

Prevalencia de las diferentes causas de elevación de troponinas en un registro multicéntrico de Bariloche. Vinculación entre la magnitud de la elevación y la etiología

Prevalence of the Different Causes of Troponin Elevation in a Multicenter Registry in Bariloche. Link Between the Magnitude of Troponin Elevation and its Etiology

JORGE L. BOCIAN¹, MATÍAS E CALANDRELLI¹, DANIEL ABRIATA², MARISA PAROLA³, MARÍA ELISA ZGAIB³, MARÍA EMILIA SAAVEDRA⁴, JUAN PABLO BONIFACIO¹, MARIANO TREVISAN¹

RESUMEN

Objetivos: Establecer la prevalencia de infarto agudo de miocardio (IAM) y otras etiologías en pacientes con troponina elevada, relacionar su valor con la etiología y definir el mejor punto de corte para diferenciar un IAM de otras causas.

Material y métodos: Se incluyeron todos los pacientes con troponina elevada internados en un año e incorporados al registro REGIBAR. Para analizar la magnitud utilizamos el valor dosado más elevado/valor de referencia. Para establecer el mejor punto de corte se realizó curva ROC y el índice Youden.

Resultados: Ingresaron 150 casos (edad: 66,3 ± 13,8 años, 71% hombres); 109 IAM (edad: 71,1 años, 63,5% masculinos), 18 (12%) otras causas cardíacas, 15 (10%) causas no cardíacas y en 8 (5,3%) no se obtuvo etiología. El mejor punto de corte troponina dosada/valor de referencia para discriminar IAM fue >3,15.

Conclusiones: En pacientes hospitalizados con troponina elevada el 73% de los casos fue IAM (>3,15 veces el punto de corte). La segunda causa más frecuente de elevación fue la insuficiencia cardíaca.

Palabras clave: Troponina - Infarto agudo de miocardio - Insuficiencia cardíaca

ABSTRACT

Objectives: To determine the prevalence of acute myocardial infarction (AMI) and other etiologies in patients with elevated troponin, to associate troponin values with the etiology, and to define the optimal cut-off point to differentiate AMI from other causes.

Methods: All patients with elevated troponin who were hospitalized within 1 year and registered in the REGIBAR study were included. Magnitude was analyzed with the highest dose value/baseline value. The ROC curve and the Youden index were used to determine the optimal cut-off point.

Results: A total of 150 cases were included (age: 66.3 ± 13.8 years, 71% male); 109 AMI (age: 71.1 years, 63.5% male), 18 (12%) with other cardiac causes, 15 (10%) with non-cardiac causes, and 8 (5.3%) with no evident etiology. The optimal cut-off point for troponin dose/baseline value to discriminate AMI was >3.15.

Conclusions: A 73% of inpatients with elevated troponin were AMI cases (>3.15 times the cut-off point). Heart failure was the second most common cause of elevated troponin.

Key words: Troponin - Acute myocardial infarction - Heart failure

INTRODUCCIÓN

La estructura funcional del músculo cardíaco está compuesta por la tropomiosina y las troponinas en sus distintas isoformas (TnI, TnC, TnT). Estas proteínas son liberadas a la sangre al dañarse los miocitos tanto

por isquemia como por diversas noxas directas. El desarrollo de pruebas progresivamente más sensibles que dosan tanto TnI como TnT han convertido a las troponinas en biomarcadores de creciente interés médico, al punto que ya la Tercera Definición de Infarto Agudo de Miocardio (IAM) de la AHA/ACC/ESC (1) la

REV ARGENT CARDIOL 2021;89:462-465. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v89.i5.20440>

Recibido: 26/05/21 - Aceptado: 18/08/21

Dirección para separatas: Jorge L. Bocian - jorgebocian@gmail.com - Av. Bustillo 1000, San Carlos de Bariloche (8400), Pcia. de Río Negro, Argentina.

¹ Sanatorio San Carlos

² Hospital Privado Regional

³ Distrito SAC Bariloche

⁴ Hospital Ramón Carrillo

prefiere por sobre la creatinfosfokinasa (CPK). Con el desarrollo de ensayos de troponina de alta sensibilidad, con variación interna menor al 10%, se ha logrado detectar valores anormalmente elevados (por encima del percentilo 99), que permitirían identificar pacientes con daño miocárdico que con los ensayos previos no eran detectados (2). A lo largo de los años se ha observado que patologías no cardíacas también causaban elevación de troponinas (3). En la práctica diaria, el médico se encuentra en ocasiones ante un desafío diagnóstico cuando se presenta un paciente con síntomas posiblemente coronarios y elevación de troponinas (3). Y en parte, esto es debido a que, con el advenimiento de nuevos reactivos de troponina ultrasensible, el incremento de su sensibilidad, de gran utilidad en estos escenarios clínicos, implica también una merma en la especificidad que conlleva al sobrediagnóstico de IAM e internaciones innecesarias. Es por esto que conocer en un estudio epidemiológico, qué otras patologías cardíacas la elevan y en qué magnitud, podría contribuir a una optimización en la interpretación de su lectura. Existen registros que han descrito series de casos con el fin de conocer estas otras causas, pero se trata en general de estudios de un centro de referencia. Hasta la fecha no conocemos ningún estudio poblacional en Argentina que haya registrado todos los casos con troponinas elevadas para conocer estos datos.

En el presente trabajo buscamos conocer las causas de elevación de todas las troponinas medidas durante un año en Bariloche, tanto si obedecieron a un IAM, a otras causas cardíacas o si su elevación fue de origen no cardíaco. Del mismo modo, al relacionar la magnitud de la elevación con la etiología, se buscó determinar cuál es el punto de corte que mejor discrimina al IAM de otras causas de elevación de troponinas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Los datos del relevamiento de las troponinas fueron extraídos como parte del estudio REGIBAR (4). El estudio REGIBAR fue un registro prospectivo de 365 días de todos los pacientes con primer IAM fatal y no fatal en la Ciudad de Bariloche, entre mediados de 2014 y mediados de 2015. Para evitar subregistro se obtuvieron todas las troponinas elevadas de la ciudad en el período del estudio. Este método nos permitió contar con todas las troponinas elevadas que fueron solicitadas por sospecha de cardiopatía isquémica en forma prospectiva y de casos consecutivos. Se incluyeron para este trabajo todos los pacientes consecutivos, >18 años, con troponinas elevadas en los 4 centros de internación de la ciudad durante el año que duró el Registro. En un único Centro el reactivo empleado fue de troponina cualitativa (31 pacientes) y en los otros 3, se empleó troponina cuantitativa (119 pacientes); en 2 centros se midió troponina I y en uno troponina T. Con el fin de analizar la magnitud del incremento se utilizó la relación del valor dosado más elevado en relación al valor máximo normal de referencia para cada laboratorio. Se definió IAM según la Clasificación Universal de Infarto AHA/ACC/ESC 2012. Para los casos de troponinas elevadas que no fueron IAM, el investigador responsable de cada Centro debió determinar mediante una ficha previamente diseñada, el diagnóstico alternativo correspondiente. Un Comité de Eventos

conformado por dos cardiólogos (D.A. y J.G.) independientes de cada Centro, determinó en forma ciega e independiente el diagnóstico en los casos dudosos, valiéndose para ello de los datos de historias clínicas. Para establecer el mejor punto de corte de troponina con la mayor precisión diagnóstica para discriminar IAM de no IAM se realizó una curva ROC y se utilizó el índice Youden.

RESULTADOS

Durante el año en que ingresaron pacientes al REGIBAR, se incluyeron 150 casos con troponinas elevadas (edad promedio: 66,3 ± 13,8 años, 71% hombres); 109 (72,7%) fueron diagnosticados como IAM (edad promedio: 71,1 años, 63,5% masculinos), 18 (12%) como otras causas cardíacas, 15 (10%) como causas no cardíacas mientras que en 8 pacientes (5,3%) no se pudo establecer una etiología (Tabla 1). La principal causa cardíaca fuera del IAM fue la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (13 casos), mientras que la insuficiencia renal crónica (IRC) (6 casos) lo fue dentro del grupo de no cardíacas.

En los 119 casos con mediciones cuantitativas se evaluó el nivel de incremento de la troponina en relación a la patología causal: para casos con IAM se halló una mediana de 10,1, para otras causas cardíacas 2,7 y para causas no cardíacas 1,4 ($p < 0,001$) (Figura 1).

El mejor punto de corte de la razón troponina máxima dosada/valor de referencia para discriminar IAM de no IAM en esta población fue >3,15 con una sensibilidad de 74% y una especificidad de 71%. El valor del área bajo la curva ROC fue 0,769.

DISCUSIÓN

En este estudio, en el que se evaluaron todas las troponinas que resultaron elevadas durante un año en

TABLA 1. Causas de troponina positiva durante el REGIBAR. IAM: infarto agudo de miocardio.

Etiología	n	%
IAM	109	72,67
ICC	13	8,67
Desconocido	8	5,33
IRC	6	4,00
ACV	2	1,33
Cancer	3	2,00
HTA	2	1,33
Miocarditis	2	1,33
SDRA	2	1,33
Fibrosis pulmonar	1	0,67
Takotsubo	1	0,67
TEP	1	0,67

ICC: insuficiencia cardíaca. IRC: insuficiencia renal crónica. ACV: accidente cerebrovascular. HTA: hipertensión arterial. SDRA: síndrome de distrés respiratorio del agudo.

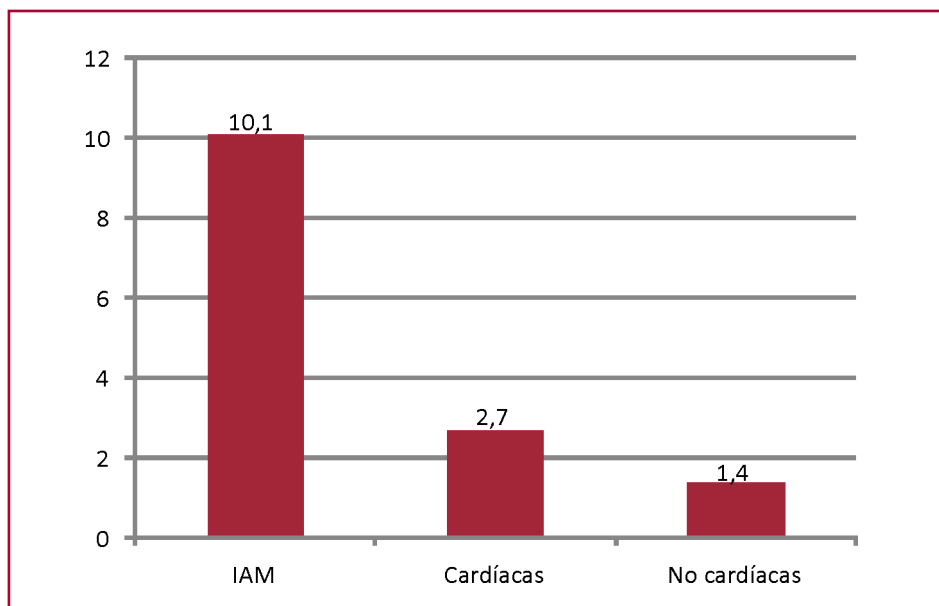


Fig. 1. Número de veces de elevación de troponina por sobre el valor de referencia según la etiología. IAM: infarto agudo de miocardio.

la Ciudad de Bariloche, pudimos hallar el diagnóstico probable en un gran número de casos. En este sentido encontramos que el 72,7% de los casos correspondió a un IAM, 12% a otras causas cardíacas, el 10% lo fue a causas no cardíacas, restando un 5,3% de las troponinas elevadas en las que no se pudo adjudicar un diagnóstico. De modo similar, Blich M. y cols. (5) en un análisis retrospectivo de pacientes internados en el Rambam Medical Center, de Haifa, Israel encontraron que, de 883 pacientes con troponina elevada, 572 (65%) tenían diagnóstico de IAM. Dentro de las principales causas de troponina elevada que no fueron IAM encontraron: 89 (28%) sepsis, 49 (16%) ICC, 21 (7%) accidente cerebrovascular (ACV), y 11 (4%) miocarditis. Como vemos, el IAM fue la principal causa de elevación de troponinas, siguiéndole causas cardíacas no isquémicas. Tras analizar la magnitud de elevación de las mismas, luego del IAM, la miocarditis y el tromboembolismo pulmonar fueron las etiologías que más la elevaron.

La principal causa cardíaca no isquémica en el REGIBAR fue la insuficiencia cardíaca, representando un 8,6% de los casos (13 pacientes). Un registro de insuficiencia cardíaca de gran envergadura como el ADHERE (6), con una muestra mucho mayor de pacientes ($n = 67924$), encontró que un 6,2% de ellos presentaron elevación de troponina. Este grupo presentó mayor mortalidad hospitalaria con un OR de 2,55, independientemente de otras variables. En este sentido, Melki D. y cols. (7), en un subanálisis del Registro SWEDEHEART que incorpora todos los pacientes que consultan a los Centros de Salud de Suecia por síntomas compatibles con síndrome coronario agudo, demostraron que el máximo valor de troponina alcanzado discriminaba por un lado a pacientes con y

sin IAM; y por el otro a pacientes con estenosis coronaria significativa, disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y muerte durante el seguimiento a un año.

En nuestra serie de pacientes observamos que la entidad que más veces elevó la troponina por encima de su punto de corte fue el IAM (10,1 veces), en menor medida otras causas cardíacas, y menor aún, las causas no cardíacas. No encontramos en la bibliografía análisis de cuántas veces por encima del percentilo 99 se eleva la troponina en los distintos grupos de pacientes. Sin embargo, cuando la causa de la elevación fue no cardíaca, y en las cardíacas no relacionadas a síndromes coronarios agudos, la elevación del biomarcador fue levemente por encima del punto de corte y por menor tiempo (8).

Encontramos en nuestro registro que un valor elevado 3,15 veces por encima del valor de corte tiene una sensibilidad del 74% y una especificidad del 71% para el diagnóstico de IAM, con valores inferiores en causas cardíacas no relacionadas a IAM, y con valores menores aún en causas no cardíacas. Este dato puede resultar atractivo para ser tenido en cuenta dado que en la práctica diaria en ocasiones el médico suele encontrarse con casos de clínica dudosa y elevación de troponina. En este sentido, el presente estudio sugiere que podría considerarse no sólo la presencia de troponina dosable sino la magnitud de su elevación por encima del punto de corte, para estimar las posibilidades de los diferentes diagnósticos, sabiendo que en el caso de una elevación de más de 3 veces del valor normal hace improbable otra causa de elevación que no sea enfermedad coronaria, mientras que valores menores pueden abrir la posibilidad a otras causas.

LIMITACIONES

El estudio tiene muchas limitaciones. Si bien es un estudio poblacional, de casos consecutivos y de recolección prospectiva, el hecho de que el pedido de los análisis de troponina sea de acuerdo al criterio del médico tratante no permite homogeneizar la población en estudio. Del mismo modo, el punto de corte de elevación de troponina encontrado para discriminar la enfermedad coronaria de otras etiologías deberá ser validado prospectivamente antes de ser tomado como definitivo. No obstante, esta limitación, constituye un hallazgo interesante como generador de hipótesis. Por ser un estudio multicéntrico, los reactivos de análisis de la troponina fueron diferentes, incluyendo un equipo cualitativo en el Hospital público, que debió excluirse del análisis del rango de incremento de acuerdo a las causas.

CONCLUSIONES

En este estudio poblacional, la principal causa de elevación de troponinas en pacientes internados fue el infarto agudo de miocardio, siendo la insuficiencia cardíaca congestiva, la segunda. Respecto a la magnitud del incremento de la troponina, la etiología que más la elevó fue el infarto agudo de miocardio, permitiendo afirmar que poco más de tres veces por encima del valor de referencia es un adecuado punto de corte para discriminar IAM de otras etiologías.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third universal definition of myocardial infarction. The Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. *Glob Heart* 2012;7:275-95. <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2012.08.001>.
2. Lippi G, Sanchis Gomar F. Ultra-sensitive cardiac troponins: Requirements for effective implementation in clinical practice. *Biochem Med (Zagreb)* 2018;28:030501. <https://doi.org/10.11613/BM.2018.030501>
3. Jeremias A, Gibson M. Narrative Review: Alternative Causes for Elevated Cardiac Troponin Levels when Acute Coronary Syndromes Are Excluded. *Ann Intern Med.* 2005;142:786-91. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-142-9-200505030-00015>.
4. Calandrelli M, Caminos M, Bocian JL, Saavedra ME, Zgaib ME, Bazan A, et al. Incidencia anual y letalidad del infarto agudo de miocardio en la ciudad de Bariloche. Estudio REGIBAR. *Rev Argent Cardiol* 2017;85:428-34. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.v85.i5.10398>.
5. Blich M, Sebbag A, Attias J, Aronson D, Markiewicz W. Cardiac Troponin I Elevation in Hospitalized Patients Without Acute Coronary Syndromes. *Am J Cardiol* 2008;101:1384-8. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.01.011>.
6. Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary Disease. *Eur Heart J* 2011;32:404-11. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq456>. E
7. Melki D, Lugnegård J, Alfredsson J, Lind S, Eggers KM, Lindahl B, Jernberg T. Implications of Introducing High-Sensitivity Cardiac Troponin T Into Clinical Practice. Data From the SWEDEHEART Registry. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1655-64. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1655-64. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.02.044>.
8. Tanindi A, Cemri M. Troponin elevation in conditions other than acute coronary syndromes. *Vasc Health Risk Manag* 2011;7:597-603. <https://doi.org/10.2147/VHRM>.