



ORIGINAL

Rendimiento diagnóstico de la troponina de alta sensibilidad en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST



J. Velilla Moliner^{a,*}, B. Gros Bañeres^a, J. Povar Marco^a, M. Santaló Bel^b, J. Ordoñez Llanos^c, A. Martín Martín^d y F. Temboury Ruiz^e

^a Servicio de Urgencias, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España

^b Servicio de Críticos, Hospital Sant Pau, Barcelona, España

^c Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Hospital Sant Pau, Universidad Autónoma, Barcelona, España

^d Servicio de Urgencias, Hospital Severo Ochoa, Leganés (Madrid), España

^e Servicio de Urgencias, Hospital Clínico, Málaga, España

Recibido el 31 de enero de 2018; aceptado el 31 de julio de 2018

Disponible en Internet el 21 de septiembre de 2018

PALABRAS CLAVE

Síndrome coronario agudo sin elevación del ST;
Troponina cardiaca de alta sensibilidad;
Infarto agudo de miocardio;
Angina inestable;
Diagnóstico

Resumen

Objetivo: Los objetivos del estudio son evaluar el rendimiento diagnóstico de la troponina cardiaca T de alta sensibilidad (TnTc-hs) en pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST), confirmar si permite acortar el tiempo hasta el diagnóstico y analizar las consecuencias clínicas derivadas de su utilización.

Método: Se trata de un estudio observacional, longitudinal y prospectivo, realizado en 5 servicios de urgencias hospitalarias. Se incluyó de forma consecutiva a los pacientes que acudían por dolor torácico sospechoso de SCASEST. El manejo del paciente y el tratamiento aplicado siguieron los protocolos internos basados en las guías de consenso de la Sociedad Europea de Cardiología. Se realizaron determinaciones seriadas de Tnc convencional (4^aG) y de TnTc-hs.

Resultados: Se incluyó en el estudio a 351 pacientes. El diagnóstico final de infarto agudo de miocardio (IAM) se estableció en 77 pacientes del total, angina inestable en 102 y 172 fueron pacientes diagnosticados como sin síndrome coronario agudo. Los valores de TnTc-hs estaban por encima del p99 en un alto número de pacientes sin IAM. En la determinación inicial del paciente, la sensibilidad diagnóstica de la TnTc-hs fue significativamente superior a la de la TnTc 4^aG (87,0 vs. 42,9%), lo que comportó un valor predictivo negativo del 95,1%.

Conclusiones: La TnTc-hs mejora el rendimiento diagnóstico al compararla con el ensayo de Tnc convencional, acorta el tiempo hasta el diagnóstico y reconoce mayor número de pacientes con IAM más pequeños.

© 2018 Publicado por Elsevier España, S.L.U.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jvelillam@salud.aragon.es (J. Velilla Moliner).

KEYWORDS

Acute coronary syndrome without ST elevation;
High-sensitivity cardiac troponin;
Acute myocardial infarction;
Unstable angina;
Diagnosis

Diagnostic performance of high sensitive troponin in non-ST elevation acute coronary syndrome**Abstract**

Objective: To assess the diagnostic performance of high-sensitivity troponin T (hs-TnT) in patients with suspected non-ST elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS); confirm whether it shortens the time to diagnosis; and analyze the clinical consequences derived from its use.

Method: A prospective, longitudinal observational study was carried out in 5 emergency care departments. Patients seen for chest pain with suspected of NSTEMI-ACS were consecutively included. Patient care followed the internal protocols of the center, based on the consensus guidelines of the European Society of Cardiology. Serial conventional cardiac troponin (cTn) and hs-TnT determinations were made.

Results: A total of 351 patients were included in the study. A final diagnosis of acute myocardial infarction (AMI) was established in 77 patients, with unstable angina in 102, and no acute coronary syndrome in 172 patients. The hs-TnT values were above percentile 99 in a large number of patients without AMI. In the initial determination, the diagnostic sensitivity of the hs-TnT was significantly greater than that of cTn (87.0% vs. 42.9%), which led to a negative predictive value of 95.1%.

Conclusions: High-sensitivity troponin T improves diagnostic performance compared with conventional troponin assay, shortens the time to diagnosis, and identifies a larger number of patients with smaller myocardial infarctions.

© 2018 Published by Elsevier España, S.L.U.

Introducción

Interpretar adecuadamente los marcadores de necrosis miocárdica es indispensable para el diagnóstico, estratificación y tratamiento de los pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo (SCA). Los protocolos sobre marcadores cardíacos para diagnosticar el infarto agudo de miocardio (IAM) hacen referencia a la tercera definición universal de IAM. Este documento establece que la elevación y el descenso de troponina cardíaca (Tnc) es fundamental para su diagnóstico en un contexto de síntomas de isquemia, cambios en el electrocardiograma o una alteración segmentaria nueva en un estudio de imagen¹.

Los avances tecnológicos en el campo de la determinación de Tnc han mejorado la capacidad de detección y cuantificación del daño celular miocárdico. Los criterios para el aumento de los valores de Tnc dependen del ensayo y deben ser definidos desde el perfil de precisión de cada uno de ellos, incluidos los de alta sensibilidad². La existencia de diversos inmunoanálisis de Tnc comercializados con diferentes concentraciones en el p99, el hecho de que algunos laboratorios presenten diferentes puntos de decisión clínica calificados como «normales, indeterminados o sugestivos» de lesión miocárdica y la utilización indiscriminada de Tnc en amplias poblaciones con probabilidades muy diferentes de presentar SCA suelen llevar a confusión en el manejo clínico.

Existe una significativa proporción de pacientes que, sin haber presentado IAM, muestran concentraciones de Tnc > p99. Estos pacientes suelen tener factores de riesgo

cardiovascular y su posibilidad de complicaciones es similar a la de los pacientes con SCA³.

Las últimas recomendaciones europeas sobre el manejo del paciente con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento (SCASEST) recomiendan el uso de Tnc de alta sensibilidad (Tnc-hs) respecto a las Tnc convencionales o de 4.ª generación (4ªG) e integran hasta 2 algoritmos (0 h/3 h, 0 h/1 h) de confirmación («rule in») o descarte («rule out») de IAM⁴.

Las Tnc son extremadamente específicas de lesión miocárdica; sin embargo, la lesión miocárdica no es en absoluto exclusiva del SCA. Por ello, las guías clínicas resaltan que la concentración de Tnc debe interpretarse en relación con los síntomas del paciente. En consecuencia, concentraciones de Tnc elevadas en pacientes con sepsis, crisis hipertensivas, embolias pulmonares, etc., son indicativas de lesión miocárdica, pero no de IAM, y no deben utilizarse para indicar tratamientos específicos de SCA⁵.

La denominación «elevada sensibilidad» se debe reservar para aquellos inmunoanálisis capaces de determinar el p99 con un coeficiente de variación (CV) < 10% y capaces de medir la concentración de Tnc en al menos un 50% de una población sana de referencia. Estas son las 2 características que las diferencian de los análisis previos⁶.

Existen dudas en la comunidad científica sobre si el uso de Tnc-hs representa una mejora clínica significativa y de que conlleve una realización de más pruebas e interconsultas⁷. Nos planteamos como objetivo evaluar el rendimiento diagnóstico Tnc-hs, confirmar si permite acortar el tiempo hasta el diagnóstico y analizar las consecuencias clínicas derivadas de su utilización.

Método

Se trata de un estudio observacional, longitudinal y prospectivo, realizado en los servicios de urgencias hospitalaria (SUH) del Hospital Clínico de Valencia, Hospital Clínico de Málaga, Hospital Severo Ochoa de Leganés, Hospital Sant Pau de Barcelona y Hospital Miguel Servet de Zaragoza, que incluyó a los pacientes del estudio TUSCA (Troponina Ultra-sensible en el SCA)⁸ entre junio de 2009 y abril de 2010. El estudio se realizó de acuerdo con los principios de Helsinki y fue aprobado por los comités éticos locales de cada institución participante. Todos los pacientes incluidos firmaron un consentimiento informado. Se incluyó de forma consecutiva a los pacientes mayores de 18 años que acudían al SUH por dolor torácico sospechoso de SCASEST. La inclusión de los pacientes se realizó durante la asistencia inicial en el SUH, una vez comprobados los criterios de inclusión y exclusión. El manejo del paciente y el tratamiento aplicado siguieron protocolos internos basados en las guías de consenso de la Sociedad Europea de Cardiología, bajo las indicaciones de los médicos responsables del paciente en cada momento y con total independencia de la participación en el estudio. Se realizaron determinaciones seriadas de Tnc 4^aG para el diagnóstico del SCA, de acuerdo con la rutina asistencial y el inmunoanálisis habitual de cada centro.

Las características del paciente se introdujeron en una hoja de recogida de datos, en la que se incluyeron datos demográficos, tiempo de inicio de los síntomas, presencia de factores de riesgo (hipertensión, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal). También se recogieron las características del ECG con y sin dolor, así como la información relacionada con el manejo posterior a la asistencia urgente (cateterismos, angioplastias, *bypass*...), el diagnóstico final y el destino del paciente.

Se excluyó a los pacientes con SCA con elevación de ST o bloqueos de rama izquierda de nueva aparición, desfibrilación o cardioversión antes de la primera determinación analítica, cirugía cardíaca en las 3 semanas previas al ingreso, embarazo, deterioro cognitivo severo e insuficiencia renal crónica en programa de hemodiálisis.

Durante las primeras 12 h de estancia, tanto en SUH, UCI como en planta, se obtuvieron muestras seriadas de sangre para medir TnTc-hs con el siguiente protocolo de obtención de muestras:

- Muestra T0. En el momento de la primera asistencia en el SUH.
- Muestra T1. A las 2 h de la anterior o inmediatamente antes de su ingreso en alguna unidad hospitalaria (UCI o planta).
- Muestra T2. Entre las 4 y 6 h de la primera asistencia, o inmediatamente antes del ingreso en alguna unidad hospitalaria.
- Muestra T3. Muestra obtenida entre las 8 y 12 h de la primera asistencia, si el paciente continuaba en el servicio, o inmediatamente antes del ingreso en alguna unidad hospitalaria o en el momento del alta del paciente desde el SUH.

Se extrajo la sangre necesaria para obtener 5 alícuotas de 0,5 mL de plasma heparina de cada una de las muestras de cada paciente, además de la muestra necesaria para el análisis de rutina. Se congelaron las alícuotas a -80°C . Se identificaron con el código de cada centro, 3 dígitos correspondientes al n.º de paciente y tiempo de recogida (T0, T1, T2, o T3) en función de la muestra de la que se trataba. Se extrajeron una media de 3,7 muestras por paciente. Todas las muestras fueron transportadas al laboratorio central (Hospital Sant Pau de Barcelona) para el análisis de Tnc 4^aG y TnTc-hs, sin tardar más de un mes desde cada extracción. En cada uno de los hospitales se realizó el análisis habitual de Tnc 4^aG que se estaba haciendo en ese momento (2 centros de TnTc y 3 con TnIc). El diagnóstico final del paciente fue asignado por un experto de acuerdo con toda la documentación clínica aportada en la hoja de recogida de datos cumplimentada por el investigador principal de cada centro, donde quedaban registrados los datos clínicos y electrocardiográficos, y la determinación de la Tnc 4^aG centralizada en el laboratorio central. El experto era ciego a las determinaciones de Tnc-hs.

El infarto se diagnosticó si se demostró una elevación o caída > del 20% (criterio Δ) entre varias muestras de la concentración de TnTc, con al menos un valor superior al p99 de la población de referencia ($\geq 0,01 \mu\text{g/L}$). El diagnóstico de angina inestable (AI) se estableció en los pacientes con contexto clínico de isquemia miocárdica y ausencia de Tnc 4^aG positiva. Los pacientes con AI presentaron historia de angina de reposo, deterioro de una angina crónica previa, cambios en el segmento ST sugestivos de isquemia sin cinética de biomarcadores, pruebas de detección de isquemia positivas o estenosis > 70% del diámetro de un vaso coronario en la coronariografía. La TnTc se midió con un método de elevada sensibilidad en un analizador Cobas e601 (TnT-hs, Roche Diagnostics, Basilea, Suiza). El método tiene un límite de detección de 5,0 ng/L y el valor del p99 de referencia, utilizado como límite de decisión clínica, es de 13,0 ng/L. La imprecisión analítica de estos ensayos de Tnc fue evaluada en 20 repeticiones de 8 grupos de muestras con concentraciones finales ajustadas para cubrir el rango entre 7 y 928 ng/L, diluyendo una muestra con TnTc elevada con una *pool* de suero con niveles indetectables de TnTc-hs (<3 ng/L). El p99 del ensayo de TnTc (10 ng/L = 0,01 $\mu\text{g/L}$) fue medido con CV de 15,2%. El valor con CV de 10% fue 35 ng/L = 0,035 $\mu\text{g/L}$. El p99 del análisis de TnTc-hs (13 ng/L) fue medido con un CV del 6,9%.

Para el análisis descriptivo de las variables de tipo cualitativo se utilizaron distribuciones de frecuencia y porcentajes, y, en las variables de tipo cuantitativo, medidas de tendencia central. Se presentan como media y desviación estándar si se distribuyen normalmente y como mediana y amplitud intercuartil si se vulnera la normalidad, que se contrastó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.

Para la comparación entre variables cuantitativas se utilizó el test de la t de Student o el de U de Mann-Whitney, en función de si se trataba o no de una distribución normal, respectivamente. Para la comparación de las variables cualitativas se utilizó el test de la χ^2 o, alternativamente, la prueba exacta de Fisher si el número de efectivos esperados era inferior a 5.

En todos los casos, el nivel de significación utilizado ha sido el 5% ($\alpha = 0,05\%$), aproximación bilateral.

El estudio de la discriminación de la Tnc 4^oG y de la TncT-hs se realizó calculando las áreas bajo la curva (AUC) ROC en los diferentes tiempos de extracción, con su intervalo de confianza (IC) del 95%. La significación de dichas curvas se ha evaluado a partir del cálculo del IC del AUC, interpretando como significativo aquel valor del área cuyo límite inferior fue superior al 0,5%. La comparación entre AUC ROC se ha realizado mediante el estudio del solapamiento de los IC.

El rendimiento diagnóstico se evaluó calculando la sensibilidad, especificidad y valores predictivos (positivos y negativos). En aras de evaluar clínicamente la magnitud de dichas medidas, se ha calculado el IC del 95%. Dicho intervalo se interpreta como significativo en el caso de no solapamiento de los intervalos.

Resultados

Se incluyó en el estudio a 351 pacientes; 234 (67,9%) eran varones y su media de edad era de 65,7 años. Las principales características demográficas y factores de riesgo cardiovascular se resumen en la [tabla 1](#). El diagnóstico final de IAM se estableció en 77 pacientes del total, AI en 102 y 172 fueron pacientes con diagnóstico de no SCA.

El 55,4% de los pacientes con IAM llegaron al SUH en las primeras 3 h de evolución, mientras que tanto en los

pacientes con AI como en los de «no SCA» existía mayor proporción de pacientes que llegaron después de 3 h. En cuanto a la positividad de los marcadores según diagnóstico final, el 87% de los pacientes con diagnóstico final de IAM presentaron Tnc 4^oG > 0,035 $\mu\text{g/L}$ durante las primeras 12 h de estudio. En pacientes no coronarios y con AI, fueron positivas en el 4% de los casos. La TnTc-hs fue mayor de 13 ng/L (p99) en el 26,7% y en el 46% de los pacientes diagnosticados de no SCA y AI, respectivamente ([fig. 1](#)). Por otra parte, la Tnc 4^oG usando el p99 con punto de corte de 0,01 $\mu\text{g/L}$ (*gold standard* del estudio) resultó positiva en el 16% de los pacientes diagnosticados de AI y en el 11% de los no SCA.

Al aplicar cinética entre alguna de las 4 determinaciones (crítico Δ), el 21,5% de los pacientes con AI mostraron una elevación de los valores de TnTc-hs + Δ . ([fig. 2](#)).

En la determinación inicial del paciente (T0), la sensibilidad diagnóstica de la TnTc-hs fue significativamente superior a la de la Tnc 4^oG (CV) (87,0%; 83,0-90,3% vs. 42,9%; 37,6-48,2%; $p < 0,05$), lo que comportó un valor predictivo negativo del 95,1%. Sin embargo, su especificidad (71,5%; 66,5-76,2% vs. 97,4%; 95,2-98,8%; $p < 0,05$) y valor predictivo positivo (46,2% vs. 82,5%; $p < 0,05$) son claramente inferiores a los de la Tnc 4^oG (CV). Al analizar el AUC ROC, existió superioridad de la TnTc-hs sobre la Tnc 4^oG (CV) (0,792; 0,746-0,833 vs. 0,701; 0,650-0,748) ([figs. 3 y 4](#)).

A las 2 h (T1) de la llegada del paciente al SUH, el rendimiento y exactitud diagnóstica de la TnTc-hs siguieron

Tabla 1 Características y factores de riesgo cardiovascular de la muestra

VARIABLES	Total	No SCA	A. inestable	IAM	p
N.º de pacientes n (%)	351	172 (49)	102 (29,1)	77 (21,9)	-
Edad (mediana)	66 (27-93)	64,4 (27-93)	71 (31-90)	73 (36-88)	<0,05
Varones en %	67,9	61,5	73,5	74	<0,05
A. patológicos n (%)					
HTA	220 (62)	101 (58,7)	73 (71,6)	46 (59,6)	NS
Diabetes	92 (26,2)	38 (22,1)	35 (34,3)	19 (24,7)	NS
I. cardiaca	52 (14,8)	20 (11,6)	20 (19,6)	12 (15,6)	NS
Filtrado glomerular (ml/x'1,73 m ²)	79,6	81,9	80,7	72,9	<0,05
TnT $\mu\text{g/L}$ (mediana)	0,285 (0,01-6,87)	0,009 (0,001-0,46)	0,009 (0,009-0,03)	0,066 (0,009-6,870)	<0,05
TnT-hs ng/L (mediana)	63,87 (2,99-7.096)	5,5 (1,2-481,6)	11,69 (1,99-66)	90,4 (2,9-7.096)	<0,05
NTproBNP pg/ml (mediana)	1.130 (5,46255)	141 (5-13.302)	238,5 (16,4-9.164)	589 (41-46.255)	<0,05
Electrocardiograma con dolor (70,67%)					
Normal	103 (41,1)	70 (61,4)	22 (27,5)	11 (20)	<0,05
T neg	57 (23)	21 (18,6)	23 (28,8)	13 (23,6)	<0,05
↓ ST	60 (24,5)	9 (8)	26 (32,6)	25 (45,4)	<0,05
Evolución de los síntomas (min) (88%)					
≤ 3 h (%)	46	63 (42)	43 (44,8)	41 (55,4)	0,16
> 3 h (%)	57	87 (58)	53 (55)	33 (44,6)	NS
Cateterismo	36,9	12 (7)	64 (62,7)	53 (68,8)	<0,05
Angioplastia	20,9	2 (1,2)	29 (28,4)	41 (53,2)	<0,05
Stent	18,7	1 (0,6)	28 (27,5)	35 (45,5)	<0,05
By-pass	2,2	0	4 (3,9)	4 (5,2)	<0,05
Alta de urgencias	41,1	128 (74,7)	10 (10,9)	5 (6,6)	<0,05
Alta hospitalaria	57,8	44 (25,3)	92 (88,1)	72 (91)	<0,05
Muerte	1,1	0	1 (1,9)	3 (3,8)	<0,05

HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; NS: No significativa; NTproBNP: péptido natriurético cerebral; SCA: síndrome coronario agudo; TnT: troponina T; TnT-hs: troponina T de alta sensibilidad.

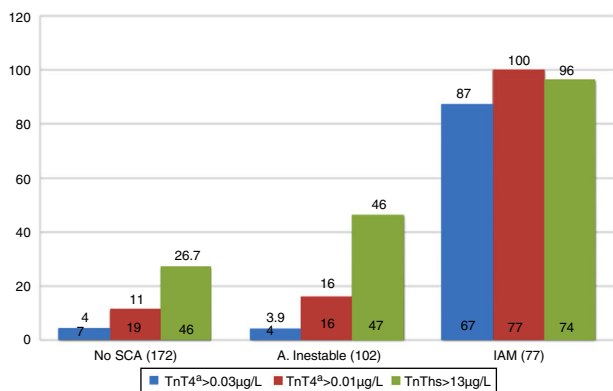


Figura 1 Positividad de los marcadores según diagnóstico final. IAM: infarto agudo de miocardio; SCA: síndrome coronario agudo; TnT: troponina T; TnT hs: troponina T de alta sensibilidad.

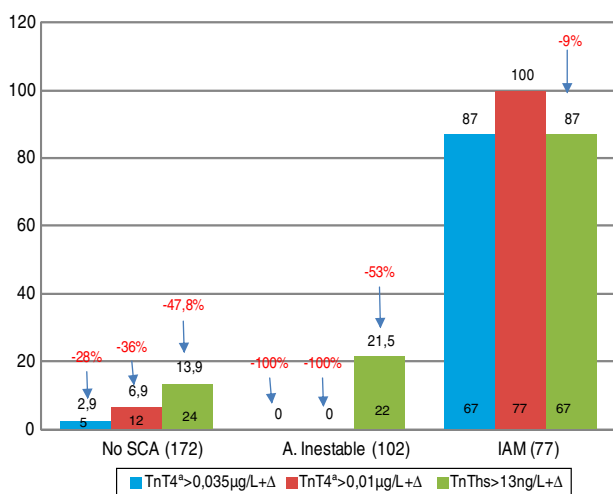


Figura 2 Positividad + Δ de los marcadores según diagnóstico final. IAM: infarto agudo de miocardio; SCA: síndrome coronario agudo; TnT: troponina T; TnT hs: troponina T de alta sensibilidad.

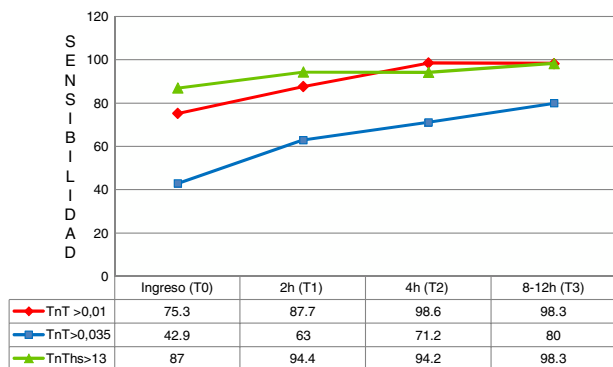


Figura 3 Sensibilidad en los distintos tiempos de análisis. TnT: troponina T; TnT hs: troponina T de alta sensibilidad.

mostrando una sensibilidad diagnóstica muy superior a la de la Tnc 4^aG (94,4%; 91,3-96,6 vs. 63,0%; 57,6-68,2; p < 0,05). El valor predictivo negativo de la TnTc-hs fue prácticamente absoluto (97,9%) y su exactitud diagnóstica mostró una

tendencia de superioridad sobre la Tnc 4^aG (ROC 0,826 vs. 0,798). La baja especificidad de la TnTc-hs reportó un reducido valor predictivo positivo (46,5%). El resto del muestreo fue similar, aunque con menor rendimiento diagnóstico.

En las primeras 3 h desde el inicio de los síntomas llegaron 41 pacientes con diagnóstico final de IAM. En estos, la superior sensibilidad diagnóstica de la TnTc-hs sobre la Tnc 4^aG (CV) y también de la Tnc 4^aG (p99) fue especialmente significativa, con una sensibilidad del 87,8% frente al 36,6 y 73,2%, respectivamente (fig. 5).

Los pacientes diagnosticados de IMSEST (36) con tiempos de evolución prolongado (>3 h) presentaron una inferior exactitud diagnóstica de la TnTc-hs (debido a su menor especificidad) que los pacientes con menores tiempos de evolución de sus síntomas. Al aplicar cinética, volvemos a ganar en especificidad, logrando un incremento del AUC. Así, en el caso de la TnTc-hs partimos de una especificidad del 69% y conseguimos, al aplicar el Δ, una especificidad del 85% con un valor predictivo positivo del 55,3%, que mejora el rendimiento diagnóstico global (tabla 2).

Además, evaluamos los puntos de corte óptimos derivados del análisis ROC. Este punto lo situamos en 37 ng/L (TnTc-hs-ROC) (tabla 3). El valor de la TnTc-hs-ROC tuvo una sensibilidad del 59,7% —muy por debajo de la TnTc-hs, pero superior a la TnTc 4^aG(CV)— y una especificidad del 95,3% en la primera determinación. Esa mayor sensibilidad sobre la TnTc 4^aG(CV) persiste en el resto del muestreo.

El ahorro total de tiempo para llegar al diagnóstico, usando la TnTc-hs respecto a la Tnc 4^aG(CV), es de 113 min. El ahorro sería de 147 min (p < 0,001) para pacientes que ingresaron antes de 3 h desde los síntomas y de 63 min (p = 0,024) para los pacientes ingresados con tiempo de evolución mayor de 3 h.

Discusión

Los datos obtenidos sirven para aclarar ciertas cuestiones relativas al uso de la TnTc-hs en la toma de decisiones, dada la fuerte evidencia de su papel como herramienta diagnóstica y pronóstica en el SCA. El rendimiento diagnóstico de nuestra TnTc-hs termina siendo superior al de la Tnc 4^aG en cada uno distintos momentos del muestreo. Este rendimiento disminuye con el paso de las horas desde el inicio de los síntomas. En nuestro estudio usamos cambios relativos entre 2 muestras, en este caso del 20%, que mejoran discretamente el valor predictivo positivo, pero sin llegar a ser rentable. Pudiera ser que el Δ del 20% sea escaso y, como proponen algunos autores, se debería haber aumentado el Δ a un porcentaje mayor, ya que muchos IAM se encontraban en valores discretamente mayores del límite superior de referencia (LSR)^{9,10}. Otros investigadores proponen cambios relativos Δ (entre 30 y 250%) para aumentar la especificidad diagnóstica y mejorar el diagnóstico de IAM¹¹⁻¹⁴. Mueller et al.¹⁵ presentaron resultados que explican por qué cambios relativos del Δ fallan en el «rule-in» de IMSEST. Con el uso de cambios absolutos Δ, un aumento o caída de al menos un 9,2 ng/L para una población de pacientes con SCA y no SCA o de 6,9 ng/L para una población de SCA parece ser más adecuada que los cambios relativos de Δ para descartar («rule-out») IAM. Además de estos problemas con la disminución de la especificidad, existen diferencias del LSR

	AUC (T0)	AUC (T1)	AUC (T2)	AUC (T3)
TnT >0,035	0,701	0,798	0,844	0,890
TnTc-hs >13	0,792	0,826	0,818	0,836

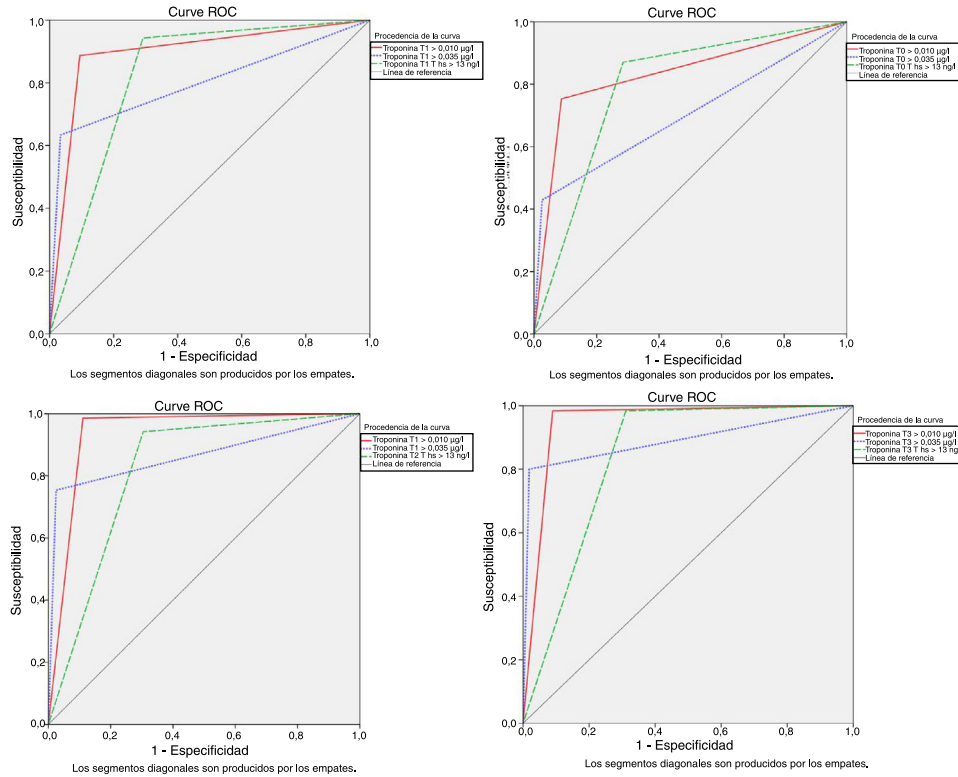


Figura 4 AUC de TnTc-hs y TnT 4^aG en el muestreo y curvas ROC. AUC: área bajo la curva; TnT: troponina T; TnTc-hs: troponina cardiaca T de alta sensibilidad.

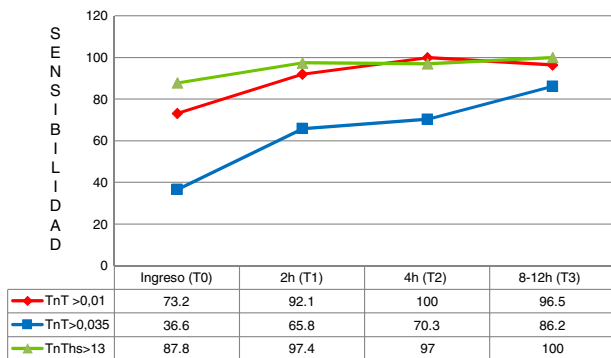


Figura 5 Sensibilidad en los distintos tiempos de análisis para pacientes con tiempo de evolución de los síntomas < 180 min. TnT: troponina T; TnT hs: troponina T de alta sensibilidad.

según el análisis utilizado, lo que pone de relieve la importancia de la etnia, el sexo, la edad, la raza o el número de participantes en el estudio¹⁶ y añade mayor dificultad para un consenso en la toma de decisiones.

En nuestro estudio, la superioridad de la sensibilidad diagnóstica del IAMSEST con la TnTc-hs es más pronunciada

en los pacientes con inicio reciente de los síntomas, lo que concuerda con otros trabajos publicados^{17,18}. En un paciente que acuda con dolor torácico de menos de 3 h desde el inicio del síntoma, con una segunda determinación negativa a las 2 h de la llegada, podemos descartar IAM casi en el 100% de los casos. Esto, combinado con los hallazgos clínicos y electrocardiográficos, puede identificar a pacientes candidatos a alta precoz y tratamiento ambulatorio. Por otra parte, los pacientes diagnosticados de IMSEST con tiempos de evolución prolongados (>3 h) presentan una inferior exactitud diagnóstica de la TnTc-hs, incluso con 2 determinaciones seriadas. En estos casos, se deben evaluar los puntos de corte óptimos derivados del análisis ROC. En nuestro estudio se situó en 37 ng/L, lo que nos permitiría un buen «rule in»; es decir que los pacientes con puntuaciones superiores a ese umbral tendrían una muy elevada probabilidad de presentar un IAM. Se ha argumentado también que esta disminución de la especificidad ha sido subestimada en los estudios publicados y que no refleja a los pacientes atendidos en los SUH de nuestros hospitales, en los que la media de edad, comorbilidad y elevación de Tnc suelen ser elevadas.

El tiempo transcurrido hasta el diagnóstico se reduce de manera importante (de 247 a 71,5 min)^{19,20}. En nuestro

Tabla 2 Aplicación de cinética (Δ) en las distintas Tnc en pacientes con inicio de los síntomas > 180 min

	Sensibilidad	Especificidad	VPP en %	VPN en %	AUC
TnTc > 0,01 + Δ	100% (97,9-100)	96,4% (92,4-98,6)	86,8	100	0,982
TnTc > 0,035 + Δ	81,8% (75,2-87,2)	97,9% (94,4-99,4)	90,0	95,8	0,898
TnTc-hs > 13 + Δ	78,8% (71,9-84,6)	85,0% (78,8-89,9)	55,3	94,4	0,818

AUC: área bajo la curva; TnTc: troponina T cardiaca; TnTc-hs: troponina cardiaca T de alta sensibilidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

Tabla 3 Comparativa del rendimiento diagnóstico de TnTc-hs ROC (>37)

T0	Sensibilidad en %	Especificidad en %	EFF en %	LR+	LR-	PV+ en %	PV- en %
TnTc > 0,01	75,3	91,2	87,7	8,60	0,27	70,7	92,9
TnTc > 0,035	42,8	97,5	85,5	16,8	0,59	82,5	85,8
TnTc-hs > 13	87	71,5	74,9	3,1	0,18	46,2	95,1
TnTc-hs > 37	59,7	95,3	87,5	12,6	0,42	78	89,4

TnTc: troponina T cardiaca; TnTc-hs: troponina cardiaca T de alta sensibilidad.

trabajo el tiempo de ahorro para el diagnóstico de IAMSEST fue de 147 min si acudieron antes de las 3 h del inicio de los síntomas y de 63 si llegaron trascurridas las 3 h.

Un 21,5% (22) de los pacientes con diagnóstico al alta de AI serían IAMSEST tras 2 determinaciones de TnTc-hs con una cinética mayor del 20% entre ellas. Hasta un 13,9% (24) de los pacientes no SCA tendrían TnTc-hs con positividad al aplicar dicho grado de cinética y corresponderían a otras entidades que producen lesión cardiaca progresiva como miocarditis, embolia pulmonar o Tako-Tsubo. Distintos análisis de TnTc-hs detectan hasta un 27% más de casos de IAM que el método actual en pacientes con dolor torácico y con probabilidad baja o intermedia de SCA^{20,21}. Incluso podría especularse que desapareciera el diagnóstico de AI, argumento reforzado por Sabatine et al.²² en pacientes con prueba de esfuerzo positiva a los que evalúan con métodos ultrasensibles. En este estudio, la TnTc-hs fue detectable en todos los pacientes antes de las pruebas, se mantuvo inalterada en los pacientes sin isquemia y aumentó un 24% en los pacientes con isquemia leve y en un 40% en aquellos con isquemia moderada-grave. Con la Tnc 4^oG no se apreciaron cambios. En consecuencia, los resultados para el diagnóstico de IMSEST con las Tnc convencionales son preocupantes, ya que el daño miocárdico tiene una medida limitada y los valores de Tnc no se elevan siempre precozmente o sus incrementos no son lo bastante elevados para el reconocimiento temprano.

Se deberían implantar protocolos de rápida solución, con los que nuestros pacientes con riesgo isquémico bajo y electrocardiograma normal estarían únicamente entre 3 y 4 h en los hospitales^{23,24}. Se ha planteado si es suficiente una sola determinación de TnTc-hs para descartar el IAM²⁵ y otros valoran la posibilidad de una sola determinación si el valor de TnTc-hs es < 3 ng/L (es decir, indetectable)²⁴. Todas estas situaciones necesitarán ser consideradas en un futuro.

Conclusiones

La TnTc-hs mejora el rendimiento diagnóstico, acorta el tiempo hasta el diagnóstico del IAM y reconoce mayor número de pacientes con IAM más pequeños —que antes

eran diagnosticados de AI y que tienen un riesgo elevado de mortalidad— al compararla con la Tnc convencional. Además, reduce el tiempo de evaluación en la estrategia «rule out», ya que a las 2 h se podría descartar IAM. Todo esto conlleva un tratamiento más precoz de pacientes con necrosis miocárdica y una reducción del tiempo de estancia del paciente en el SUH. Sin embargo, en aquellos pacientes que acuden a los SUH con más de 3 h de inicio de los síntomas, la TnTc-hs no sería capaz de mejorar el rendimiento diagnóstico de la Tnc 4^oG, por lo que la toma de decisiones debería ser más minuciosa. Las Tnc-hs están modificando el manejo y concepto de los pacientes con dolor torácico sugestivo de SCA, con la consiguiente necesidad, para los médicos de unidades de urgencias y críticos, de familiarizarse en su uso habitual.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A los investigadores del estudio TUSCA (Troponina Ultrasensible en los Síndromes Coronarios Agudos): Aitor Alquézar, Miguel Santaló, Miguel Rizzi, Ignacio Gich, Margarita Grau, Alessandro Sionis, Jordi Ordóñez-Llanos, Javier Mercé (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona), Alfonso Martín, Mar Muñoz (Hospital Severo Ochoa, Leganés, Madrid), Javier Povar, Joaquín Velilla, Pilar Calmarza (Hospital Miguel Servet, Zaragoza), Francisco Temboury, Carmen Ortiz (Hospital Clínico, Málaga) y a José Balaguer y Arturo Carratalá (Hospital Clínico, Valencia).

Bibliografía

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of

- Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1581-98.
2. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J.* 2012;33:2252-7.
 3. Velilla Moliner J, Lahoz Rodríguez D, Giménez Valverde A, Bustamante Rodríguez E. Detection of high-sensitivity troponin T in patients with cardiovascular risk. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2017;70:615.
 4. Roffi M, Patrono C, Collet JP, 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: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting Without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37:267-315.
 5. Alquézar A, Santaló M, Sionis A. Interpretación clínica de la determinación de troponina T de elevada sensibilidad. *Med Clin (Barc).* 2015;145:258-63.
 6. Jaffe AS, Ordoñez-Llanos J. High-sensitivity cardiac troponin: From theory to clinical practice. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2013;66:687-91.
 7. Jesse RL. On the relative value of an assay versus that of a test: A history of troponin for the diagnosis of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2125-8.
 8. Santalo M, Martin A, Velilla J, Povar J, Temboury F, Balaguer J, et al. Using high-sensitivity troponin T: The importance of the proper gold standard. *Am J Med.* 2013;126:709-17.
 9. Chew DP, Aroney CN, Aylward PE, Kelly AM, White HD, Tideman PA, et al. 2011 addendum to the National Heart Foundation of Australia/Cardiac Society of Australia and New Zealand guidelines for the management of acute coronary syndromes (ACS) 2006. *Heart Lung Circ.* 2011;20:487-502.
 10. Aldous SJ, Richards AM, Cullen L, Than MP. Early dynamic change in high-sensitivity cardiac troponin T in the investigation of acute myocardial infarction. *Clin Chem.* 2011;57:1154-60.
 11. Apple FS, Pearce LA, Smith SW, Kaczmarek JM, Murakami MM. Role of monitoring changes in sensitive cardiac troponin I assay results for early diagnosis of myocardial infarction and prediction of risk of adverse events. *Clin Chem.* 2009;55:930-7.
 12. Giannitsis E, Becker M, Kurz K, Hess G, Zdunek D, Katus HA. High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission. *Clin Chem.* 2010;56:642-50.
 13. Eggers KM, Jaffe AS, Venge P, Lindahl B. Clinical implications of the change of cardiac troponin I levels in patients with acute chest pain. An evaluation with respect to the Universal Definition of Myocardial Infarction. *Clin Chim Acta.* 2011;412:91-7.
 14. Kavsak PA, Ko DT, Wang X, MacRae AR, Jaffe AS. 2007 universal myocardial infarction definition change criteria for risk stratification by use of a high-sensitivity cardiac troponin I assay. *Clin Chem.* 2010;56:487-9.
 15. Mueller M, Biener M, Vafaie M, Doerr S, Keller T, Blankenberg S, et al. Absolute and relative kinetic changes of high-sensitivity cardiac troponin T in acute coronary syndrome and in patients with increased troponin in the absence of acute coronary syndrome. *Clin Chem.* 2012;58:209-18.
 16. Apple FS, Ler R, Murakami MM. Determination of 19 cardiac troponin I and T assay 99th percentile values from a common presumably healthy population. *Clin Chem.* 2012;58:1574-81.
 17. Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czys E, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2009;361:868-77.
 18. Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, Jarusch J, Jaffe AS, Katus AH. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem.* 2010;56:254-61.
 19. Wilson SR, Sabatine MS, Braunwald E, Sloan S, Murphy SA, Morrow D. Detection of myocardial injury in patients with unstable angina using a novel nanoparticle cardiac troponin I assay: Observations from the PROTECT-TIMI 30 Trial. *Am Heart J.* 2009;158:386-91.
 20. Januzzi JL Jr, Bamberg F, Lee H, Truong QA, Nicholas JH, Karakas M, et al. High-sensitivity troponin T concentrations in acute chest pain patients evaluated with cardiac computed tomography. *Circulation.* 2010;121:1227-34.
 21. Kavsak PA, Wang X, Ko DT, MacRae AR, Jaffe AS. Short and long-term risk stratification using a next-generation, high sensitivity research cardiac troponin I (hs-cTnI) assay in an emergency department chest pain population. *Clin Chem.* 2009;55:1809-15.
 22. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Jarolim P, Braunwald E. Detection of acute changes in circulating troponin in the setting of transient stress test-induced myocardial ischaemia using an ultrasensitive assay: Results from TIMI 35. *Eur Heart J.* 2009;30:162-9.
 23. Cullen L, Mueller C, Parsonage W, Wildi K, Greenlade JH, Twerenbold R, et al. Validation of high-sensitivity troponin I in a 2-hour diagnostic strategy to assess 30-day outcomes in emergency department patients with possible acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:1242-9.
 24. Body R, Carley S, McDowell G, Jaffe A, France M, Cruickshank K, et al. Rapid exclusion of acute myocardial infarction in patients with undetectable troponin using a high-sensitivity assay. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:1332-9.
 25. Hoeller RG, Gimenez MR, Reichlin T. Normal presenting levels of high-sensitivity troponin and myocardial infarction. *Heart.* 2013;99:1567-72.