

Los 5 elementos de las pruebas de troponina

y cómo afecta esto a la inclusión/
exclusión de pacientes con síndrome
coronario agudo



Los cinco elementos de las pruebas de troponina

Tiempo hasta el diagnóstico [1], el «protocolo de tiempo» o el «algoritmo de tiempo» se determina mediante cinco elementos que están todos interconectados:



- 1 Presentación clínica e inicio de los síntomas, incluido el retraso en la llegada al servicio de Urgencias
- 2 La liberación dinámica de troponina en el torrente sanguíneo y el momento de las recogidas de muestras
- 3 El límite superior de referencia (LSR) del percentil 99 que depende de la población
- 4 Rendimiento analítico y clínico del ensayo de troponina
- 5 El tiempo de obtención de resultados del ensayo de troponina

1 Presentación clínica del infarto de miocardio (IM)

Isquemia miocárdica

La isquemia miocárdica surge cuando el suministro de oxígeno al tejido cardiaco está restringido, generalmente debido a la disminución del flujo sanguíneo. La isquemia provoca necrosis de miocitos y lesiones en el músculo cardíaco [2]. La troponina cardiaca (cTn) se libera en la circulación después de la isquemia [3].

Síntomas clínicos

Algunos síntomas isquémicos son[3]:

- Dolor en el pecho, en brazo izquierdo o derecho, en cuello o mandíbula
- Molestias epigástricas
- Dificultad para respirar
- Fatiga

Los síntomas pueden ser inespecíficos, atípicos o a veces no hay síntomas en absoluto; pero el paciente se siente mal [3].

Definición universal de IM [3]

Detección de un aumento o disminución de valores

de cTn con al menos un valor por encima

del LSR del percentil 99 y al menos uno de los siguientes factores:

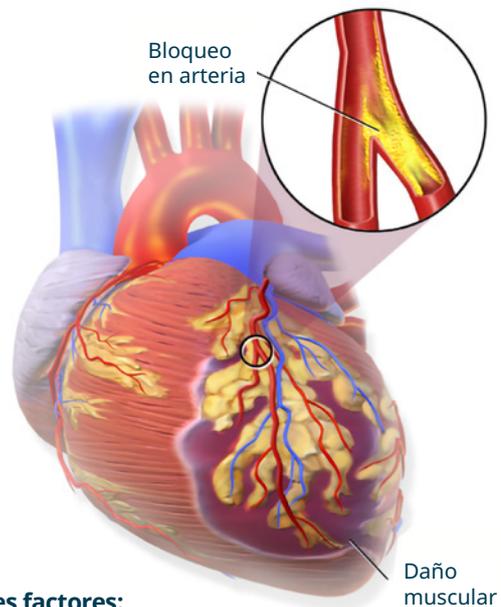
- Síntomas de isquemia miocárdica aguda
- Nuevos cambios isquémicos en el ECG
- Desarrollo de ondas Q patológicas
- Evidencia mediante imágenes de nueva pérdida de miocardio viable o una nueva anomalía en el movimiento de la pared regional en un patrón coherente con una etiología isquémica
- (Para IM de tipo 1) Identificación de un trombo coronario mediante angiografía (incluidas las pruebas de imagen intracoronarias) o mediante autopsia

Inicio de los síntomas

Por lo general, los pacientes con IM acuden a Urgencias después de sufrir dolor torácico u otros síntomas.

Presentación en fase precoz: cuando un paciente acude a Urgencias menos de dos horas después del inicio de los síntomas se considera una «presentación en fase precoz» [3]. Estos pacientes tendrían que ser observados en Urgencias durante más tiempo para poder detectar un patrón claro de elevación/disminución de la troponina [4].

Presentación en fase avanzada: cuando un paciente acude a Urgencias más de dos horas después del inicio de los síntomas [3]. Estos pacientes muestran un patrón claro de elevación/disminución de la troponina en caso de IM.



2 Liberación dinámica de troponina

Momento de la recogida de muestras

Cuando la troponina se libera en el torrente sanguíneo, la rapidez con la que la concentración aumenta hasta concentraciones medibles es muy individual.

La concentración de troponina depende de [3]:

- Tiempo desde el inicio de la lesión miocárdica
- El tamaño del infarto
- Flujo de sangre a través de la zona infartada. Si el vaso está completamente bloqueado (un STEMI), no habrá flujo sanguíneo; pero si solo está parcialmente bloqueado, la liberación de la troponina se producirá antes. En raras ocasiones, los pacientes en shock presentarán valores bajos de troponina debido a un flujo sanguíneo bajo
- El ensayo de troponina utilizado

Por lo tanto, se debe tener en cuenta que el tiempo antes de que un resultado de troponina aumente por encima del punto de corte (el percentil 99) y el tiempo antes de que se detecte un patrón cambiante entre las mediciones en serie variará entre pacientes [3].

Protocolo de tiempo

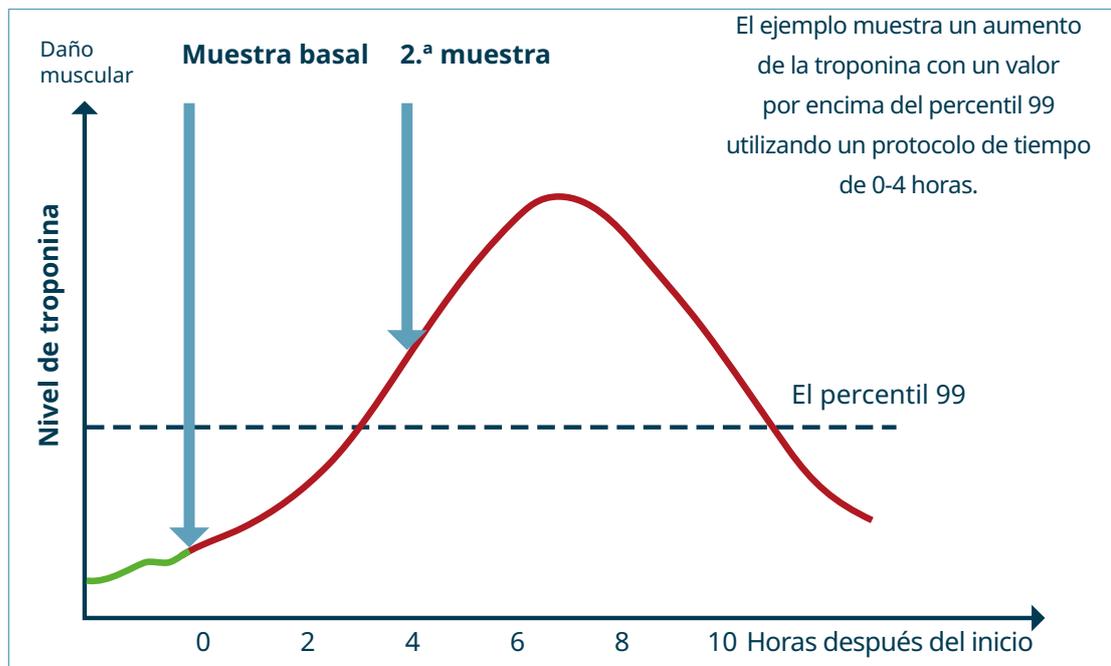


Figura 1. Un aumento del 50% en el punto de corte podría significar que el paciente no sería positivo después de 4 horas. Esto ilustra la importancia del nivel del percentil 99.

3 El límite superior de referencia (LSR) del percentil 99

Población de referencia

Como se ilustra en la Figura 1, el nivel del percentil 99 es uno de los elementos que determinan la rapidez con la que se puede diagnosticar a un paciente (es decir, el protocolo de tiempo).

El nivel del percentil 99 se determina mediante la realización de un estudio con una población aparentemente sana. El nivel del percentil 99 ha demostrado depender de [5]:

- Cribado previo de sujetos para detectar comorbilidades o enfermedades crónicas que afecten al corazón (p. ej., diabetes, disfunción renal o insuficiencia cardíaca)
- Exclusión de los sujetos a los que se prescriba medicación cardiovascular
- Evaluación de los antecedentes médicos de cada sujeto
- Diferencias entre grupos geográficos/étnicos

El incumplimiento de los criterios anteriores, especialmente si no se excluyeron los sujetos con comorbilidades desconocidas, puede haber provocado diferencias en el LSR del percentil 99 a lo largo de los años [5, 6].

Valores del percentil 99 del ensayo de troponina con AQT90 FLEX

Fuente	n	LSR del percentil 99 (µg/L)	% CV en el percentil 99
Greiser 2017 [7]	2247	0,019	12%
Ivandic 2014 [8]	119	0,020	6,8%
Datos internos no publicados 2017 [9]	461	0,014	ND
Datos internos no publicados 2008 [10]	231	0,023	12%

ND = no determinado

Tabla 1. La tabla ilustra las diferencias en percentiles 99 determinados en el AQT90 FLEX a lo largo de los años en diferentes poblaciones y con diferentes criterios de exclusión.

4 Rendimiento de la troponina

Rendimiento clínico

El rendimiento clínico de un ensayo de troponina se evalúa mediante un ensayo de precisión diagnóstica, que proporciona resultados de sensibilidad/especificidad, valor predictivo negativo (VPN)/valor predictivo positivo (VPP). La precisión diagnóstica en cada momento de la muestra determinará el protocolo de tiempo de la muestra y se verá influida por:

- El rendimiento analítico del ensayo: la sensibilidad analítica y el perfil de precisión (% CV)
- La población seleccionada para el estudio clínico
- El método de comparación utilizado para realizar el diagnóstico original
- El percentil 99

Todos estos elementos pueden variar entre estudios y darán lugar a resultados diferentes (consulte la tabla 3 de la página siguiente).

Rendimiento analítico

El rendimiento analítico de un ensayo se describe a menudo con el límite de detección del ensayo (LdD), la concentración más baja que se puede distinguir de una muestra que no contiene troponina y la precisión del ensayo en el percentil 99.

Requisitos para % CV [11]

Valores de troponina en el percentil 99:

- $CV \leq 10\%$ = «aceptable según la directriz»
- $CV 10\%-20\%$ = es «clínicamente utilizable»
- $CV > 20\%$ = no aceptable

Por definición, los ensayos de troponina de alta sensibilidad tienen un $CV < 10\%$ en el percentil 99.

Precisión del AQT90 FLEX (% CV) en la literatura [8]

Nivel de prueba (ng/L)	21	20	19	16	11
CV total (%)	8,5	6,7	8,4	10,5	13,8

Tabla 2.

↑
pooles de sueros del
percentil 99 2014 [8]

La precisión del ensayo de troponina depende inherentemente del nivel de concentración.

- Un estudio [8] en el que se utilizaron 5 niveles diferentes por debajo del percentil 99 encontró % CV muy por debajo del 10% en el percentil 99, determinado en un ensayo no paramétrico en el que se analizaron 119 sujetos sanos en pooles de suero.
- Se determinó que el percentil 99 era 20 ng/L y se observó que el CV correspondiente era del 6,7%.
- Radiometer determinó que el percentil 99 (2008) [10] era de 23 ng/L con un % CV en un estudio de sangre total en el «point of care» (POC) de un 10,7 %.

Precisión diagnóstica del AQT90 FLEX en la literatura

Se ha utilizado el LSR del percentil 99 o el punto de corte						
Fuente	LSR del percentil 99 (µg/L)	Método para el LSR del percentil 99	% CV en el percentil 99	n	Población	
Ivandic, 2014 [8]	0,020	Estudio no paramétrico	6,7%	119	Individuos sanos	
Suh, 2018 [12]	0,023	Determinado por Radiometer	7,4%	-	Individuos sanos	
Suzuki, 2018 [13]	0,023	Determinado por Radiometer	ND	-	Individuos sanos	
	0,017	Análisis de curvas ROC	ND	1449	Pacientes de Urgencias	
	0,063		ND			
Wilke, 2017 [14]	0,023	Determinado por Radiometer	12,3%	-	Individuos sanos	
	0,014	Análisis de curvas ROC	ND	573	Pacientes de Urgencias sin insuficiencia cardiaca ni renal	
Palamalai, 2013 [15]	0,023	Determinado por Radiometer	ND	-	Individuos sanos	
Schneider, 2013 [16]	0,023	Determinado por Radiometer	ND	-	Individuos sanos	
	0,012	½ del percentil 99	ND	-		
Mion 2016 [17]	0,023	Determinado por Radiometer	ND	-	Individuos sanos	
	0,020	De Ivandic <i>et al</i> [8]	ND	-	-	
	0,014	Análisis de curvas ROC	15,3%	786	Pacientes de Urgencias	
Chenevier-Gobeaux, 2018 [18]	0,023	Determinado por Radiometer	ND	-	Individuos sanos	
	Delta 40% (H3-H0)	Análisis de curvas ROC	ND	145	Pacientes de Urgencias	

Tabla 3. LSR= límite superior de referencia; VPN = valor predictivo negativo; AUC = área bajo la curva ROC; ND = sin determinar.

La tabla 3 muestra:

El percentil 99 o punto de corte utilizado:

- El percentil 99 o punto de corte utilizado en el estudio clínico
- Si se determina, el %CV al nivel del percentil 99 o punto de corte utilizado

Precisión diagnóstica:

- **n** muestra el número de sujetos inscritos en el estudio de rendimiento diagnóstico
- La población de pacientes
- Los diferentes protocolos de tiempo utilizados
- La sensibilidad/especificidad/VPN/AUC de los estudios de rendimiento diagnóstico

Precisión diagnóstica							
Población y método de diagnóstico	n	Momento de la recogida de muestras	Características clínicas				
			Sensibilidad	Especi-ficidad	VPN	AUC	
Pacientes de Urgencias (cTnT de Roche Cobas e411)	187	0 horas	76%	95%	92%	0,87	
		3 horas	88%	94%	96%	0,94	
		6 horas	92%	91%	97%	0,95	
Pacientes de Urgencias (hsTnI en Architect i2000SR y hsTnT en Roche Cobas 8000)	76	0 horas	46%	94%	89%	0,84	
		3 horas	69%	92%	94%	0,86	
Pacientes de Urgencias	120	<3 horas	59%	90%	96%	0,80	
		>3 horas	83%	85%	98%	0,89	
		<3 horas	66%	87%	97%	ND	
		>3 horas	79%	92%	98%	ND	
Pacientes de Urgencias estratificados según la función renal (hsTnT y creatinina determinadas en Roche Cobas 6000)	125	0 horas	79%	95%	ND	0,89	
			83%	90%	ND		
Pacientes de Urgencias	169	0 horas	26%	93%	91%	0,68	
		3 horas	63%	91%	95%	0,87	
		6 horas	63%	91%	95%	0,92	
Pacientes de Urgencias (cTnI en ensayo de troponina I de urgencia con Architect)	195	0 horas	51%	99%	85%	ND	
		0 horas	77%	98%	92%	ND	
Pacientes de Urgencias (Diagnóstico con Siemens Dimension Vista)	786	0 horas	69%	96%	ND	0,87	
		0 horas	72%	95%	ND	ND	
		0 horas	79%	93%	ND	ND	
Pacientes de Urgencias (estudio multicéntrico y métodos múltiples utilizados para los diagnósticos)	145	0 horas	33%	95%	91%		
	143	3 horas	67%	92%	95%	0,83	

🔗 Puntos clave con los que debemos quedarnos

- Los niveles de los percentiles 99 muestran una gran variación, con una tendencia a disminuir con el paso de los años; posiblemente debido al reconocimiento de la necesidad de excluir a determinadas poblaciones de los estudios de intervalos de referencia. El efecto en las características clínicas es claro al observar, por ejemplo, los estudios de Ivandic [8], Suzuki [13], Wilke [14], Schneider [16] y Mion [17], en los que las características clínicas parecen mejorar con un punto de corte más bajo.
- La precisión diagnóstica varía según el nivel del punto de corte y el momento de la recogida de muestras. Parece haber una tendencia a que las características clínicas de los pacientes con IM que se incluyen no difieran de forma significativa entre los tiempos de recogida de muestras de 3 y 6 horas [8, 15].

5 Tiempo de obtención de resultados

Tiempo de resultado

Los médicos confían en información precisa y oportuna para tomar decisiones clínicamente relevantes [19]. Reducir el tiempo de obtención de resultados (el tiempo necesario para recopilar información diagnóstica y proporcionarla al médico) es fundamental en Urgencias, donde un retraso en la toma de decisiones podría suponer una enorme diferencia para los pacientes [19, 20, 21].

Un estudio reciente [22] halló que las pruebas en el «point of care» (POCT) realizadas en Urgencias tuvieron un impacto significativo en el tiempo en disponer de los resultados, con una disminución de 51 minutos en comparación con las pruebas realizadas en el laboratorio central (CLT).

Duración de la hospitalización

Un ensayo controlado aleatorizado anterior en el que se comparó la troponina T del POC con las CLT usando límites de decisión idénticos halló una reducción significativa en la duración de la hospitalización; es decir, el tiempo transcurrido desde el ingreso en la unidad de cuidados críticos hasta el alta hospitalaria o la muerte, entre las dos ramas, que se atribuyeron a la utilización de un protocolo estructurado de toma de decisiones [23].

Ahorrar tiempo con las pruebas en el «point of care»



Las pruebas POCT tienen el potencial de influir significativamente en la duración de la hospitalización y en el rendimiento de Urgencias si se integran en el proceso de toma de decisiones clínicas [24].

Posible momento de la recogida de muestras para pacientes que se sospecha sufren infarto agudo de miocardio (IAM) mediante un ensayo de cTn [8]

Los resultados siempre deben interpretarse en el contexto clínico del paciente.

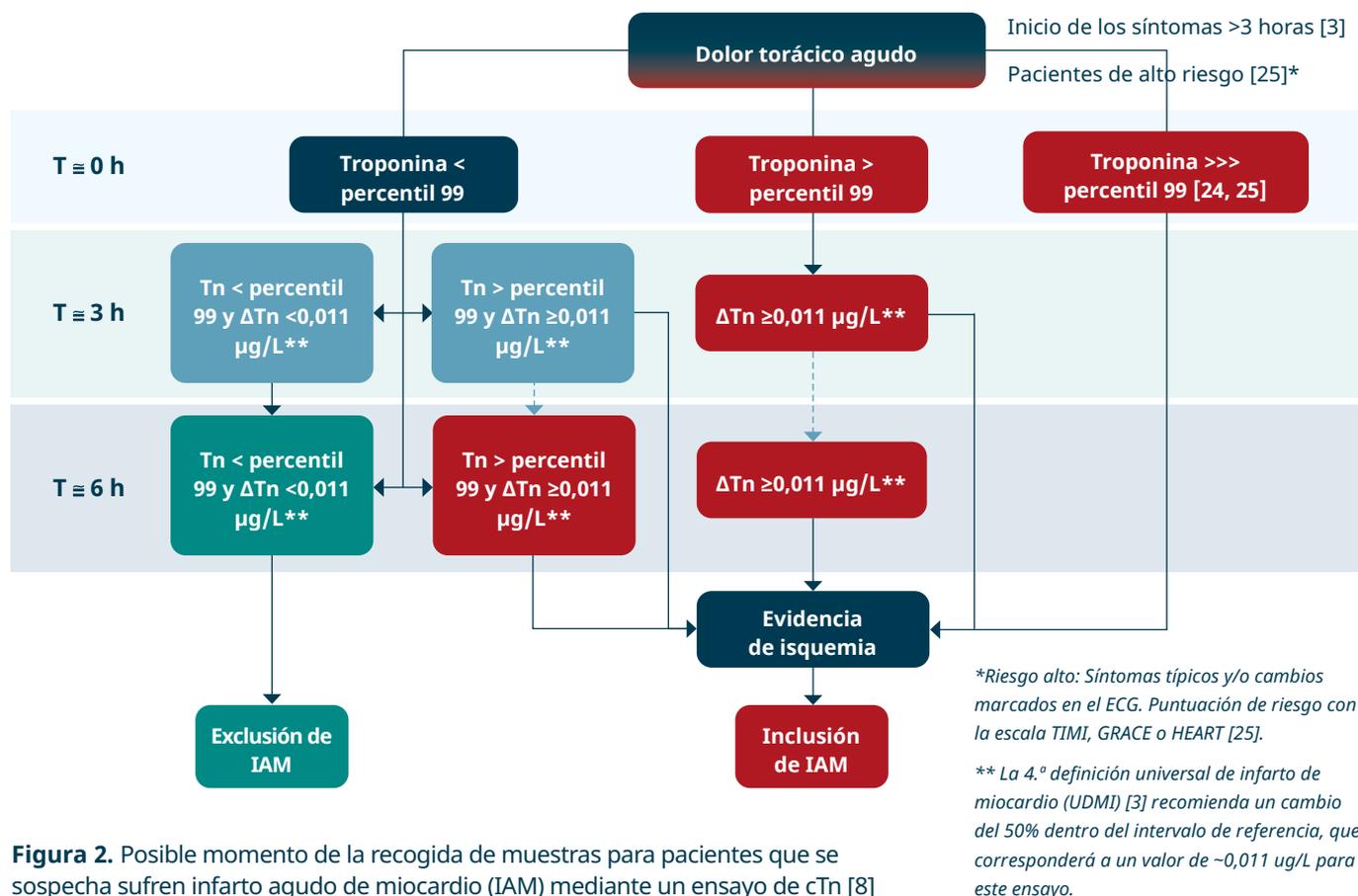


Figura 2. Posible momento de la recogida de muestras para pacientes que se sospecha sufren infarto agudo de miocardio (IAM) mediante un ensayo de cTn [8]

El tiempo entre la recogida de muestras en el caso de pacientes con dolor torácico que se sospecha que sufren un IAM debe considerarse de un paciente a otro y depende tanto del punto de corte del ensayo utilizado como de la presentación clínica del paciente. Los resultados deben interpretarse siempre en el contexto clínico del paciente:

- Los pacientes que acuden al hospital en fase precoz pueden necesitar un intervalo de tiempo más largo entre la primera y la segunda muestra para asegurar que la liberación dinámica de troponina alcance una concentración por encima del percentil 99.
- Los pacientes que acuden al hospital en fase avanzada o que presentan una medición inicial de troponina extremadamente alta pueden incluirse directamente en la primera muestra.
- Si hay un cambio dinámico entre dos mediciones de troponina ya después de 3 horas y signos de isquemia, puede incluirse al paciente después de 3 horas.
- Si el cambio entre dos mediciones en serie no es $>0,011 \mu\text{g/L}$, se recomienda esperar otras 3 horas para obtener una tercera muestra.



Referencias

1. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* (2016)37, 267–315
2. American Heart Association. Heart Attack: About Heart Attacks 2016. <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-attack/about-heart-attacks> (accessed December 2019).
3. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal* 2019; 40: 237–269
4. Pickering JW, Young JM, George PM, Pemberton CJ, Watson A, Aldous AJ *et al.* Early kinetic profiles of troponin I and T measured by high-sensitivity assays in patients with myocardial infarction. *Clin. Chim. Acta* 2020; 505,
5. Aakre KM, Saenger AK, Body R, Collinson P, Hammarsten O, Jaffe AS *et al.* Analytical Considerations in Deriving 99th Percentile Upper Reference Limits for High-Sensitivity Cardiac Troponin Assays: Educational Recommendations from the IFCC Committee on Clinical Application of Cardiac Bio-Markers. *Clin Chem* 2022; 68, 8.
6. Collinson PO, Heung YM, Gaze D, Boa F, Senior R, Christenson R, Apple FS. Influence of population selection on the 99th percentile reference value for cardiac troponin assays. *Clin Chem* 2012; 58, 1.
7. Greiser A *et al.* The 99th percentile and imprecision of point-of-care cardiac troponin I in comparison to central laboratory tests in a large reference population. *Clin Biochem* 2017; 50,18: 1198-1202
8. Ivandic BT, Spanuth E, Giannitsis E. Performance of the AQT90 FLEX cTnI Point-Of-Care Assay for the Rapid Diagnosis of Acute Myocardial Infarction in the Emergency Room. *Clin. Lab.* 2014;60:903-908
9. Datos archivados: DC-085479 Intervalos de referencia de TnI en el AQT90 FLEX
10. Kit de test de TnI del AQT90 FLEX. Prospecto. Radiometer Medical ApS 2018. N.º de código: 990-872
11. Apple FS. A new season for cardiac troponin assays: it's time to keep a scorecard. *Clin Chem.* 2009;55:1303-1306.
12. Suh D *et al.* Rule-out of non-ST elevation myocardial infarction by five point of care cardiac troponin assays according to the 0 h/3 h algorithm of the European Society of Cardiology. *Clin Chem Lab Med* 2018; 56,4: 649-657.
13. Suzuki K *et al.* The usefulness and limitations of point-of-care cardiac troponin measurement in the emergency department. *Intern Med* 2018; 57,12:1673-1680.
14. Wilke P *et al.* Diagnostic performance of point-of-care and central laboratory cardiac troponin assays in an emergency department. *PLoS ONE* 2017; 12,11: e0188706.
15. Palamalai V *et al.* Diagnostic performance of four point of care cardiac troponin I assays to rule in and rule out acute myocardial infarction. *Clin Biochem* 2013; 46,16-17: 1631-1635.
16. Schneider HG *et al.* Improved sensitivity of point of care troponin I values using reporting to below the 99th percentile of normal. *Clin Biochem* 2013; 46,12: 979-982.
17. Mion MM *et al.* Clinical performance of cardiac Troponin I: A comparison between the POCT AQT90 FLEX and the Dimension Vista analyzer in an emergency setting. *Clin Biochem* 2017.
18. Chenevier-Gobeaux *et al.* Multi-centre evaluation of recent troponin assays for the diagnosis of NSTEMI. *Practical Laboratory Medicine* 11 (2018) 23–32
19. Wilke P. How to optimize patient flow and outcome in ED - The impact of point of care. *Acutecaretesting.org* June 2013. Accessed May 2021.
20. St John A, Price CP. Benefits of point-of-care testing in the emergency department. *Acutecaretesting.org* March 2018. Accessed May 2021.
21. Regan B, O'Kennedy R, Collins D. Advances in point-of-care testing for cardiovascular diseases. *Advances in Clinical Chemistry* 2020.
22. Hausfater P, Hajage D, Bulsei J *et al.* Impact of Point-of-care Testing on Length of Stay of Patients in the Emergency Department: A Cluster-randomized Controlled Study. *Academic Emergency Medicine* 2020.
23. Collinson PO, Lynch CJ, Rao A, Canepa-Anson R, Carson E, Cramp D. A prospective randomized controlled trial of point-of-care testing on the coronary care unit. *Ann Clin Biochem* 2004; 41.
24. Collinson P. Cardiac Troponin by Point-of-Care Testing The Once and Future King? *JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY* 2020; 75, 10.
25. Möckel M, Giannitsis E, Mueller C, Huber K, Jaffe AS, Mair J *et al.* Editor's Choice-Rule-in of acute myocardial infarction: Focus on troponin. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care* 2017; Vol. 6, 3.



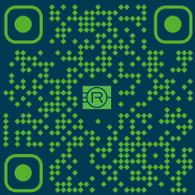


Whatever comes next, we make sure life comes first.

Los productos y soluciones de Radiometer se utilizan en hospitales, clínicas y laboratorios de más de 130 países para proporcionar información acerca de parámetros críticos en la fase de diagnóstico de atención crítica. A través de soluciones conectadas, conocimiento experto y una relación de confianza, ayudamos a los profesionales de la salud a tomar decisiones diagnósticas para mejorar la atención al paciente.

Contacte con nosotros hoy mismo.

Visite nuestra página web:



www.radiometer.es