SCA, pero, paradójicamente, ha promovido la idea de que existen "falsos positivos" en la medida de Tn en pacientes no afectados de SCA.

Como se ha comentado, la Tn cardiaca es una molécula propia de los miocardiocitos cuya baja masa molecular le permite alcanzar fácilmente la circulación en condiciones en que exista una mínima lesión celular (p.ej. hipoxia-isquemia que altere la permeabilidad de la membrana celular). En consecuencia, no sólo la necrosis miocárdica, sino cualquier condición que lesione a los miocardiocitos puede aumentar la concentración circulante de Tn. La Tabla 1 recoge un listado de condiciones en las que se detecta el aumento de Tn circulante; en estos casos, los aumentos de Tn son "verdaderos indicadores positivos" de daño miocárdico, aunque el origen del mismo no sea la isquemia coronaria. Conscientes de esta circunstancia, las sociedades científicas siempre han recomendado que sólo se diagnostique la existencia de infarto agudo de miocardio (IAM) cuando las elevaciones de Tn coincidan

**CORRESPONDENCIA:** Dr. Jordi Ordóñez Llanos. Servicio de Bioquímica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Avda. Sant Antoni M<sup>a</sup> Claret, 167. 08025 Barcelona, España. E-mail: jordonez@santpau.cat

**FECHA DE RECEPCIÓN:** 1-6-2010. **FECHA DE ACEPTACIÓN:** 7-6-2010.

**CONFLICTO DE INTERESES:** Los Drs. Ordóñez Llanos y Santaló Bel declaran haber recibido o recibir actualmente financiación para investigación y honorarios como conferenciantes de Abbott Diagnostics, Inverness Medical, Roche Diagnostics y Siemens Medical de entre las compañías que comercializan métodos para la medida de troponina.

**Tabla 1.** Causas de elevación de troponina en ausencia de isquemia coronaria**Causas cardíacas**

1. Causas que producen lesión miocárdica:
  - Ablación por radiofrecuencia
  - Amiloidosis cardíaca
  - Cardioversión
  - Cierre de comunicación interauricular
  - Cirugía cardíaca
  - Contusión cardíaca
  - Descargas de desfibrilador implantable
  - Intervención coronaria percutánea
  - Miocarditis
  - Pericarditis
  - Trasplante cardíaco
  - Taquicardia supraventricular
  - Vasospasmo coronario
2. Causas que producen aumento del tamaño cardíaco:
  - Hipertrofia ventricular izquierda
  - Insuficiencia cardíaca
  - Miocardiopatía dilatada
  - Miocardiopatía hipertrófica

**Causas no cardíacas**

1. Alteraciones de órganos:
  - Edema pulmonar
  - Embolia pulmonar
  - Hemorragia subaracnoidea
  - Hipertensión pulmonar primaria
  - Ictus cerebral
  - Insuficiencia renal crónica
2. Alteraciones generales:
  - Ejercicio aeróbico intenso
  - Pacientes en estado crítico
  - Quimioterapia a altas dosis
  - Sepsis y shock séptico
  - Tratamiento con simpaticomiméticos

**Causas metodológicas**

- Interferencia por anticuerpos heterófilos
- Interferencia por factor reumatoide
- Muestras coaguladas

con un contexto clínico de isquemia coronaria<sup>1,4</sup>. La mayor parte de las condiciones expuestas en la Tabla 1 provocan elevaciones sostenidas de Tn, a diferencia de las que ocurren en los SCA que muestran un patrón de ascenso y descenso de Tn. En su versión más reciente, la guía clínica sobre el diagnóstico de IAM recomienda que para descartar la existencia que situaciones que provocan elevaciones mantenidas de Tn, el diagnóstico de IAM no sólo se establezca por los aumentos de Tn por encima del valor correspondiente al percentil 99 de referencia, sino también por la observación de un patrón de aumento o descenso de Tn. Cuanto mayor sea la sensibilidad analítica del método para medir Tn, con mayor exactitud se distinguirá a los pacientes con valores superiores al percentil 99 de referencia y más fácilmente se reconocerá la existencia de patrones de aumento o descenso de sus concentraciones. La optimización de la sensibilidad analítica es el objetivo de los llamados "métodos ultrasensibles" para la medida de Tn.

## Troponinas ultrasensibles. Su impacto en la práctica clínica

Aunque no se han comercializado aún de forma sistemática, existen métodos de elevada sensibilidad analítica que permiten detectar concentraciones de Tn 2-5 veces inferiores a las detectadas actualmente; la Tn medida con estos métodos se denomina "Tn ultrasensible" (Tn-us). La capacidad de detectar mínimas concentraciones de Tn va a tener consecuencias en su uso clínico que variarán dependiendo del tipo de pacientes o de la patología que éstos presenten.

### *En sujetos de referencia*

Con los métodos ultrasensibles se detecta Tn en el 95% o más de los sujetos de referencia, mientras que ninguno de los métodos actuales detecta Tn en más del 50% de los mismos. Las concentraciones de Tn en los sujetos de referencia son del orden de 3-20 ng/L (0,003-0,020 µg/L) dependiendo de si se trata de TnI-us o de TnT-us y se han descrito diferencias entre hombres y mujeres para ambas Tn-us<sup>5,6</sup>. Los métodos actuales para medir Tn detectan valores superiores en sujetos con edad avanzada y/o factores de riesgo cardiovascular<sup>7</sup>; en consecuencia, es predecible que estos hallazgos sean más evidentes con las Tn-us. Como para definir el IAM se utiliza como límite de Tn el valor del percentil 99 de referencia, la selección de los sujetos a incluir en la población de referencia, idealmente sin factores de riesgo cardiovascular ni enfermedad cardiovascular subclínica y con una distribución por edad y sexo semejante a la de la población con SCA a evaluar, resultará crítica para optimizar el cálculo de los valores de referencia.

### *En síndromes coronarios agudos*

Con los métodos ultrasensibles se detectan concentraciones de TnT-us y TnI-us superiores al percentil 99 en alrededor del 60-70% de las muestras iniciales de sujetos con SCA; en estos mismos sujetos, los actuales métodos no detectan Tn elevada en más del 10% de casos<sup>8,9</sup>. La consecuencia práctica de este hallazgo es que el tiempo necesario para detectar un valor anormal de Tn se reduce significativamente; en un estudio esta reducción fue de casi 3 horas<sup>10</sup>.

En pacientes con probabilidad intermedia o baja de SCA, la TnT-us al ingreso ha mostrado una sensibilidad y especificidad del 62% y 89%, respectivamente, para reconocer SCA; con el ac-

tual método para medir TnT en los mismos pacientes se observó una sensibilidad del 35% y una especificidad del 99%. La TnT-us detectó un 27% más de casos de SCA que el método actual<sup>11</sup>; en la misma proporción disminuyeron los sujetos diagnosticados como angina inestable.

Un reto diagnóstico aún no resuelto es reconocer la existencia de la isquemia cardiaca no clínicamente evidente; para el diagnóstico de la misma se suele recurrir a pruebas ergométricas de provocación de isquemia. El aumento de TnI-us durante la prueba de esfuerzo ha demostrado ser un factor independiente predictivo de isquemia coronaria evaluada por técnicas de imagen; ni la duración de la prueba, la depresión del segmento ST o la existencia de angina limitante demostraron valor predictivo significativo<sup>12</sup>. En este estudio, la TnI-us se mantuvo inalterada durante la prueba ergométrica en los pacientes que no desarrollaron isquemia y aumentó un 24% y un 40% en los pacientes que desarrollaron isquemia leve y moderada-grave, respectivamente. Los métodos actuales para medir Tn no detectan aumentos significativos de Tn durante las pruebas ergométricas. Estos datos sugieren que la medida de Tn-us podría ser un marcador de isquemia y cuestionan la utilidad de alguno de los biomarcadores propuestos para detectarla como la albúmina modificada por isquemia o la colina.

### *En enfermedad coronaria estable*

Se han descrito aumentos significativos de TnT-us, superiores al percentil 99, en el 11% de pacientes con enfermedad coronaria (EC) aparentemente estable. De forma destacable, al igual que en los sujetos de referencia, la TnT-us fue más elevada en los hombres que en las mujeres<sup>13</sup>. La TnT-us se relacionó con complicaciones como la muerte cardiovascular, la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) mortal o no mortal y la muerte por causas cardiovasculares ajenas a la ICC. En otro grupo de pacientes, valores elevados de TnT-us se asociaron con la existencia y la gravedad de la EC y con la masa ventricular izquierda, la reducción de la fracción de eyección y la disfunción cardíaca regional, evaluadas mediante técnicas de imagen<sup>11</sup>. Estos datos sugieren que la Tn-us podría ser útil para la estratificación del riesgo en pacientes con EC estable<sup>13</sup>.

## Conclusiones

Las Tn-us modificarán, probablemente, el diagnóstico de los SCA. El estudio de estos biomarcadores

se encuentra aún en su fase inicial, pero es muy probable las Tn-us aparezcan aumentadas en más pacientes con dolor torácico, que aumenten el número de sujetos con IAM y disminuyan el de sujetos con angina inestable. La mayor sensibilidad analítica probablemente provocará que la Tn-us aparezca aumentada en más casos por causas no coronarias. La diferenciación entre la isquemia coronaria y otras patologías la proporcionará la existencia o no de un patrón de cambio evolutivo de Tn-us. En cualquier caso, la detección de Tn es sinónimo de daño miocárdico y, en consecuencia, de mayor riesgo cardiovascular. Es evidente que la clínica y el laboratorio se han de enfrentar conjuntamente al reto que representará optimizar el uso de estos biomarcadores en la práctica clínica en las áreas de urgencias.

## Bibliografía

- 1 Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined — a consensus document of the joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:959-69.
- 2 Gerhardt W, Katus H, Ravkilde J, Hamm C, Jørgensen PJ, Peheim L, et al. S-Troponin T in suspected ischemic myocardial injury compared with mass and catalytic concentrations of S-Creatine kinase isoenzyme MB. *Clin Chem*. 1991;37:105-11.
- 3 Adams 3d JE, Bodor GS, Davila-Roman VG, Delmez JA, Apple FS, Laddenson JH, et al. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation*. 1993;88:101-6.
- 4 Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007;28:2525-38.
- 5 Mingels A, Jacobs L, Michielsen E, Swaanenburg J, Wodzig W, Van Dieijen-Visser M. Reference population and marathon runner sera assessed by highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and I assays. *Clin Chem*. 2009;55:101-8.
- 6 Apple FS, Murakami MM, Farris DP, Karimi SA, Simpson PA, Le LT. Serum 99th percentile reference value for the high sensitive Singulex cardiac troponin I assay. *Clin Chem*. 2009;55 Suppl:A63.
- 7 Wallace TW, Abdullah SM, Drazner MH, Das SR, Khera A, McGuire DK, et al. Prevalence and determinants of troponin T elevation in the general population. *Circulation*. 2006;113:1958-65.
- 8 Giannitsis E, Becker M, Kurz K, Hess G, Zdunek D, Katus HA. High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission. *Clin Chem*. 2010;56:642-50.
- 9 Wilson SR, Sabatine MS, Braunwald E, Sloan S, Murphy SA, Morrow D. Detection of myocardial injury in patients with unstable angina using a novel nanoparticle cardiac troponin I assay: Observations from the PROTECT-TIMI 30 Trial. *Am Heart J*. 2009;158:386-91.
- 10 Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, Jarausch J, Jaffe AS, Katus AH. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem*. 2010;56:254-61.
- 11 Januzzi Jr JL, Bamberg F, Lee H, Truong QA, Nichols JH, Karakas M, et al. High-sensitivity troponin T concentrations in acute chest pain patients evaluated with cardiac computed tomography. *Circulation*. 2010;121:1227-34.
- 12 Sabatine MS, Morrow DA, De Lemos JA, Jarolim P, Braunwald E. Detection of acute changes in circulating troponin in the setting of transient stress test-induced myocardial ischaemia using an ultrasensitive assay: results from TIMI 35. *Eur Heart J*. 2009;30:162-9.
- 13 Omland T, De Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Murguía-Rice M, Jablonski KA; for the Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme inhibition (PEACE) trial investigators. Sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;361:2538-47.