

# Troponina

Escenario Nuevo y cambiante



**Arturo Cagide**

Director del Instituto  
de Medicina Cardiovascular  
del Hospital Italiano  
de Buenos Aires.

# Troponina

## Escenario Nuevo y Cambiante



**Arturo Cagide**

Director del Instituto  
de Medicina Cardiovascular  
del Hospital Italiano  
de Buenos Aires.

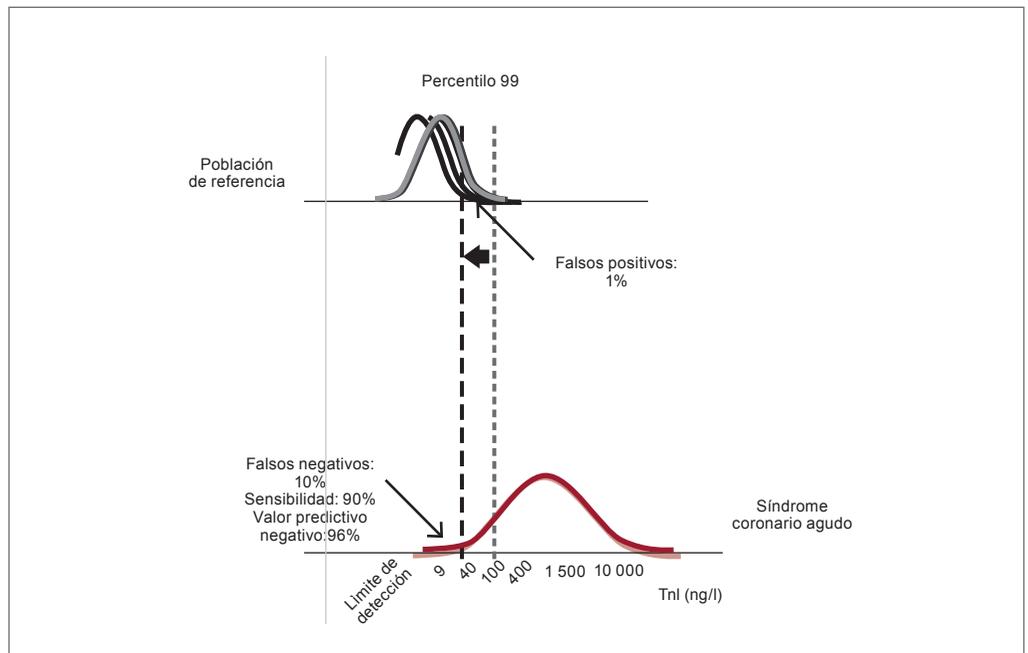
---

El valor de la troponina en el diagnóstico y el pronóstico de la cardiopatía isquémica es un tema de constante actualidad por varias razones. En primer lugar, con la aparición de las troponinas ultrasensibles, la posibilidad de detectar concentraciones mínimas de este biomarcador han modificado sustancialmente conceptos como angina inestable e infarto agudo de miocardio (IAM), incorporando, además, otros como lesión miocárdica. El "compromiso miocárdico" es, ahora, frecuente en diversas situaciones clínicas, lo que obliga a redefinir las pautas diagnósticas y pronósticas. Por otro lado, acorde con las características de la población asistida, las comunicaciones bibliográficas y la experiencia asistencial de los centros difiere marcadamente. Finalmente, las troponinas no aplican sólo al paciente grave, por lo que ahora se reconoce su utilidad como marcador pronóstico de enfermedad cardiovascular crónica.

---

### **Criterio de positividad**

La Figura 1 grafica la curva de distribución de los valores de troponina en un población de referencia (población sin enfermedad) y en el síndrome coronario agudo (SCA). En la población de referencia, la curva es una inferencia en la suposición de un test perfecto que permite medir la más mínima concentración de este biomarcador. Partiendo de esa misma inferencia se han graficado los valores de ese supuesto test, también perfecto, en una población con SCA. En ambos casos, la escala es exponencial, lo que permite "normalizar" su distribución.



**Figura 1.** Se ilustra la curva de distribución de los valores de un test de troponina, supuestamente perfecto, en una población de individuos sanos o una población de referencia y en el síndrome coronario agudo (SCA). Para la población de referencia se grafica el desplazamiento hacia la izquierda de varias curvas de distribución y el consecuente descenso del punto de corte, al disponerse de tests progresivamente más sensibles.

Para un punto de corte de 14 ng/l (troponina ultrasensible T), el porcentaje de falsos positivos es del 1%, acorde con el percentilo 99. Los falsos negativos, la sensibilidad y el valor predictivo negativo, para una prevalencia del 20%, corresponden a Zhelev Z, Hyde C, Nikolaou V y col.<sup>1</sup>

Por definición, se considera como valor normal al inferior al percentilo 99 en la población de referencia o en la población sana. Por lo tanto, se considera **troponina positiva** cuando se supera dicho percentilo.

Si el diagnóstico de IAM conlleva, además del cuadro clínico y del electrocardiograma (ECG), un resultado alterado o positivo en la troponina, los valores hacia la derecha de la línea que demarca el percentilo 99 permitirán concluir en SCA tipo IAM (sin supradesnivel del segmento ST); la población a la izquierda corresponderá al SCA tipo angina inestable.

En la última década, los test nuevos (**troponinas ultrasensibles**) permitieron detectar valores progresivamente inferiores. En la parte superior de la Figura 1 se ilustra, además, lo que podría denominarse "historia natural del test de troponina". Se observa un desplazamiento hacia la izquierda de las curvas

de distribución en diferentes poblaciones de referencia. Cada una de ellas se interrumpe en un valor, también progresivamente menor, que es el nivel mínimo de detección (aunque debería considerarse más representativo el valor correspondiente a un coeficiente de variación del 10%). Ese corrimiento implica un desplazamiento en igual sentido del percentilo 99, con puntos de corte progresivamente inferiores.

Acorde con ello, la proporción de SCA tipo angina inestable disminuirá progresivamente con posibilidad cierta de desaparecer en un futuro cercano. En palabras del Dr. Braunwald, se trata del "réquiem de la angina inestable".

Si, más allá del diagnóstico de IAM o angina inestable, el SCA sin supradesnivel del segmento ST se considera una unidad clínica y la troponina, el test diagnóstico para confirmar o descartar su presencia, la proporción de la población con valores menores de 14 ng/l (percen-

tilo 99) resultará en falsos negativos para SCA. En el caso de la población de referencia, la proporción que supere ese valor constituirá los falsos positivos, 1% para una especificidad del 99%.

### **Del SCA al dolor torácico en la sala de emergencia**

El sustrato histológico del SCA sin supradesnivel del segmento ST es la ruptura de la placa aterosclerótica con trombosis subsiguiente, que habitualmente conduce a una oclusión parcial de grado variable. Desde la perspectiva evolutiva, se trata de una condición inestable con alto riesgo de IAM, muerte cardiovascular en los siguientes 6 a 12 meses o ambos.

En las salas de emergencia, un desafío mayor es el diagnóstico diferencial entre SCA y un episodio no coronario. La consulta por "dolor torácico" tiene dos aspectos relevantes. El primero es que se trata de una condición altamente prevalente en la guardia de un hospital general. El segundo es que, aunque la posibilidad de SCA es baja, se trata de un cuadro clínico de riesgo elevado.

El diagnóstico de SCA se fundamenta en una tríada diagnóstica: clínica, ECG y biomarcadores como la troponina; esta última constituye el elemento central. De la Figura 1 se puede inferir que habría sólo 1% de posibilidad de concluir falsamente en la presencia de un SCA acorde con la tasa de falsos positivos. Sin embargo, se trata de una conclusión errónea.

### **La troponina como expresión de daño miocárdico**

La isquemia, primaria o secundaria, es sólo una de las múltiples causas que puede elevar la troponina. Cualquier condición asociada con presunto daño miocárdico, como miocarditis, quimioterapia, infección, respuesta inflamatoria sistémica o insuficiencia cardíaca aguda, puede aumentar la troponina. No es del caso detallar en forma minuciosa las múltiples causas y los mecanismos involucrados en su elevación. Interesa,

sobre todo, analizar el contexto clínico general. En efecto, más allá de la evaluación del dolor torácico en la guardia, es frecuente solicitar el nivel de troponina para estimar el grado de "compromiso miocárdico" asociado con diferentes condiciones clínicas.

Con la intención de simplificar el análisis, dichas condiciones pueden agruparse en dos: **elevación crónica** de la troponina y **elevación aguda no debida a SCA no ST**. La Figura 2 detalla algunas de las posibles causas de la elevación crónica y aguda, y las curvas estimadas de distribución correspondientes.

La elevación crónica se produce en un rango relativamente bajo y se asocia con daño cardiovascular crónico, probablemente debido a isquemia subendocárdica subclínica a causa de diversos mecanismos, en ocasiones asociados con la reducción del filtrado glomerular con menor depuración renal subsiguiente.

Las elevaciones agudas aparecen en diversos cuadros clínicos, en ocasiones, difíciles de diferenciar de un SCA, sobre todo porque los valores promedio suelen ser superiores y superponibles al SCA sin supradesnivel del segmento ST. Las elevaciones crónicas y agudas no SCA reducen la especificidad, es decir, aumentan la tasa de falsos positivos para SCA. La participación relativa de cada una de ellas, crónicas o agudas, depende de la población asistida, a su vez, condicionada a las características del centro asistencial. Por ejemplo, la elevación aguda no SCA es frecuente en un hospital general de agudos, con tasa elevada de intervenciones quirúrgicas no cardiovasculares en pacientes con alta prevalencia de enfermedad coronaria. También será un hallazgo habitual si en la terapia intensiva de dicho hospital se asisten pacientes extremadamente graves.

Desde otra perspectiva, la elevación crónica es frecuente en la prevención secundaria y aun en la primaria, como expresión de enfermedad aterosclerótica subclínica.

De este modo, es fácil concluir que la edad está asociada en forma directa con la tasa de falsos positivos.

### De la especificidad y la sensibilidad al juicio clínico

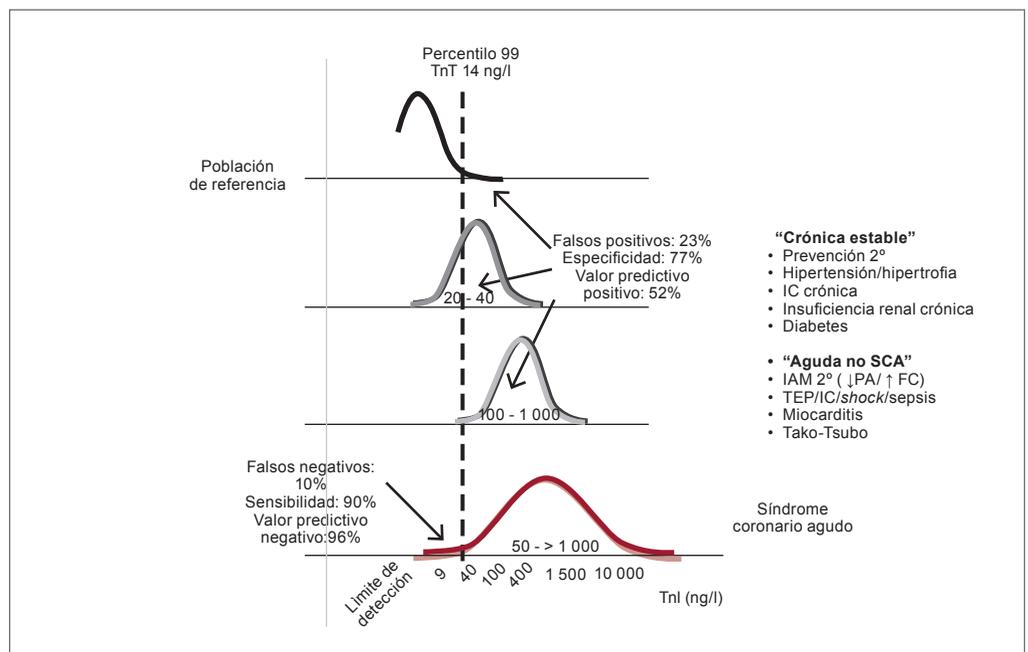
Un metanálisis<sup>1</sup> de 9428 pacientes comprobó, para el diagnóstico de SCA, empleando para la troponina T un punto de corte de 14 ng/l, una especificidad del 77% (falsos positivos de 23%), con una sensibilidad del 90% (falsos negativos de 10%). Con una prevalencia cercana al 20%, el valor predictivo negativo fue del 96%.

El criterio de verdad de SCA o criterio de valoración fue clínico y se fundamentó en acuerdo de expertos, por los datos de ingreso y de la evolución a 30 días. Un hallazgo similar se verificó en otra comunicación bibliográfica (Figura 2).

Una primera conclusión permite afirmar que aproximadamente 1 de cada 4 pacientes con "troponina positiva" no tendrá un SCA sin supradesnivel del segmento ST.

Una segunda afirmación es de mayor significación: si bien la sensibilidad es elevada, no permite descartar un cuadro coronario agudo ante una determinación negativa. El hallazgo, aunque llamativo para un examen capaz de detectar el más mínimo daño miocárdico, aplica a las generales de cualquier test: siempre habrá falsos negativos. El problema es su cuantía. Según el valor predictivo, 4 de cada 100 pacientes con troponina negativa tendrán un SCA. Tal vez, en la definición del cuadro clínico esté la clave para explicar cómo un test de alta sensibilidad resulta negativo en un episodio coronario agudo. En efecto, si la angina de comienzo reciente, de esfuerzo, sin dolor en reposo o con episodios de muy escasa duración se considera una de las formas de presentación del SCA, el hallazgo será frecuente.

En las Figuras 1 y 2 se representaron los valores pico de troponina que se alcanzan en un tiempo variable, desde horas hasta varios días después del episodio índice. Una alternativa para ajustar el



**Figura 2.** Con respecto a la Figura 1, se han agregado, a la población de referencia y al síndrome coronario agudo, otros dos grupos de pacientes con elevaciones de troponina, "crónica estable" (pico de 20 a 40 ng/l) y "aguda no SCA" (pico de 100 a 1000 ng/l), con las correspondientes causas posibles.

La inclusión de ambas poblaciones incrementa los falsos positivos y descende la especificidad. El valor predictivo positivo corresponde a una prevalencia del 20%. Datos de Zhelev Z, Hyde C, Nikolaou V y col.<sup>1</sup>

IC: insuficiencia cardíaca; SCA: síndrome coronario agudo; IAM: infarto agudo de miocardio; PA: presión arterial; FC: frecuencia cardíaca; TEP: tromboembolismo pulmonar.

diagnóstico precoz es no considerar una determinación aislada sino la dinámica de éstas o **curva de troponina**; así, se obtiene un segundo valor 4 a 6 horas a *posteriori* del primero.

En el grupo de "elevación crónica" habrá niveles estables, sin variación o con variación mínima. En este caso, el problema es definir el "punto de corte de no variación". Para algunos autores, la estabilidad implica un cambio, en más o en menos, inferior al 20%, y, para otros, al 50%. Probablemente, el último sea un criterio más firme para concluir que la "curva es positiva".

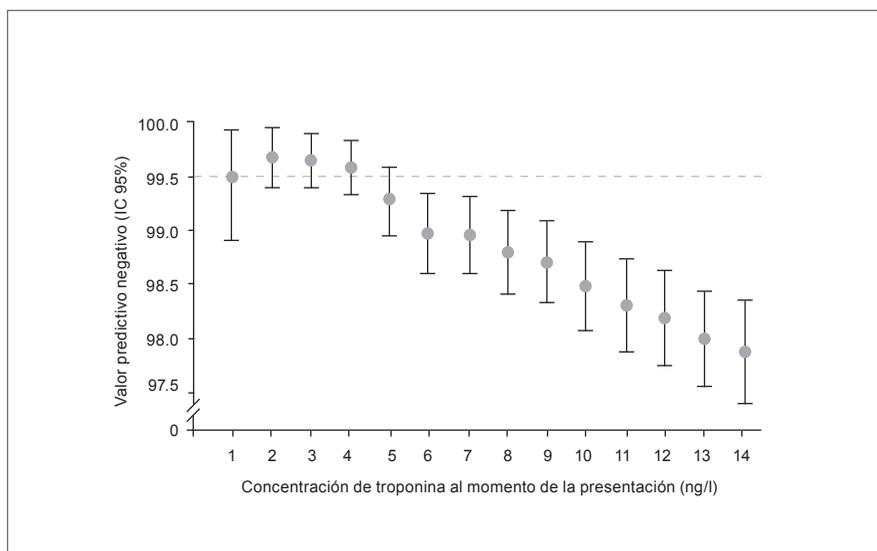
Los grupos de elevación aguda no SCA y SCA pueden tener curvas similares y superponibles, por lo que, en ocasiones, resulta imposible diferenciar ambos cuadros clínicos. De modo que el valor pico y la curva de troponina no son concluyentes en cuanto a la interpretación del test. En el **algoritmo diagnóstico** necesariamente debe considerarse, además de la troponina, el ECG y el **juicio clínico**; se entiende por éste no sólo el interrogatorio y el examen semiológico, sino el análisis probabilístico, que incluye la probabilidad previa o pretest de enfermedad coronaria y de otras alternativas diagnósticas.

La ecografía con Doppler es fundamental en la búsqueda de defectos regionales de contracción de origen isquémico; en manos entrenadas es de valor incuestionable.

La tomografía computarizada *multislice* y la arteriografía confirman el sustrato anatómico en el SCA o descartan la enfermedad aterosclerótica coronaria en casos de miocarditis, Tako-Tsubo, embolia de pulmón u otra lesión miocárdica no isquémica. También, en la elevación crónica de la troponina, la coexistencia de lesiones coronarias es frecuente, por lo que el aporte diagnóstico de las imágenes es limitado en cuanto a confirmar o excluir el SCA.

### Hacia el valor predictivo negativo

Como el SCA implica una condición de pronóstico reservado, concluir en la sala de emergencia que la consulta por dolor torácico no es consecuencia de un episodio coronario agudo es fundamental. Además, como se trata de una consulta habitual, la problemática adquiere significación epidemiológica. En efecto, el dolor torácico conlleva prolongar la internación en la sala de emergencia para disponer de la curva de troponina y, eventualmente, de alguno de los



**Figura 3.** Correlación entre los valores de troponina I (inferiores a 14 ng/l) y el valor predictivo negativo. Se observa que desde los niveles iguales o menores de 5 ng/l, el valor predictivo negativo desciende progresivamente (modificado de Shah ASV, Anand A, Mills NL y col.<sup>2</sup>).

IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

exámenes complementarios antes considerados. Dicho en otros términos, en la guardia es fundamental descartar en forma rápida un presunto SCA para evitar internaciones innecesarias.

Con este objetivo, una opción es bajar el punto de corte hasta un valor que implique una tasa mínima de falsos negativos, elevando el valor predictivo negativo. El efecto, al descender el punto de corte desde el percentilo 99 hasta el valor seleccionado, se grafica en la Figura 3.<sup>2</sup>

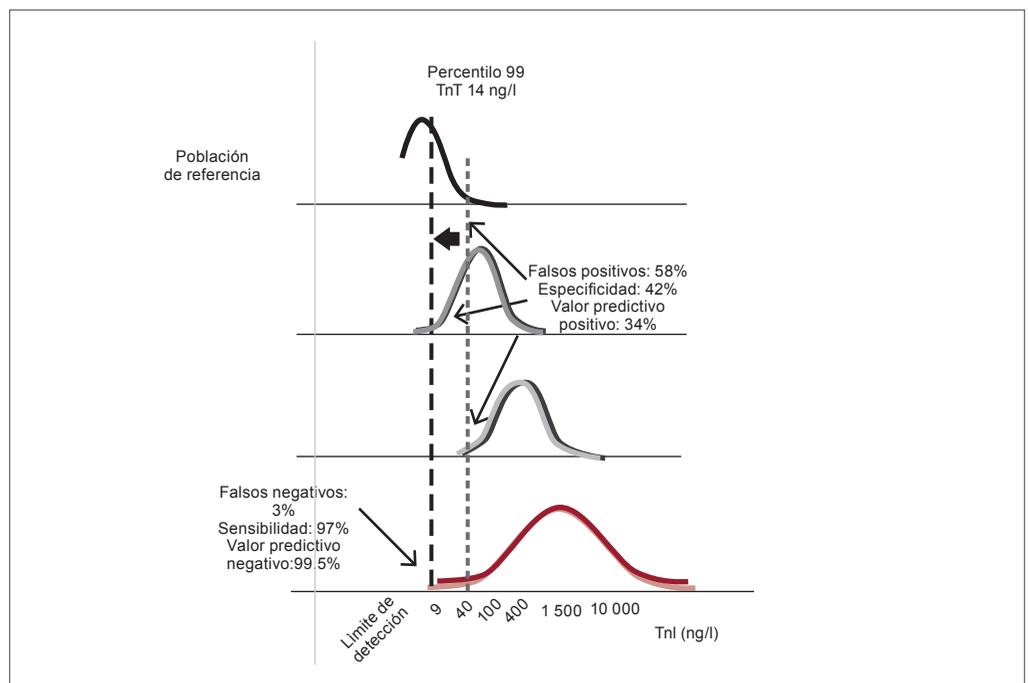
En el estudio y metanálisis ya citados se evaluó la exactitud diagnóstica de una única determinación de troponina con un punto de corte cercano al 30% del percentilo 99 de la población de referencia.

Para la troponina T ultrasensible,<sup>1</sup> el valor inferior a 5 ng/l implica un valor predictivo negativo del 99.5%, es decir, que de cada 200 pacientes que consultan por dolor torácico, sólo 1 tendrá un SCA. Este valor es, desde la perspectiva clínica, significativamente superior al 96% cuando se emplea un punto de

corte de 14 ng/l. El resultado aplica a muestras obtenidas con una ventana superior a las 2 horas desde la consulta. Otros estudios han concluido en hallazgos similares, tanto para la troponina T<sup>3</sup> como para la I.<sup>2</sup>

Como se muestra en la Figura 4, el desplazamiento hacia la izquierda está asociado con la reducción de la especificidad, que del 77% disminuye al 34%. De este modo, habrá un aumento significativo en el número de pacientes que deberían ingresar a un algoritmo diagnóstico que confirme el SCA, ya que el valor predictivo positivo cae de 52% a 34%.

El balance resultante de bajar el punto de corte probablemente es rentable por dos razones. La primera es que, en una proporción elevada de casos, el cuadro queda definido rápidamente, lo que permite el alta inmediata. Una troponina inferior, por ejemplo de 5 ng/l, no requeriría un segundo análisis ni extender el tiempo de observación. La segunda razón es que, tal vez, no habría un incremento real del número de pacientes que



**Figura 4.** Efecto sobre la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos positivo y negativo al descender (flecha) el punto de corte de la troponina T desde 14 ng/l (percentilo 99) a 5 ng/l. Puede compararse con la Figura 2. Los valores corresponden a Zhelev Z, Hyde C, Nikolaou V y col.<sup>1</sup>; Shah ASV, Anand A, Mills NL y col.<sup>2</sup> y Bandstein N, Ljung R, Johansson M, Holzmann MJ.<sup>3</sup>

ingresa en el algoritmo diagnóstico. En efecto, al conocer la existencia de falsos negativos, esta situación se produce, de hecho, toda vez que se emplea como punto de corte el criterio convencional del percentilo 99.

En **conclusión**, un nuevo test o criterio de positividad para un test ya conocido no puede, ni podrá en el futuro, reemplazar a la clínica. Pero define los límites de un nuevo escenario que representa el desafío cotidiano que es el juicio clínico.

## Bibliografía

1. Zhelev Z, Hyde C, Youngman E, Rogers M, Fleming S, Slade T, Coelho H, Jones-Hughes T, Nikolaou V. 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. *BMJ*, 14 Ene 2015.
2. Shah ASV, Anand A, Sandoval Y, Lee KK, Smith SW, Adamson PD, Chapman AR, Langdon T, Sandeman D, Vaswani A, Strachan FE, Ferry A, Stirzaker AG, Reid A, Gray AJ, Collinson PO, McAllister DA, Apple FS, Newby DE, Mills NL; on behalf of the High-STEACS investigators. High-sensitivity cardiac troponin I at presentation in patients with suspected acute coronary syndrome: a cohort study. *The Lancet*, 8 Oct 2015.
3. Bandstein N, Ljung R, Johansson M, Holzmann MJ. Undetectable high-sensitivity cardiac troponin T level in the emergency department and risk of myocardial infarction. *JACC* 63(23), 2014.