

# Medida de troponina en circulación mediante un ensayo sensible para la evaluación del riesgo cardiovascular en prevención primaria

## *Circulating troponin as measured by a sensitive assay for cardiovascular risk assessment in primary prevention*

► David M. Leistner<sup>1</sup>, Jens Klotsche<sup>2</sup>, Lars Pieper<sup>2</sup>, Günter K. Stalla<sup>3</sup>, Hendrik Lehnert<sup>4</sup>, Sigmund Silber<sup>5</sup>, Winfried März<sup>6</sup>, Hans-Ulrich Wittchen<sup>2</sup>, Andreas M. Zeiher<sup>1,\*</sup> y por el grupo del Study DETECT.

<sup>1</sup> Department of Medicine III, Cardiology, Goethe-University Frankfurt, Germany.

<sup>2</sup> Institute for Clinical Psychology and Psychotherapy, Technische Universität Dresden, Germany.

<sup>3</sup> Max Planck Institute of Psychiatry, Munich, Germany.

<sup>4</sup> Department of Medicine I, University of Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Germany.

<sup>5</sup> Cardiology Practice and Hospital, Munich, Germany.

<sup>6</sup> Synlab Centers of Laboratory Diagnostics, Leinfelden Echterdingen and Bad Nauheim, Germany; Mannheim Institute of Public Health, Social and Preventive Medicine, Medical Faculty Mannheim, University of Heidelberg, Germany; and Clinical Institute of Medical and Chemical Laboratory Diagnostics, Graz, Austria.

**Traducción:** Bioq. Leonardo Cacciagiú y Prof. Dra. Laura Schreier. Depart. Bioquímica Clínica, F. F. y B. -UBA

Este artículo ha sido traducido con el permiso de la AACC. La AACC no es responsable de la exactitud de la traducción. Las opiniones expresadas son las de los autores y no necesariamente de la AACC o de la Revista. Tomado de *Clin Chem*, 2012, 58 (1):200-208, con el permiso del editor. Derechos de autor original © Asociación Americana de Química Clínica, Inc, 2012. Al citar este artículo, por favor recurra a la fuente original de publicación en la revista *Clinical Chemistry*

*This article has been translated with the permission of AACC. AACC is not responsible for the accuracy of the translation. The views presented are those of the authors and not necessarily those of the AACC or the Journal. Reprinted from Clin Chem, 2012 58 (1): 200-208, by permission of the publisher. Original copyright © 2012 American Association for Clinical Chemistry, Inc. When citing this article, please refer to the original publication source in the journal, Clinical Chemistry.*

\* Dirección de correspondencia de este autor: Department of Medicine III, Cardiology, Goethe-University of Frankfurt, Theodor-Stern-Kai. 7, D-60590 Frankfurt/Main. Fax +49-69-6301-6374; e-mail zeiher@em.uni-frankfurt.de.

### **A**bstract

**Background:** *Measuring circulating cardiac troponin using novel sensitive assays has revealed that even minute elevations are associated with increased mortality in patients with coronary artery disease or even in the general population. Less well defined, however, is the incremental value of measuring circulating cardiac troponin I (cTnI) by a sensitive assay for risk assessment in primary prevention.*  
**Methods:** *We measured circulating concentrations of cTnI, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), and high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) in 5388 individuals free of known cardiovascular disease recruited into the DETECT study, a prospective longitudinal population-based cohort study. We determined the prognostic implications for incident major adverse cardiovascular events (MACE) during 5 years of follow-up.*

**Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana**

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957

ISSN 1851-6114 en línea

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

Results: Circulating cTnI was detectable in 19% of the subjects. Increased cTnI concentrations were associated with established risk factors for atherosclerosis and demonstrated a graded relationship with all-cause mortality and incident MACE during 5-year follow-up. A single measurement of cTnI significantly improved risk prediction over established risk factors, and also added prognostic information, when adjusted for serum concentrations of NT-proBNP and hsCRP.

Conclusions: Minute increases in cTnI are associated with increased mortality and incident MACE in a large primary prevention cohort and, thus, identify contributors to cardiovascular risk not fully captured by traditional risk factor assessment.

## Resumen

*Antecedentes:* La medición de troponina cardíaca en circulación mediante nuevos ensayos sensibles ha revelado que incluso mínimas elevaciones se asocian con mayor mortalidad en pacientes con enfermedad arterial coronaria, o incluso en la población general. Sin embargo, menos conocido es el valor incremental o agregado de la medición de la troponina I cardíaca (cTnI) circulante mediante un ensayo sensible para la evaluación del riesgo en prevención primaria.

*Métodos:* Se midieron las concentraciones circulantes de cTnI, de pro-peptido natriurético tipo B N-terminal (NT-proBNP), y de proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRus), en 5388 personas sin enfermedad cardiovascular conocida reclutadas en el estudio DETECT, un estudio prospectivo longitudinal de cohorte de base poblacional. Se determinaron las implicancias pronósticas en la incidencia de eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE) durante 5 años de seguimiento.

*Resultados:* La cTnI se detectó en el 19% de los sujetos. El aumento de las concentraciones de cTnI se asoció con factores de riesgo establecidos para la aterosclerosis y demostró una relación gradual con la mortalidad por todas las causas y la incidencia de MACE durante los 5 años de seguimiento. Una sola medición de cTnI mejoró significativamente la predicción del riesgo por encima de los factores de riesgo establecidos, y también agregó información pronóstica cuando se ajustó por la concentración sérica de NT-proBNP y PCRus.

*Conclusiones:* Mínimos incrementos de cTnI se asociaron con mayor mortalidad e incidencia de MACE en una gran cohorte de prevención primaria y, por tanto, la identificación de sujetos con riesgo cardiovascular no siempre son detectados completamente por la evaluación de factores de riesgo tradicionales.

La liberación de troponina cardíaca en circulación es un sello distintivo para el diagnóstico de síndromes agudos de miocardio y para la estratificación de riesgo en pacientes con síndrome coronario agudo (1)(2). En ocasiones, también se ha detectado troponina en plasma de individuos de la población general; cuando es detectable, se asocia con un mayor riesgo de posteriores eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE) (3)(4). Sin embargo, debido a la baja prevalencia de troponina detectable mediante ensayos estándares, su utilidad para la evaluación del riesgo cardiovascular en la población general ha sido baja (5).

Recientemente, han aparecido para el uso clínico ensayos de alta sensibilidad para troponina cardíaca con un límite de detección 10-veces menor que los estándares (6). Estos ensayos sensibles no sólo han mejorado la precisión en el diagnóstico precoz del infarto agudo de miocardio en pacientes con síndromes coronarios agudos (7-9), sino que también han puesto de manifiesto concentraciones circulantes de troponina cardíaca detectable en casi todos los pacientes con enfermedad coronaria crónica (10)(11), así como en pacientes con insuficiencia cardíaca (12). Un estudio reciente informó también concentraciones de troponina T (cTnT) cuantificables, evaluadas mediante ensayos de alta sensibilidad, en más del 25% de la población

general (13), lo que confiere un riesgo significativamente mayor para mortalidad por cualquier causa. Un análisis del Estudio de Salud de la Mujer hizo hincapié en el valor pronóstico de la cTnT para la estratificación del riesgo cardiovascular en mujeres con diabetes *mellitus* (14).

Sin embargo, el valor agregado de medir troponina cardíaca para la predicción del riesgo mediante un ensayo sensible que supere la evaluación actualmente disponible en prevención primaria de enfermedad cardiovascular, sigue estando mal definido.

Por consiguiente, medimos cTnI en 5388 personas sin enfermedad cardiovascular conocida, que fueron incluidas en el estudio *Objetivos para la Evaluación de Riesgo Cardiovascular en Diabetes y Datos Esenciales para el Compromiso de Tratamiento* (DETECT) y determinamos las implicancias pronósticas sobre la incidencia de MACE.

## Materiales y Métodos

### POBLACIÓN ESTUDIADA

El DETECT es un gran estudio multietapa prospectivo-longitudinal. El estudio primario consistió en una

muestra representativa a nivel nacional de médicos con funciones de atención primaria quienes reclutaron 55518 sujetos consecutivos no seleccionados, más del 95% de raza blanca, en 3188 consultorios de atención primaria en Alemania, en dos fechas definidas (15). Una muestra representativa de 7519 participantes fue elegida al azar en 1000 consultorios de atención primaria para las pruebas de laboratorio adicionales y fueron evaluados durante 5 años (15) (véase el cuadro 1 complementario, que acompaña a la versión *online* de este artículo en <http://www.clinchem.org/content/vol58/issue1>).

Para la inclusión en el presente análisis, los participantes del estudio tenían que estar libres de cualquier antecedente de infarto de miocardio, enfermedad de arterias coronarias (CAD), accidente cerebrovascular documentado, signos clínicos de insuficiencia cardíaca diastólica o sistólica o enfermedad renal crónica en hemodiálisis al inicio del estudio. Además, fue necesario registrar los datos completos sobre resultados clínicos, así como de las concentraciones plasmáticas de cTnI, pro-péptido natriurético tipo B-N-terminal (NT-proBNP), y proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRus) de los participantes incluidos en el presente estudio. Estos criterios resultaron en la exclusión de 2131 pacientes (ver cuadro complementario *online* en tabla 1). Por lo tanto, un total de 5388 pacientes fueron seleccionados para los análisis. La información sobre los datos basales del total de la muestra ya se ha publicado (15).

La encuesta DETECT recibió la aprobación del Comité de Ética de la Facultad de Carl Gustav Carus de Medicina de la Universidad Técnica de Dresden (AZ: EK149092003, septiembre 16, 2003) y fue registrado en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) (NCT01076608).

#### EXÁMENES BASALES Y MEDIDA DE BIOMARCADORES

Los detalles de los métodos estandarizados que se utilizaron en el estudio DETECT ya han sido descritos (15). Todos los participantes firmaron un consentimiento informado y completaron un cuestionario personal, así como una entrevista clínica estructurada y el examen por el médico tratante. Los médicos también llenaron un cuestionario documentando síntomas, diagnósticos, tratamientos y el estado de salud de los sujetos individuales. Además, se llevó a cabo una evaluación integral de laboratorio. Las muestras de sangre venosa obtenida en el año 2003 fueron congeladas inmediatamente después de la recolección y se almacenaron a -80 °C hasta el momento del análisis realizado en 2009.

Se midió la troponina I con el ensayo de troponina I Ultra sensible (ADVIA Centaur TnI Ultra™ sistema de inmunoensayo, Siemens Medical Solutions Diagnostics), con un límite de detección de 6 ng/L, un corte de percentilo 99th de 4 ng/L, y un CV <10% a 7 ng/L, como se informó anteriormente (6) (16). Las mediciones fueron realizadas por Siemens Healthcare Diagnostics Products

(Marburg, Alemania) de acuerdo a las especificaciones del fabricante de control de calidad (ADVIA Centaur TnI Ultra-Especificaciones de Ensayo, 2007). Además, se llevaron a cabo las mediciones de NT-proBNP (Elecys2010 analizador, F. Hoffmann-La Roche Diagnostics) y PCRus (Roche modular, F. Hoffmann-La Roche Diagnostics).

#### PUNTOS FINALES

Las historias clínicas y el estado de salud se tuvieron en cuenta en la conclusión del estudio en el 2008, después del seguimiento. Los siguientes puntos finales fueron documentados durante los 5 años del período de seguimiento: mortalidad por cualquier causa, mortalidad por causa cardiovascular, la aparición de infarto de miocardio, y manifestación de CAD demostrado por la necesidad de revascularización coronaria por injerto de *by pass* (CABG), o por intervención coronaria percutánea (PCI). Toda la información sobre los puntos finales se registró en un formulario de evaluación estandarizado, por el médico de atención primaria o de la institución en la que el paciente fue tratado con anterioridad. Toda la información sobre la causa de muerte se tuvo en cuenta en el registro. Para los análisis de predicción y la reclasificación, se utilizó un criterio de valoración combinado de MACE, incluyendo muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no fatal y necesidad de revascularización coronaria.

#### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las concentraciones de cTnI se evaluaron por diseño transversal y se asociaron con diferentes factores de riesgo cardiovascular establecidos, por análisis univariado de regresión logística y *odds ratios*. Además, los predictores clínicos independientes fueron determinados por un análisis multivariado de regresión logística.

Se investigó la asociación entre las concentraciones de cTnI con los resultados de los 5 años del estudio mediante una regresión de riesgos proporcionales de Cox (17). Además del análisis crudo, los cocientes de riesgo se ajustaron por edad, sexo, PCRus y NT-proBNP en suero, tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) para establecer la función renal y por factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión arterial, hiperlipemia, diabetes *mellitus*, antecedentes familiares de enfermedad coronaria, tabaquismo e índice de masa corporal (IMC). Los criterios de riesgos proporcionales supuestos fueron confirmados por los residuos de Schoenfeld.

Se evaluaron las asociaciones de los biomarcadores con los resultados de los 5 años, teniendo en cuenta los terciles de cTnI por encima del límite de detección del ensayo (6 ng/L), así como mediante el uso de un punto de corte que se identificó para lograr la discriminación óptima para cada punto final en nuestro estudio (18). Se determinó el punto de corte óptimo de cTnI, NT-pro BNP, y los va-

lores de PCRus seleccionando el máximo de sensibilidad y especificidad (18). La medida de mejora de la discriminación integrada (IDI) (19) fue considerada para evaluar el valor incremental de biomarcadores sobre factores de riesgo cardiovascular establecidos.

Para evaluar el modelo de discriminación, se calcularon las estimaciones del estadístico  $c$  después de los modelos de regresión de Cox (con IC del 95%) (20) para los factores convencionales de riesgo cardiovascular, con y sin los biomarcadores. También se investigó si la adición de la combinación de 2 ó 3 diferentes biomarcadores mejoraba la discriminación de los modelos (21) (22).

Además, se evaluó la capacidad de los biomarcadores para reclasificar el riesgo en comparación con la estratificación dada por la puntuación de riesgo de Framingham, siguiendo métodos sugeridos anteriormente (19) (23-25). Usando modelos multivariantes de riesgo con las covariables clínicas mencionadas anteriormente, los participantes fueron clasificados inicialmente en riesgo bajo, intermedio o alto, si la predicción de un evento cardiovascular a 10 años según Framingham fue <6%, 6% a <20%, ó 20% o mayor, respectivamente. Los sujetos fueron luego reclasificados en categorías diferentes de acuerdo a la suma de las concentraciones de los biomarcadores. El número de sujetos reclasificado fue evaluado por la mejora de la reclasificación neta (NRI) y la IDI. La NRI categórica se calculó de acuerdo a las categorías de riesgo de Framingham <6%, 6% a <20% y 20% o más. Además, la NRI continua se estimó, como fue sugerido recientemente por Pencina *et al.* (26), basándose en la reclasificación hacia arriba y hacia abajo en vez de considerar los umbrales de riesgo.

Los valores de  $p < 0,05$  de dos colas fueron considerados estadísticamente significativos. Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el uso de STATA 10 (27).

## Resultados

### PREVALENCIA DE cTnI DETECTABLE EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Las características de la población del estudio se resumen en la tabla 2 del suplemento *online*. La prevalencia de cTnI detectable fue de 19,0% con el ensayo sensible, el 7,3% de los sujetos tenían una concentración de cTnI > 10 ng / L.

### ASOCIACIÓN DE cTnI CON FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Como se resume en la Tabla 1, las concentraciones de cTnI se incrementaron con la edad, sexo masculino, aumento de presión arterial sistólica y diastólica, aumento de las concentraciones de triglicéridos, aumento de índice de masa corporal, presencia de hiperlipemia

y diabetes *mellitus*, y disminución de la eGFR. Del mismo modo, las concentraciones de cTnI demostraron un aumento gradual según el *score* de Framingham.

### ASOCIACIÓN DE cTnI CON EVENTOS CARDIOVASCULARES Y MORTALIDAD POR TODAS LAS CAUSAS

Durante el período de seguimiento de 5 años, hemos documentado 138 muertes (2,6%) y 111 (2,1%) MACE, incluyendo 24 muertes cardiovasculares, 33 infartos de miocardio y 54 procedimientos de revascularización (41 PCIs, 13 CABGs).

La mortalidad por todas las causas fue, sin ajustar, del 1,5% en la cohorte con concentraciones de cTnI por debajo del límite de detección (<6 ng/L) y aumentó a 4,9% en el primer tercio (6-7 ng/L) y 10,8% en el último tercio (cTnI 12-22640 ng/L) de concentraciones detectables de cTnI ( $p < 0,0001$ ). Del mismo modo, la ocurrencia de eventos cardiovasculares importantes dentro de los 5 años de seguimiento aumentó significativamente ( $p < 0,0001$ ) del 1,2% en los sujetos con concentraciones de cTnI indetectable hasta el 4,1% en el primer tercio y el 9,3% en el tercer tercio.

Para los sujetos en el tercio superior de cTnI (> 12 ng/L), las tasas de riesgo ajustadas fueron de 7,4 para la mortalidad por cualquier causa y 7,7 por eventos cardiovasculares mayores incidentes (Tabla 2). Se obtuvieron resultados similares utilizando un umbral específico de corte óptimo >17 ng/L (véase la Tabla 4 complementaria *online*). Mediante modelos de riesgo proporcional de Cox para ajustar los factores de riesgo tradicionales, como edad, sexo, hipertensión arterial, hiperlipidemia, diabetes *mellitus*, antecedentes familiares de enfermedad coronaria, índice de masa corporal, tabaquismo, y eGFR, los riesgos relativos fueron 2,7 para la mortalidad por cualquier causa ( $p < 0,001$ ) y 2,7 para el MACE ( $p < 0,001$ ) (Tabla 2). Por último, otro ajuste para el NT-proBNP y PCRus, además de los factores de riesgo tradicionales y eGFR, dio lugar a índices de riesgo de 2,3 para la mortalidad por cualquier causa ( $p < 0,001$ ) y 2,1 para MACE ( $p = 0,009$ ) en el último tercio de cTnI (Tabla 2).

### ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR MEDIANTE LAS CONCENTRACIONES DE CTNI

En consecuencia, la adición de cTnI a factores de riesgo tradicionales, mejoró de forma significativa ( $p = 0,002$ ) el estadístico  $c$  de 0,800 a 0,839, como predictor de incidencia de eventos cardiovasculares mayores. Como se ilustra en la figura 1, el área bajo la curva ROC (AUC) se incrementó de 0,809 cuando se consideraron los factores de riesgo cardiovasculares establecidos, a 0,823 cuando se incluyó cTnI de alta sensibilidad. Como resultado, la IDI y la NRI fueron mejorados significativamente ( $p = 0,001$ ) (Fig. 1, Tabla 3).

Tabla 1. Asociación transversal de Tn y factores de riesgo cardiovascular en la cohorte en estudio.

	cTnI				Pa
	Debajo del nivel de detección (<6ng/L)	Primer tercilo (6-7ng/L)	Segundo tercilo (8-11ng/L)	Tercer tercilo (12-22640ng/L)	
N	4364	365	326	333	<0,001
Media edad, años (DE)	53,5 (13,2)	65,0 (11,0)	66,0 (11,4)	65,9 (12,4)	<0,001
Sexo masculino, n (%)	1473 (33,8)	191 (52,3)	191 (58,6)	180 (54,1)	<0,001
Media Puntuación de Framingham, %(DE)	9,1 (8,6)	15,7 (10,2)	17,1 (9,9)	16,0 (11,1)	<0,001
Hipertensión arterial, n (%)	1307 (30,0)	174 (47,7)	167 (51,2)	200 (60,1)	<0,001
Media Presión sanguínea sistólica, mmHg (DE)	129,9 (17,5)	137,0 (17,6)	139,3 (18,6)	139,7 (20,0)	<0,001
Media Presión sanguínea diastólica, mmHg (DE)	79,8 (9,9)	80,3 (9,2)	81,6 (9,1)	81,3 (9,4)	0,006
Diabetes <i>mellitus</i> , n (%)	419 (9,6)	73 (20,0)	89 (27,3)	81 (24,3)	<0,001
Diabetes <i>mellitus</i> insulino dependiente, n (%)	103 (2,4)	21 (5,8)	34 (10,4)	20 (6,0)	<0,001
Media HbA <sub>1c</sub> , % (DE)	5,4 (0,7)	5,7 (1,0)	5,9 (1,1)	5,8 (0,9)	<0,001
Hiperlipemia, n (%)	1131 (25,9)	123 (33,7)	122 (33,4)	122 (36,6)	<0,001
Media colesterol LDL mg/dL (DE)	128,5 (33,3)	133,9 (31,4)	133,7 (33,4)	130,6 (33,2)	0,258
Media triglicéridos, mg/dL (DE)	145,5 (109,4)	164,0 (132,7)	173,3 (252,0)	163,9 (154,8)	0,003
Media IMC, kg/m <sup>2</sup> (DE)	26,7 (4,9)	28,0 (4,8)	27,7 (4,0)	28,1 (4,9)	<0,001
Fumadores, n (%)	917 (22,6)	49 (14,9)	35 (12,5)	51 (17,1)	<0,001
Media GFR <sub>e</sub> , mL.min-1.(1,73m <sup>2</sup> )-1 (DE)	58,2 (10,6)	56,6 (10,8)	56,9 (12,2)	54,3 (12,6)	<0,001
Media PCR <sub>us</sub> , mg/L (DE)	4,27 (6,88)	4,59 (7,47)	4,37 (6,30)	4,92 (7,88)	0,095
Media NT-ProBNP, ng/L (DE)	88,8 (166,4)	179,7 (269,4)	173,0 (223,2)	451,7 (951,8)	<0,001

<sup>a</sup> Valor de *p* para los odds ratio, incremento de 1 DE (desvío estándar) en los factores de riesgo métricos; participantes con concentraciones de cTnI por debajo del nivel de detección son tomados como grupo de referencia.

#### ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR MEDIANTE LA COMBINACIÓN DE BIOMARCADORES

Debido a que con la adición de NT-proBNP a los factores de riesgo tradicionales también se mejoró significativamente el estadístico *c*, se analizó el papel potencial de la combinación de biomarcadores establecidos como un panel multimarcador para la predicción del riesgo. Como se ilustra en la tabla 4, ninguno de los biomarcadores medidos PCR<sub>us</sub>, NT-proBNP y cTnI, considerados individualmente sin tener en cuenta los factores de riesgo tradicionales, fue superior a los factores de riesgo tradicionales para predecir la incidencia de MACE. Sin embargo, el agregado a los factores de riesgo tradicionales de todos los marcadores individuales, se asoció con una pequeña pero significativa mejoría en el estadístico *c* para predecir la incidencia de MACE (Tabla 4). De todas maneras, la combinación de los 3 biomarcadores no mejoró significativamente la predicción de riesgo de MACE en comparación con el uso de sólo 2 de los biomarcadores en combinación.

#### Discusión

Los resultados del presente estudio demuestran que la troponina I circulante medida por un ensayo sensible es detectable en casi un 20% de los adultos en prevención primaria para población general. Se encontró que mayores concentraciones de cTnI se asocian con factores de riesgo clásicos para enfermedad arterial coronaria y demostró una asociación gradual en todas las causas de mortalidad, así como en la incidencia de eventos adversos cardiovasculares mayores en los 5 años de seguimiento. Es importante destacar que una sola medición de cTnI mejoró significativamente la estratificación del riesgo de MACE, incluso después de ajustar por factores de riesgo tradicionales en la prevención primaria.

Los resultados del presente estudio son muy similares a los datos de los pocos estudios publicados hasta la fecha sobre la investigación de las concentraciones circulantes de troponina, medida por pruebas de alta sensibilidad en una cohorte de población libre de enfermedad cardiovascular conocida. El Estudio

Tabla 2. Cocientes de riesgo (CR) para mortalidad por todas las causas y MACE de acuerdo con las concentraciones de cTnI.

	Mortalidad por todas las causas		MACE	
	CR (95% IC)	P	CR (95% IC)	P
Crudo				
cTnI detectable (>6 ng/L)	4,82 (3,45-6,74)	<0,001	4,59 (3,16-6,66)	<0,001
cTnI no detectable	0,21 (0,15-0,29)	<0,001	0,22 (0,15-0,32)	<0,001
Primer tercilo (cTnI 6-7 ng/L)	3,27 (1,93-5,54)	<0,001	3,33 (1,87-5,91)	<0,001
Segundo tercilo (cTnI 8-11 ng/L)	4,03 (2,44-6,65)	<0,001	2,90 (1,55-5,42)	<0,001
Tercer tercilo (cTnI 12-22640 ng/L)	7,37 (4,91-11,08)	<0,001	7,76 (4,98-12,08)	<0,001
Ajustado por edad, sexo y GFR <sub>e</sub>				
cTnI detectable	2,09 (1,46-2,98)	<0,001	1,92 (1,23-2,98)	0,004
cTnI no detectable	0,48 (0,34-0,68)	<0,001	0,52 (0,34-0,81)	0,004
Primer tercilo	1,63 (0,97-2,74)	0,065	1,59 (0,86-2,94)	0,138
Segundo tercilo	1,73 (1,02-2,91)	0,045	1,19 (0,62-2,28)	0,602
Tercer tercilo	2,97 (1,90-4,64)	<0,001	3,04 (1,79-5,17)	<0,001
Ajustado por PCR <sub>us</sub> y NT-ProBNP <sup>a</sup>				
cTnI detectable	3,50 (2,49-4,94)	<0,001	3,22 (2,19-4,73)	<0,001
cTnI no detectable	0,29 (0,20-0,40)	<0,001	0,31 (0,21-0,46)	<0,001
Primer tercilo	2,44 (1,44-4,13)	<0,001	2,54 (1,43-4,51)	<0,001
Segundo tercilo	3,07 (1,83-5,15)	<0,001	2,13 (1,13-4,00)	0,019
Tercer tercilo	5,09 (3,36-7,72)	<0,001	4,99 (3,12-7,98)	<0,001
Ajustado por edad, sexo, GFR <sub>e</sub> y factores de riesgo <sup>b</sup>				
cTnI detectable	1,94 (1,35-2,79)	<0,001	1,78 (1,15-2,75)	0,009
cTnI no detectable	0,51 (0,36-0,74)	<0,001	0,56 (0,36-0,87)	0,009
Primer tercilo	1,58 (0,93-2,66)	0,089	1,59 (0,87-2,90)	0,133
Segundo tercilo	1,60 (0,94-2,72)	0,081	1,11 (0,58-2,11)	0,759
Tercer tercilo	2,69 (1,71-4,25)	<0,001	2,65 (1,55-4,52)	<0,001
Ajustado por edad, sexo, GFR <sub>e</sub> , PCR <sub>us</sub> , NT-ProBNP <sup>a</sup> y factores de riesgo <sup>b</sup>				
cTnI detectable	1,68 (1,16-2,43)	0,006	1,48 (0,96-2,29)	0,075
cTnI no detectable	0,60 (0,41-0,86)	0,006	0,67 (0,44-1,04)	0,075
Primer tercilo	1,38 (0,82-2,32)	0,221	1,49 (0,76-2,55)	0,279
Segundo tercilo	1,41 (0,82-2,44)	0,212	0,96 (0,51-1,81)	0,893
Tercer tercilo	2,29 (1,43-3,65)	<0,001	2,06 (1,20-3,53)	0,009

<sup>a</sup> Valor de corte discriminativo sobre el óptimo del DETECT. NT-proBNP: mortalidad por cualquier causa, 85,85 ng/L; MACE, 121,9 ng/L. PCR<sub>us</sub>: mortalidad por cualquier causa, 1,43 mg/l; MACE 1,4 mg/L.

<sup>b</sup> Los factores de riesgo incluyen las siguientes variables: hipertensión (binario), hiperlipemia (binario), diabetes (binario), predisposición familiar para la diabetes (binario), hábito de fumar (binario), y IMC (continua).

Cardíaco de Dallas (13) fue un estudio menor en donde se midieron las concentraciones de troponina T circulantes utilizando un ensayo de alta sensibilidad (*hs-cTnT*) en 3546 individuos reclutados en Dallas y un seguimiento con mediana de 6,4 años. En el 26% de las personas sin CAD, se observaron concentraciones de *hs-cTnT*  $\geq$  3 ng/L (el límite inferior de detección del ensayo); estas concentraciones correlacionaron con múltiples factores de riesgo tradicionales para CAD y demostraron asociaciones significativas con mortalidad cardiovascular y por todas las causas (13). Por lo tanto, nuestros resultados

confirman esencialmente que la medición de cTnI con un ensayo sensible agrega valor a la evaluación de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales en una población totalmente diferente a la de prevención primaria. En comparación con la cohorte del Estudio Cardíaco de Dallas, los individuos de la cohorte DETECT abarcaron un rango de edad mucho más amplio y tenían concentraciones de colesterol-LDL significativamente superiores, pero valores más bajos de IMC; el DETECT no utilizó una estrategia de muestreo predefinido incluyendo un sobre-muestreo intencional de individuos específicos.

Tabla 3. Cambios en la predicción de la incidencia de eventos cardiovasculares mayores dentro de la cohorte de estudio con la adición de cTnI y la combinación de cTnI, NT-proBNP y PCRus con los factores de riesgo cardiovascular, en comparación con los factores de riesgo cardiovascular establecidos solamente<sup>a</sup>.

Predicción del riesgo con los factores de riesgo establecidos	Predicción de riesgo con cTnI			Reclasificación	
	<6%	6-20%	>20%	Arriba	Abajo
Reclasificación por adición cTnI <sup>b</sup>					
Pacientes con MACE					
Categorico					
<6%	63 (88,7)	8 (11,3)	0 (0,0)	18 (16,2)	14 (12,6)
6-20%	13 (33,3)	16 (41,0)	10 (25,6)		
>20%	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)		
Continuo					
				24 (21,6)	9 (8,1)
Pacientes sin MACE					
Categorico					
<6%	4793 (98,6)	70 (1,4)	0 (0,0)	106 (2,0)	152 (2,9)
6-20%	152 (36,8)	225 (54,5)	36 (8,7)		
>20%	0(0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)		
Continuo					
				141 (2,7)	145 (2,8)
Reclasificación por adición cTnI, NT-proBNP y PCRus <sup>c</sup>					
Pacientes con MACE					
Categorico					
<6%	60 (84,5)	10 (14,1)	1 (1,4)	21 (18,9)	9 (8,1)
6-20%	8 (20,5)	21(53,9)	10 (25,6)		
>20%	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)		
Continuo					
				31 (27,9)	15 (13,5)
Pacientes sin MACE					
Categorico					
<6%	4703 (97,6)	111 (2,3)	6 (0,1)	146 (2,8)	184 (3,5)
6-20%	184 (44,9)	197 (48,1)	29 (7,1)		
>20%	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)		
Continuo					
				228 (4,3)	333 (6,3)

<sup>a</sup> Los datos son n (%), donde “n” representa el número de personas que caen en cada categoría de riesgo mediante el uso solamente de factores de riesgo establecidos vs con adición de cTnI (la parte superior de la tabla) o adición de cTnI, NT-proBNP y PCRus (parte inferior de la tabla). Cada porcentaje entre paréntesis es el porcentaje de fila.

<sup>b</sup> NRI Categorico (establecido por los umbrales de riesgo del 6%, 6%-20%, >20%)=4,5 (p=0,11); NRI continuo (establecido por la reclasificación arriba y abajo, considerando un cambio en el modelo de predicción del riesgo del 0,5% como constante)=13,6 (p<0,001); IDI=1,62 (p<0,001).

<sup>c</sup> NRI Categorico=11.5 (p= 0.014); NRI continuo=16,4 (p<0,001); IDI=2,03 (p<0,001)

Es importante destacar que, incluso en el modelo completamente ajustado por los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, la adición de una sola medición de cTnI aumentó el estadístico *c* y mejoró significativamente la discriminación, lo que sugiere que la medición de bajas concentraciones de cTnI circulante es clínicamente significativa. Por otra parte, de acuerdo con los datos del Estudio Cardíaco de Dallas (13), el ajuste para el NT-proBNP también mejoró significativamente el índice *c*, lo que indica que la cTnI y NT-proBNP podrían proporcionar información coincidente, en la predicción del riesgo en individuos asintomáticos. Sin embargo, hay que señalar que el ensayo de troponina utilizado en el presente estudio está en desventaja con los ensayos de alta sensibilidad

recientemente desarrollados, dado por su CV 10% en concentraciones de cTnI de 70 ng/L (28). En concreto, además del diagnóstico de infarto de miocardio, la diferenciación de la medida de troponina aplicada es crucial para la interpretación de los resultados (29). De hecho, el uso de un ensayo de alta sensibilidad, tal como se aplica en el Estudio Cardíaco de Dallas (13), haría más probable la aparición de una mayor proporción de pacientes con concentraciones medibles de troponina I en nuestra cohorte de prevención primaria, dado que las concentraciones de troponina circulantes se correlacionan con la edad y la población actual fue significativamente mayor que la población del Estudio cardíaco de Dallas. De acuerdo con este razonamiento, se han publicado recientemente los

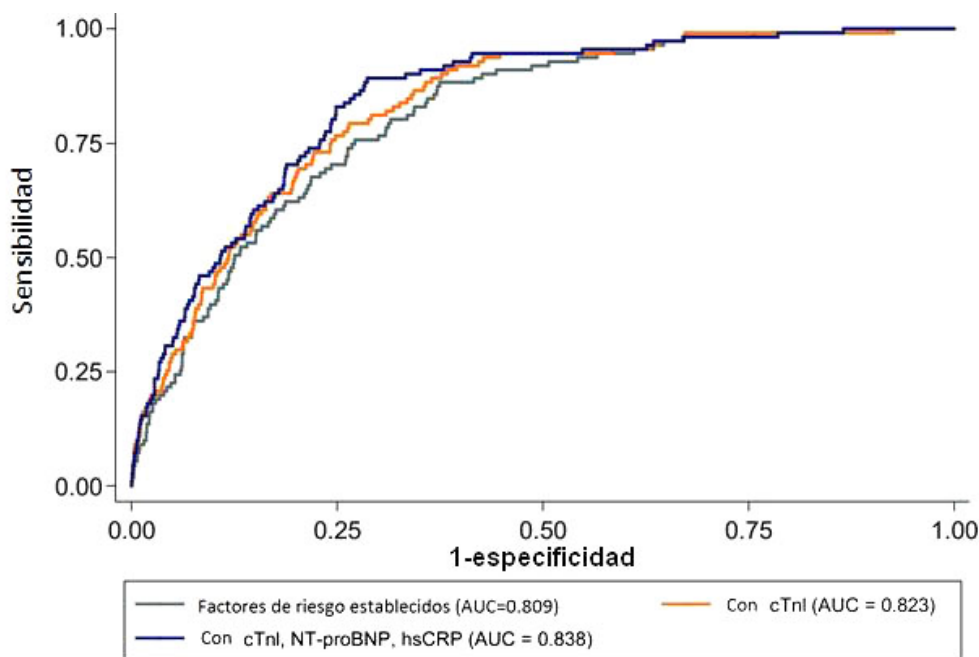


Figura 1. Curvas ROC que muestran el aumento de las AUC, cuando la cTnI y la combinación de cTnI, NT-proBNP y PCRus se agregan a los factores riesgo cardiovascular establecidos, en la predicción de la incidencia eventos cardiovasculares mayores dentro de la cohorte en estudio, en comparación con un modelo con los factores de riesgo cardiovascular solamente.

resultados referentes al valor incremental de la medida de cTnT por un ensayo de alta sensibilidad (*hs-cTnT*) para la predicción del riesgo en el estudio de cohorte Riesgo de Aterosclerosis en Comunidades (ARIC), con una población general de edad mediana a adultos mayores (30). La cohorte ARIC fue significativamente mayor que nuestra cohorte, y la prevalencia de cTnT medible fue de 66,5%, lo que indica que la asociación de concentraciones de cTnT con la edad se tradujo en una mayor prevalencia de cTnT cuantificable (31). Por último, los sujetos que se perdieron durante el seguimiento en el presente estudio fueron significativamente mayores en edad, con más frecuencia en hombres, con TFG menor, todo lo cual podría haber contribuido a una menor prevalencia de cTnI medible en la cohorte disponible para este estudio.

Sin embargo, a pesar de que la cTnI y el NT-proBNP demostraron tener asociaciones independientes y aditivas con la predicción del riesgo cardiovascular, se necesitan más estudios para determinar si con la combinación de estos 2 marcadores se obtienen mejores resultados que con los marcadores solos, en la identificación del riesgo cardiovascular no detectado completamente por los factores de riesgo tradicionales. Además, los puntos finales de enfermedad cardíaca no se han evaluado en el estudio DETECT.

Dado que el aumento de las concentraciones de troponina cardíaca y NT-proBNP ha demostrado asociarse con un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca (30), la incorporación de ésta como punto final puede mejorar aún más la predicción de riesgo cardiovascular.

Se debe evaluar prospectivamente el valor de recomendar la medida de cTnI en un *screening* en la población general, así como adecuadas medidas diagnósticas y terapéuticas que se toman en consecuencia.

En resumen, aumentos mínimos de la troponina I medidos por un ensayo sensible, son detectables en una fracción significativa de sujetos libres de enfermedad cardiovascular conocida en prevención primaria y se asocian con un incremento de la mortalidad por cualquier causa, así como la incidencia de eventos adversos cardiovasculares mayores. Estos datos se extienden a resultados similares publicados recientemente en investigaciones de cohortes con base poblacionales muy diferentes (3)(13)(14)(30)(32) y también pueden proporcionar prospectivamente un fuerte apoyo para evaluar la utilidad clínica potencial de intervenciones diagnósticas y terapéuticas más intensiva en pacientes con pequeños aumentos de troponina I en circulación.

#### AGRADECIMIENTOS

Miembros del Grupo de Estudio DETECT: investigador principal, Profesor Dr. H.-U. Wittchen, miembros del personal, Dipl.-Psych. L. Pieper, Dipl.-Math. J. Klotsche, el Dr. T. Eichler, el Dr. H. Glaesmer, E. Katze, comité directivo, Profesor Dr. H. Lehnert (Lübeck), Profesor Dr. GK Stalla (München), Profesor Dr. A.M. Zeiher (Frankfurt); consejo asesor, Profesor Dr. W. March (Heidelberg / Graz), Prof. Dr. S. Silber (München), Prof. Dr. U. Koch (Hamburgo), priv.-Doz. Dr. D. Pittrow (München / Dresden), Prof. Dr. M. Wehling (Mannheim), el Dr. D. Leistner (Frankfurt), Dr. HJ Schneider (München), y Dr. Sievers C. (München).



Tabla 4. Predicción de la incidencia de MACE por combinaciones de biomarcadores. Estadístico para los modelos de regresión de Cox.

	MACE	
	Estadístico <i>c</i>	<i>p</i>
Factores de riesgo establecidos <sup>a</sup>	0,800	Referencia
cTnI <sup>b</sup>	0,710	
NT-proBNP <sup>b</sup>	0,677	
PCRus <sup>b</sup>	0,602	
cTnI + NT-proBNP	0,774	
cTnI + PCRus	0,720	
PCRus + NT-proBNP	0,718	
cTnI + NT-proBNP + PCRus	0,794	
Combinación con un biomarcador		
Factores de riesgo establecidos + cTnI	0,839	
Diferencia estimada con la adición de cTnI	0,039	0,002
Factores de riesgo establecidos + NT-proBNP	0,843	
Diferencia estimada con la adición de NT-proBNP	0,043	0,000
Factores de riesgo establecidos + PCRus	0,834	
Diferencia estimada con la adición de PCRus	0,034	0,001
Combinación con 2 biomarcadores		
Factores de riesgo establecidos + cTnI + NT-proBNP	0,853	
Diferencia estimada con la adición de cTnI + NT-proBNP	0,052	0,000
Factores de riesgo establecidos + cTnI + PCRus	0,844	
Diferencia estimada con la adición de cTnI + PCRus	0,044	0,000
Factores de riesgo establecidos + PCRus + NT-proBNP	0,851	
Diferencia estimada con la adición de PCRus + NT-proBNP	0,050	0,000
Combinación con 3 biomarcadores		
Factores de riesgo establecidos + cTnI + NT-proBNP + PCRus	0,859	
Diferencia estimada con la adición de cTnI + NT-proBNP + PCRus	0,058	0,000

<sup>a</sup> Factores de riesgo establecidos: edad, hipertensión, tabaquista, hiperlipemia, historia familiar de CAD, diabetes mellitas, obesidad

<sup>b</sup> Valor de corte discriminativo sobre el óptimo del DETECT (valor de corte óptimo estudio específico, derivado del análisis de la curva ROC): NT-proBNP, MACE > 121.9 ng/L, PCRus, MACE > 1.4mg/L. cTnI, MACE > 17ng/L.

<sup>7</sup> *Abreviaturas no estándar*: MACE: eventos adversos cardiovasculares mayores; cTnT: troponina T cardíaca; DETECT: Objetivos para la Evaluación de Riesgo Cardiovascular en Diabetes y Datos Esenciales para el Compromiso de Tratamiento; CAD, enfermedad de arterias coronaria; NT-proBNP, pro-péptido natriurético tipo B-N-terminal; PCRus: proteína C reactiva de alta sensibilidad, CABG: cirugía de revascularización coronaria; PCI: intervención coronaria percutánea; eGFR: tasa de filtración glomerular estimada; IMC: índice de masa corporal; IDI: mejora de la discriminación integrada; NRI: mejora de la reclasificación neta; AUC: área de bajo la curva; ARIC: Riesgo de Aterosclerosis en Comunidades.

Contribuciones de los autores: Todos los autores confirmaron que han contribuido al contenido intelectual de este documento y han cumplido con los siguientes 3 requisitos: (a) contribuciones significativas a la concepción y el diseño, adquisición de datos, o análisis e interpretación de datos, (b) la redacción o la revisión del artículo de contenido intelectual, y (c) la aprobación final del artículo publicado.

Declaraciones de los autores o los posibles conflictos de interés: Al momento de la presentación de manuscritos, todos los autores completaron las declaraciones de un posible conflicto de la forma de interés. Los posibles conflictos de interés:

Empleo o liderazgo: No declarado.

Rol de consultor o asesor: Ninguno declarado.

Propiedad de archivo: Ninguno declarado.

Honorarios: Ninguno declarado.

Financiación de la Investigación: DETECT es un estudio epidemiológico clínico de corte transversal y prospectivo, longitudinal, el DETECT fue apoyado por una beca educativa sin restricciones de Pfizer GmbH, Karlsruhe, Alemania. W. Maerz, Roche Diagnostics.

Testimonio de Expertos: Ninguno declarado.

Papel del patrocinador: Las organizaciones de financiación no han desempeñado ningún papel en el diseño del estudio, la elección de los pacientes reclutados, revisión e interpretación de datos, o la preparación o aprobación del manuscrito.

## Referencias

- Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28: 2525–38.
- Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Cllinson P, *et al.* Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2010; 31: 2197–204.
- 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.
- Zethelius B, Johnston N, Venge P. Troponin I as a predictor of coronary heart disease and mortality in 70-year-old men: a community-based cohort study. *Circulation* 2006; 113: 1071–8.
- Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *Eur Heart J* 2011; 32: 404–11.
- Apple FS, Smith SW, Pearce LA, Ler R, Murakami MM. Use of the Centaur TNI-Ultra assay for detection of myocardial infarction and adverse events in patients presenting with symptoms suggestive of acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2008; 54: 723–8.
- Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, *et al.* Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009; 361: 858–67.
- Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, *et al.* Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009; 361: 868–77.
- Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T, Haaf P, Peter F, Meissner J, *et al.* Early diagnosis of acute myocardial infarction in the elderly using more sensitive cardiac troponin assays. *Eur Heart J* 2011; 32: 1379–89.
- Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, *et al.* A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2538–47.
- Kavsak PA, Xu L, Yusuf S, McQueen MJ. High-sensitivity cardiac troponin I measurement for risk stratification in a stable high-risk population. *Clin Chem* 2011; 57: 1146–53.
- deFilippi CR, de Lemos JA, Christenson RH, Gottdiener JS, Kop WJ, Zhan M, Seliger SL. Association of serial measures of cardiac troponin T using a sensitive assay with incident heart failure and cardiovascular mortality in older adults. *JAMA* 2010; 304: 2494–502.
- de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A, *et al.* Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA* 2010; 304: 2503–12.
- Everett BM, Cook NR, Magnone MC, Bobadilla M, Kim E, Rifai N, *et al.* Sensitive cardiac troponin T assay and the risk of incident cardiovascular disease in women with and without diabetes mellitus: the Women's Health Study. *Circulation* 2011; 123: 2811–8.
- Wittchen HU, Glaesmer H, Marz W, Stalla G, Lehnert H, Zeher AM, *et al.* Cardiovascular risk factors in primary care: methods and baseline prevalence rates—the DETECT program. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 619–30.
- Melanson SE, Morrow DA, Jarolim P. Earlier detection of myocardial injury in a preliminary evaluation using a new troponin I assay with improved sensitivity. *Am J Clin Pathol* 2007; 128: 282–6.
- Cox DR, Oakes D. Analysis of survival data. London: Chapman & Hall, 1984.18.Klotsche J, Ferger D, Pieper L, Rehm J, Wittchen HU. A novel nonparametric approach for estimating cut-offs in continuous risk indicators with application to diabetes epidemiology. *BMC Med Res Methodol* 2009; 9:63.
- Pencina MJ, D'Agostino RB Sr., D'Agostino RB Jr., Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 27:157–72, 2008; discussion 207–12.
- Harrell FE Jr., Califf RM, Pryor DB, Lee KL, Rosati RA. Evaluating the yield of medical tests. *JAMA* 1982; 247: 2543–6.
- Pencina MJ, D'Agostino RB. Overall c as a measure of discrimination in survival analysis: model specific population value and confidence interval estimation. *Stat Med* 2004; 23: 2109–23.
- Antolini L, Nam B, D'Agostino RB. Inference on correlated discrimination measures in survival analysis: a nonparametric approach. *Commun Stat Theory Methods* 2004; 33: 2117–35.
- Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA* 2007; 297: 611–9.
- Zethelius B, Berglund L, Sundstrom J, Ingelsson E, Basu S, Larsson A, *et al.* Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2107–16.
- Melander O, Newton-Cheh C, Almgren P, Hedblad B, Berglund G, Engstrom G, *et al.* Novel and conventional biomarkers for prediction of incident cardiovascular events in the community. *JAMA* 2009; 302: 49–57.
- Pencina MJ, D'Agostino RB Sr., Steyerberg EW. Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new biomarkers. *Stat Med* 2011; 30: 11–21.
- Stata Statistical Software: Release 11. College Station (TX): StataCorp LP; 2009.28. Prontera C, Fortunato A, Storti S, Mercuri A, Longombardo G, Zucchelli GC, *et al.* Evaluation of analytical performance of the Siemens Advia TNI Ultra immunoassay. *Clin Chem* 2007; 53: 1722–3.
- Keller T, Munzel T, Blankenberg S. Making it more sensitive: the new era of troponin use. *Circulation* 2011; 123: 1361–3.
- Saunders JT, Nambi V, de Lemos JA, Chambless LE, Virani SS, Boerwinkle E, *et al.* Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary heart disease, heart failure, and mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circulation* 2011; 123: 1367–76.
- Agarwal SK, Avery CL, Ballantyne CM, Catellier D, Nambi V, Saunders J, *et al.* Sources of variability in measurements of cardiac troponin T in a community-based sample: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Clin Chem* 2011; 57: 891–7.
- Blankenberg S, Zeller T, Saarela O, Havulinna AS, Kee F, Tunstall-Pedoe H, *et al.* Contribution of 30 biomarkers to 10-year cardiovascular risk estimation in 2 population cohorts: the MONICA, Risk, Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) biomarker project. *Circulation* 2010; 121: 2388–97.

Recibido para publicación 27 de agosto 2011  
Aceptado para su publicación 02 de noviembre 2011