

Troponinas en el tromboembolismo pulmonar: un buen oráculo

V. GÓMEZ-TELLO

Unidad de Cuidados Intensivos. Clínica Moncloa. Madrid. España.

*“La Sibila, con su frenética boca,
profiere palabras para no reírse,
cuyo alcance dura mil años
por la ayuda del dios”*

Heráclito, siglo V a. C.

El tromboembolismo pulmonar (TEP) es una entidad con un espectro clínico amplio¹. Sus manifestaciones abarcan desde el shock cardiogénico o embolismo masivo, hasta cuadros con mínima clínica cuyo diagnóstico pasa inadvertido². Entre ambos extremos se encuentran episodios que precisan hospitalización, pero que mantienen estabilidad hemodinámica aun con disfunción de ventrículo derecho; esta situación se define como embolismo submasivo³. La mortalidad en estas situaciones es notablemente diferente (32% en TEP masivo, el 6% en submasivo y el 3% en no masivo)⁴, y su tratamiento es objeto de debate, ya que actualmente no tenemos evidencia contrastada que permita aquilatar la relación riesgo/beneficio de las diversas opciones terapéuticas: heparinización o trombólisis (médica o quirúrgica).

Si bien en las situaciones clínicas de baja y extrema gravedad el papel de ambos tratamientos parece relativamente claro⁵, no siempre es posible evaluar el riesgo en las situaciones de “zona gris” en el embolismo submasivo. Es en este grupo de pacientes donde importa conocer cuál puede ser el devenir clínico, y si éste puede mejorarse modificando el tratamiento inicial.

La estratificación del riesgo puede realizarse mediante la exploración y la historia clínica, con escalas

como el Índice pronóstico de Ginebra⁶, signos eléctricos⁷, o hallazgos ecocardiográficos de dilatación y disfunción ventricular derechas⁴. En la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) la ecografía tiene limitaciones de tipo logístico –no disponible 24 horas, precio– y anatómicas derivadas de la morfología torácica, efecto de la ventilación mecánica y baja discriminación entre hipertensión pre o poscapilar en presencia de patología cardíaca previa⁸. Por estas razones, sería aconsejable disponer de un elemento diagnóstico que fuera sencillo, realizable a pie de cama, fiable y barato. En esta línea los parámetros analíticos, o biomarcadores, pueden ser de enorme utilidad. Aunque la mioglobina⁹ y el péptido cerebral natriurético¹⁰ parecen prometedores, el mayor volumen de investigación se ha centrado en el papel pronóstico de las troponina I (TnI) y la troponina T (TnT).

En el TEP, la elevación de troponinas se debe a pequeñas zonas de infarto que produce la disfunción sistólica del ventrículo derecho¹¹. La prevalencia de esta disfunción puede estimarse entre el 40% y el 70%^{12,13}.

En los últimos 8 años varios estudios, realizados en cuadros de TEP con diferente presentación clínica, confirman la elevación de los niveles de Tn y una clara relación con la mortalidad, efectos clínicos adversos precoces y disfunción ventricular derecha¹⁴⁻¹⁹. Estos trabajos muestran en conjunto bajos valores predictivos positivos, pero elevados valores predictivos negativos.

Sin embargo, el bajo tamaño muestral de estos estudios y su baja precisión estadística dificultan su extrapolación a la clínica. Por otra parte, la diversidad de diseños y criterios de inclusión y exclusión plantean interrogantes como la seriación óptima de sus valores, su valor añadido respecto a la ecografía, la superioridad de una Tn sobre otra y el punto de corte que optimice su relevancia pronóstica.

Para proyectar alguna evidencia sobre estas cuestiones, Latour et al publican en este número de *Medi-*

Correspondencia: Dr. V. Gómez-Tello.
Unidad de Cuidados Intensivos.
Clínica Moncloa.
Avda. Valladolid, 83.
28008 Madrid.
Correo electrónico: vgtello@vgt.e.telefonica.net

cina Intensiva una revisión sistemática y un metaanálisis sobre el valor pronóstico de los niveles plasmáticos de Tn en el TEP. El trabajo cumple en su totalidad los requerimientos de la declaración QUOROM²⁰ sobre metaanálisis, y ofrece una elegante aplicación de metodología específica para la revisión sistemática de estudios con pruebas diagnósticas.

La aportación de los autores, aunque limitada por el número y calidad de los estudios previos, es triple. En primer lugar, confirma que la magnitud del efecto pronóstico es lo suficientemente importante como para tener en cuenta a este parámetro como factor adverso sobre la mortalidad hospitalaria (*odds ratio* [OR] 6,20; intervalo de confianza al 95% [IC 95%] 4,04-9,52), la evolución desfavorable (OR 14,58; IC 95% 6,82-31,16) y marcador de sobrecarga del ventrículo derecho (VD) (OR 8,04; IC 95% 4,40-16,69). En segundo lugar, muestra que la aplicación individual de esta prueba, definida por su sensibilidad y especificidad, revela heterogeneidad (diferencias entre estudios no explicadas por el azar). Sin embargo, los cocientes de probabilidad (CP) son pruebas más sólidas, ya que tienen en cuenta la probabilidad previa y valoran el grado de certeza con el que el resultado de la prueba apoya el diagnóstico. Los CP positivos son 2,5, 2,9 y 2,9 para cada uno de los desenlaces analizados, siendo mayor para la disfunción derecha y heterogéneo para la mortalidad. Estos cocientes son de una baja magnitud como para poder afirmar que cambiarían sustancialmente la probabilidad posterior de cada uno de los eventos. Los CP negativos son, respectivamente, 0,48, 0,48 y 0,23 (inversos 2,1, 2,1 y 4,35). Esta última estimación, de una magnitud clínica razonable, refuerza apreciablemente la probabilidad de evolución favorable cuando la Tn no se encuentra elevada y puede tranquilizar al clínico.

Finalmente, mediante metarregresión sus resultados corroboran que el tipo de Tn, diferentes puntos de corte y el tipo de población sobre la que se aplica la prueba (Urgencias o planta) no parecen influir en su capacidad pronóstica.

Las limitaciones del trabajo vienen dadas por la calidad y el número de estudios, sin poder estadístico suficiente para responder a algunas preguntas. No puede discriminar cómo afecta la precocidad en la determinación al pronóstico o al diagnóstico puesto que sólo un estudio lo valora¹⁹. Tampoco estima si el tipo de metodología analítica, la estandarización de medidas y la imprecisión diagnóstica influyen sobre los puntos de corte y la prevalencia de Tn elevada. Se precisa una elevación del percentil 99 en sangre para confirmar lesión miocárdica, y muchas pruebas no dan un nivel de precisión que permita esa seguridad, viéndose afectado por factores como el género o la raza²¹. Tampoco la inestabilidad hemodinámica inicial se ha incluido como covariante en el modelo, aunque parece obvio que, a mayor inestabilidad clínica, la prevalencia de Tn anómala debe incrementarse²² sobrestimando quizá los CP, pero no los CP negativos como los autores acertadamente discuten.

La potencial confusión con patología coronaria no puede valorarse, puesto que sólo dos trabajos la descartaron razonablemente^{15,23}. Sin embargo, ésta puede ser una preocupación menor debido a varias razones. Cuando se estratifica en función de la presencia documentada de cardiopatía isquémica¹⁵, la diferencia pronóstica entre grupos con y sin Tn anómala se mantiene y porque la cardiopatía isquémica también es un factor de mal pronóstico por sí misma en el TEP²⁴.

Latour et al sólo pueden realizar una valoración cualitativa del valor añadido de la Tn respecto a otras pruebas diagnósticas. Cuatro estudios evaluaron este papel tras eliminar la confusión con factores clínicos, tomográficos y ecográficos^{15,17,23,25}. Sin embargo, el análisis pormenorizado de alguno de estos estudios²⁶ y la falta de relevancia de la ecocardiografía²⁷ en el embolismo submasivo indican que una adecuada evaluación clínica o de imagen no tienen por qué requerir obligatoriamente la determinación de Tn. De hecho, los CP positivos de la Tn hallados en este trabajo son similares a los CP de pruebas clínicas (3,1 para la tensión arterial) o eléctricas (2,4 para el S1-Q3-T3)²⁸.

¿Puede ser la elevación de Tn un factor a tener en cuenta para decidir realizar fibrinólisis? En el grupo de enfermos con embolismo submasivo el ensayo de Konstantinides et al²⁹ constituye la mejor evidencia, aun con críticas metodológicas, sobre el beneficio de la fibrinólisis en el pronóstico y la prevención de complicaciones. Básicamente, amplía el posible papel de la fibrinólisis, pero no resuelve la controversia³⁰. Como no es probable que se realice un estudio similar por la dificultad muestral y su carácter multicéntrico, habrá que atenerse a la evidencia disponible. El estudio de Latour et al no resuelve este tema puesto que los CP son de una magnitud discreta, y heterogéneos en cuanto a mortalidad, como para decidir por sí mismos realizar fibrinólisis. Sin embargo, el CP negativo permitiría mantener la anticoagulación con heparina. Para ayudar a tomar una decisión, quizá sería útil considerar factores, extraídos de la literatura, como la prevalencia de Tn positiva, la mortalidad, las complicaciones del TEP submasivo y el riesgo hemorrágico. Estos parámetros pueden ayudar a evaluar de manera aproximada la relación riesgo/beneficio.

Supongamos que la prevalencia oscila entre el 16% y el 60% de acuerdo al punto de corte y la situación hemodinámica, según los datos extraídos del metaanálisis de Latour et al. Si se elige, por ejemplo, un punto de corte de Tn I en torno a 0,4, puede estimarse un rango de prevalencias entre el 30% y el 45%³¹. La mortalidad media ponderada para el TEP submasivo podría estimarse en torno al 5%². La reducción del riesgo relativo es aproximadamente de un 12% para las complicaciones y eventos adversos²⁹. En cuanto al riesgo hemorrágico mortal, es bajo; el 3% en el registro internacional de trombólisis y TEP; el 0,5% en el estudio de Pruszczyk et al¹⁷ y hasta un sorprendente 0% en el ensayo de Konstantinides et al²⁹; podría asumirse una media del 1%.

TABLA 1. Estimación de riesgo de la fibrinólisis en el TEP submasivo

Prevalencia TN positiva	Evento estimado de acuerdo a la prevalencia	Pacientes tratados sin beneficio/pacientes beneficiados
Prevalencia 30%	Mortalidad 4%	6,5/1
	Mortalidad 6%	4,3/1
	Reducción de complicaciones no mortales (12%)	1,5/1
Prevalencia 40%	Mortalidad 4%	9/1
	Mortalidad 6%	6/1
	Reducción de complicaciones no mortales (12%)	2,3/1
Prevalencia 80% (shock)	Mortalidad 32%	1,5/1

En función de estos tres parámetros, y sus oscilaciones, podría construirse una tabla de resultados, para una población hipotética de 100 TEP submasivos (tabla 1).

En el peor escenario de tratamiento inadecuado (9/1) el número necesario de decisiones “dudosas” de fibrinólisis sobre TEP submasivo para causar una hemorragia mortal, asumiendo un riesgo medio del 1%, sería de 11 (100/9). Si contemplamos un hipotético escenario de reducción de complicaciones, asumiendo las limitaciones del estudio de Konstantinides et al, este número sería de 43 (100/2,3). De estos números puede deducirse que, asumiendo que la incidencia del TEP submasivo afortunadamente no es muy elevada, el riesgo puede ser aceptable, aunque no bajo, considerando además la dudosa evidencia disponible.

Resumiendo la evidencia comentada, y como corolario práctico, podríamos discutir tres escenarios de aplicación pronóstica/terapéutica de las Tn en pacientes con TEP:

1. TEP masivo: la combinación de historia, exploración y electrocardiograma suelen ser definitivos y probablemente no se precise del apoyo de la Tn para decidir, puesto que el CP de la Tn es bajo y no va a modificar la probabilidad diagnóstica y el pronóstico de un proceso con una probabilidad preprueba y evolución desfavorable altas. Una excepción sería la duda razonable sobre la causa del shock, no disponibilidad de ecocardiografía y alto riesgo de hemorragia iatrogénica. En ese caso esta enzima podría ser un marcador de disfunción ventricular derecha y apoyar la fibrinólisis.

2. TEP sin shock: en este campo, la elección de marcadores bioquímicos puede ser una buena alternativa. Aquí la clínica puede ser menos clara y la disfunción derecha menos prevalente. La elevación de Tn al 99% de su percentil puede ser un marcador precoz y fiable indicando disfunción VD (TEP submasivo). La actitud sería establecer una vigilancia y una evaluación minuciosas y personalizadas del riesgo/beneficio, para decidir terapéuticas posteriores³². La fibrinólisis deberá decidirse en función de factores como evolución tórpida, edad, situación basal y riesgo potencial de sangrado. Si no hay elevación enzimática seriada podemos plantear sin problemas un tratamiento clásico con heparina y anticoagulantes orales.

3. TEP submasivos en pacientes ingresados por otros motivos en UCI: en este caso se plantea una

dificultad añadida porque en pacientes críticos^{33,34} pueden observarse niveles elevados de Tn, pudiendo provocar falsos positivos, oscureciendo el diagnóstico; la ecografía sería obligada.

En resumen, la determinación de Tn en el TEP es un buen oráculo que, como las sibilas en la antigua Grecia, pretende ayudarnos a valorar el peligro potencial de la situación. Sin embargo, hoy por hoy no constituye una guía para el tratamiento. Esa decisión dependerá, como en tantas ocasiones, de una valoración personal y ponderada basada en el sentido común.

BIBLIOGRAFÍA

- Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers in pulmonary embolism. *Chest*. 2003;123:1782-4.
- Dalen JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest*. 2002;122:1440-56.
- Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2000;21:1301-36.
- Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation*. 2000;101:2817-22.
- Goldhaber SZ. Modern treatment of pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2002;35 Suppl: 22s-7.
- Wicki J, Perrier A, Perneger TV, Bounameaux H, Junod AF. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thromb Haemost*. 2000;84:548-52.
- Kucher N, Walpoth N, Wustmann K, Noveanu M, Gertsch M. QR in V1-an ECG sign associated with right ventricular strain and adverse clinical outcome in pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2003;24:1113-9.
- Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *Lancet*. 2004;363:1295-305.
- Pruszczyk P, Bochowicz A, Kostrubiec M, Torbicki A, Szulc M, Gurba H, et al. Myoglobin stratifies short-term risk in acute major pulmonary embolism. *Clin Chim Acta*. 2003;338:53-6.
- Kruger S, Graf J, Merx MW, Koch KC, Kunz D, Hanrath P, et al. Brain natriuretic peptide predicts right heart failure in patients with acute pulmonary embolism. *Am Heart J*. 2004;147:60-5.
- Lualdi JC, Goldhaber SZ. Right ventricular dysfunction after acute pulmonary embolism: pathophysiologic factors, detection, and therapeutic implications. *Am Heart J*. 1995;130:1276-82.
- Mehta NJ, Jani K, Khan IA. Clinical usefulness and prognostic value of elevated cardiac troponin I levels in acute pulmonary embolism. *Am Heart J*. 2003;145:821-5.
- Yalamanchili K, Sukhija R, Aronow WS, Sinha N, Fleisher AG, Lehrman SG. Prevalence of increased cardiac troponin I levels in patients with and without acute pulmonary embolism and relation of increased cardiac troponin I levels with in-hospital

mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 2004;93:263-4.

14. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser K, Rauber K, et al. Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *Circulation.* 1997;96:882-8.

15. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, Weidtmann B, Wiegand U, Kampmann M, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation.* 2000;102:211-7.

16. Meyer T, Binder L, Hruska N, Luthe H, Buchwald AB. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1632-6.

17. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, Szulc M, Kurzyńska M, Fijałkowska A, et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest.* 2003;123:1947-52.

18. Douketis JD, Crowther MA, Stanton EB, Ginsberg JS. Elevated cardiac troponin levels in patients with submassive pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2002;162:79-81.

19. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Kasper W, Hruska N, Jackle S, et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation.* 2002;106:1263-8.

20. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet.* 1999;354:1896-900.

21. Apple FS, Quist HE, Doyle PJ, Otto AP, Murakami MM. Plasma 99th percentile reference limits for cardiac troponin and creatine kinase MB mass for use with European Society of Cardiology/American College of Cardiology consensus recommendations. *Clin Chem.* 2003;49:1331-6.

22. Enea I, Ceparano G, Mazzarella G, Di Sarno R, Cangiano G, Busino CA. Biohumoral markers and right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism: the answer to thrombolytic therapy. *Ital Heart J.* 2004;5 Supl:29-35.

23. Kucher N, Wallmann D, Carone A, Windecker S, Meier B, Hess OM. Incremental prognostic value of troponin I and

echocardiography in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2003;24:1651-6.

24. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). The PIOPED Investigators. *JAMA.* 1990;263:2753-9.

25. La Vecchia L, Ottani F, Favero L, Spadaro GL, Rubboli A, Boanno C, et al. Increased cardiac troponin I on admission predicts in-hospital mortality in acute pulmonary embolism. *Heart.* 2004;90:633-7.

26. Palencia E. Embolia pulmonar: clasificación, diagnóstico, pronóstico y tratamiento. *Revista Electrónica de Medicina Intensiva (REMI)* 2003;3(7). Último acceso: 11/Enero/2004; Disponible en: <http://remi.uninet.edu/2003/07/REMI361.htm>.

27. Vieillard-Baron A, Page B, Augarde R, Prin S, Qanadli S, Beauchet A, et al. Acute cor pulmonale in massive pulmonary embolism: incidence, echocardiographic pattern, clinical implications and recovery rate. *Intensive Care Med.* 2001;27:1481-6.

28. Letelier LM, Weaver B, Montori V. Diagnóstico. Ejemplos del cociente de probabilidades. En: Guyat G, Rennie D, editores. *Guías para usuarios de literatura médica.* 1.ª ed. Barcelona: Ars Medica; 2004. p. 513-40.

29. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2002;347:1143-50.

30. Goldhaber SZ. Thrombolysis for pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2002;347:1131-2.

31. Sohne M, Ten Wolde M, Buller HR. Biomarkers in pulmonary embolism. *Curr Opin Cardiol.* 2004;19:558-62.

32. Horlander KT, Leeper KV. Troponin levels as a guide to treatment of pulmonary embolism. *Curr Opin Pulm Med.* 2003;9:374-7.

33. Wright RS, Williams BA, Cramner H, Gallahue F, Willmore T, Lewis L, et al. Elevations of cardiac troponin I are associated with increased short-term mortality in noncardiac critically ill emergency department patients. *Am J Cardiol.* 2002;90:634-6.

34. Ammann P, Maggiorini M, Bertel O, Haenseler E, Joller-Jemelka HI, Oechslin E, et al. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:2004-9.