

PEARLS OF LABORATORY MEDICINE

www.traineecouncil.org

TÍTULO: Cápsula de Medicina de Laboratorio: Troponina de alta sensibilidad

PRESENTADORA: Amy K. Saenger

Diapositiva 1:

Hola. Soy Amy Saenger, Profesora Asociada de Medicina de Laboratorio y Patología en la Universidad de Minnesota y Directora Médica de los Laboratorios Clínicos del Centro Médico del Condado de Hennepin. Bienvenidos a esta Cápsula de Medicina de Laboratorio sobre **“Troponina de alta sensibilidad”**.

Diapositiva 2:

Uno de los grandes retos de la medicina cardiovascular de laboratorio tiene que ver con los síndromes coronarios agudos. Si bien el síndrome coronario agudo constituye una continua serie de eventos, suele dividirse en infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST) e infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST), con base en cambios del electrocardiograma en el momento de la presentación. Los pacientes con angina inestable también se clasifican bajo la definición del síndrome coronario agudo, presentando dolor torácico u otros síntomas sin cambios en el electrocardiograma ni evidencias de necrosis miocárdica.

Diapositiva 3:

A partir de las estadísticas anuales se estiman más de 600,000 infartos agudos de miocardio nuevos, y 200,000 recurrentes, y que solo el 20% aproximadamente de los pacientes experimenta angina (o dolor de pecho) de larga duración. Se dan más de 6 millones de visitas a departamentos de urgencia en los Estados Unidos. Un porcentaje menor (aproximadamente del 2% al 5%) de los infartos de miocardio se pasan por alto

en los departamentos de urgencias. Por otro lado, se reporta que solo el 45.8% de los pacientes llega al hospital o al departamento de urgencias dentro de 2 horas de la aparición de los síntomas; los obstáculos pueden ser logísticos, culturales, o simplemente ignorancia.

Diapositiva 4:

Son altas las tasas de mortalidad en pacientes de más de 45 años, y son más altas para mujeres que para hombres. Cabe notar que la tasa de mortalidad es de 18-23% dentro del primer año siguiente a un infarto de miocardio, y entre 36% y 47% dentro de los siguientes 5 años. El reto del diagnóstico consiste en diferenciar claramente entre pacientes que están sufriendo un infarto agudo de miocardio y los que no, pues estos pueden ser dados de alta. Por otro lado, las situaciones a menudo no son blanco y negro, y resulta necesario tomar decisiones acerca de cómo proceder con pacientes que muestran las troponinas levemente elevadas, pero sin cambios. Es fundamental que los pacientes se clasifiquen adecuadamente para que pueda ocurrir un diagnóstico preciso y un plan de tratamiento asociado, lo que finalmente afecta la tasa de mortalidad.

Diapositiva 5:

El complejo de troponinas cardíacas consta de tres proteínas reguladoras (troponina C, I y T) que controlan la interacción actina-miosina, mediada por calcio. La troponina C no muestra especificidad cardíaca y por tanto no sirve como biomarcador de necrosis. Tanto la troponina I como la T tienen reservas citosólicas y estructurales (de miofibrillas), encontrándose la mayoría en la reserva de miofibrillas. Se ha demostrado a partir de datos científicos que tras una lesión de miofibrillas existen múltiples formas de troponina cardíaca tanto en los tejidos como en la sangre, entre ellas el complejo ternario T-I-C, el complejo binario I-C, y la I libre. Pueden darse diferentes modificaciones de estas tres formas, donde desempeñan un papel la oxidación, la reducción, la fosforilación, y la degradación C-terminal y N-terminal. La elección de anticuerpos para los ensayos de cTnI determina cuáles configuraciones de anticuerpos

se detectarán, aunque se llega a diferentes patrones de reconocimiento. Por lo pronto no se ha logrado una estandarización o armonización de los ensayos de troponina cardíaca I.

Diapositiva 6:

La troponina cardíaca es el biomarcador preferido y superior tanto para confirmar/descartar una lesión miocárdica como para diagnosticar un infarto agudo de miocardio. La troponina se libera a la circulación relativamente rápido después de la aparición de los síntomas, aunque el momento en que se pueda detectar una troponina depende del flujo sanguíneo y el tiempo que tarde el paciente en presentarse en el departamento de urgencias. Las concentraciones de troponina cardíaca aumentarán y permanecerán anormales (o arriba del percentil 99) durante varios días, según la magnitud de la lesión miocárdica. Las alzas de la troponina T duran más que las de la troponina I porque tienen mayor peso molecular (37 kDa vs 24 kDa). La sensibilidad analítica entre los ensayos aún puede mostrar diferencias en las concentraciones “detectables” entre troponina T y troponina I, de tal forma que la troponina I puede ser detectable cuando la troponina T no lo es, sin importar el tiempo de vida media.

Diapositiva 7:

En 2018 se publicó la Cuarta Definición Universal de Infarto de Miocardio; esta guía clínica brinda criterios y orientación para mejorar la precisión de los diagnósticos relacionados con las lesiones miocárdicas. En las actualizaciones a este documento se ha seguido señalando la troponina cardíaca como el biomarcador preferido del infarto de miocardio, como lo ha sido durante los últimos veinte años. Se sigue haciendo hincapié en observar una elevación y/o descenso de la troponina cardíaca por encima del percentil 99. Por lo menos una de esas concentraciones de troponina debe estar por encima del percentil 99 y debe existir además evidencia de isquemia miocárdica (en forma de síntomas, cambios en el ECG, ondas Q patológicas, o evidencia imagenológica). La programación de las muestras no deja de ser crítica y se recomienda realizar pruebas seriadas para la interpretación. Con base en la evidencia

de que aun las concentraciones pequeñas detectables reflejan un incremento de riesgo e indican lesión miocárdica, en los documentos de consenso se recomienda fijar el rango normal de troponina en el percentil 99 de una población sana normal.

Diapositiva 8:

Uno de los conceptos nuevos de la Definición Universal de Infarto de Miocardio se relaciona con la diferenciación entre el infarto de miocardio y la lesión miocárdica, si bien ambos criterios se basan en percentiles 99 acordes al sexo para la troponina. Debe emplearse el término lesión miocárdica cuando existe evidencia de concentraciones elevadas de troponina con por lo menos un valor mayor al límite superior de referencia del percentil 99. Debe emplearse el término infarto de miocardio cuando existe lesión miocárdica aguda con evidencia clínica de isquemia miocárdica aguda (en forma de síntomas, ECG o imagenología) con detección de una elevación y/o descenso de troponina. De igual forma, por lo menos una concentración de troponina debe estar por encima del percentil 99.

Diapositiva 9:

Las siguientes diapositivas plasman la diferenciación entre un infarto de miocardio y una lesión miocárdica. Reiteramos: ambos criterios incluyen un valor de troponina cardíaca por encima del percentil 99. Para un infarto agudo de miocardio se requiere un patrón en ascenso y/o descenso de concentraciones de troponina. A partir de ahí, los tipos más comunes de infartos de miocardio incluyen el Tipo 1, que es un infarto de miocardio provocado por una aterotrombosis coronaria, y el Tipo 2, que es un infarto de miocardio provocado por un desbalance entre el suministro de oxígeno al miocardio y la demanda de este.

Diapositiva 10:

La lesión miocárdica puede presentar un patrón similar, pero si la lesión se debe a una enfermedad cardíaca estructural u otras comorbilidades, entonces los valores de troponina pueden estar crónicamente elevados, o la elevación y descenso puede ser

menos significativo que lo observado en un infarto de miocardio. La lesión miocárdica puede deberse a condiciones cardíacas como la insuficiencia cardíaca o la miocarditis, o bien a condiciones sistémicas como la sepsis, la insuficiencia renal, o una embolia. Algunas de estas enfermedades o condiciones pueden darse por ambos lados de este diagrama, como la insuficiencia cardíaca aguda que se da en el contexto de la isquemia miocárdica aguda; sin embargo, las concentraciones anormales de troponina en el contexto de insuficiencia cardíaca aguda y/o crónica se categorizan mejor como una condición de lesión miocárdica.

Diapositiva 11:

¿Qué es exactamente un ensayo de troponina cardíaca de alta sensibilidad? La definición de un ensayo de alta sensibilidad fue evolucionando a través del consenso entre expertos internacionales de los campos de la Química Clínica, la Cardiología y la Medicina de Urgencias. Un ensayo de alta sensibilidad cuenta con imprecisión mejorada, o coeficiente de variación expresado en %, de igual a, o menos de 10% en los percentiles 99 acordes al sexo. Los ensayos de alta sensibilidad también deben contar con una sensibilidad analítica mejorada para detectar concentraciones muy bajas de troponina. En este sentido se requiere un mínimo de 50% de individuos “normales” por encima del límite de detección del ensayo tanto para hombres como para mujeres. Ahora existen numerosos ensayos de troponina de alta sensibilidad disponibles en todo el mundo. Cabe notar que el término “de alta sensibilidad” solo refleja las características analíticas del ensayo; no significa que se esté midiendo otra troponina cardíaca distinta.

Diapositiva 12:

Las características analíticas superiores de los ensayos de alta sensibilidad permitieron el desarrollo y validación de enfoques diagnósticos novedosos para expedir la confirmación/descarte seguro de un infarto agudo de miocardio. Para los ensayos actuales de troponina se prolongan las estrategias de muestreo seriado, o programado, tomándose de tres a cuatro puntos de tiempo. Esto se debe a que los ensayos tienen menos sensibilidad analítica, así que, para observar un cambio significativo en el

tiempo, debe darse un cambio más grande de concentración, por lo que debe pasar más tiempo para que se observe una elevación y/o descenso. Con los ensayos de alta sensibilidad pueden emplearse diferentes estrategias de descarte, como el uso de concentraciones de troponina no detectables (o por debajo del límite de detección), protocolos de muestreo seriado acelerado a fin de acortar los intervalos requeridos para observar un cambio agudo significativo, el uso de troponina de alta sensibilidad combinado con un puntaje de riesgo (conocido también como Protocolos de Diagnóstico Acelerado, o PDA), o bien se puede utilizar un solo resultado de troponina de alta sensibilidad personalizado para cubrir una necesidad clínica específica.

Diapositiva 13:

Existen algunas recomendaciones para reportar los resultados de troponina de alta sensibilidad a diferencia de los contemporáneos. La IFCC, la AACC Academy y la Definición Universal de Infarto de Miocardio concuerdan en afirmar que las concentraciones de troponina de alta sensibilidad deben expresarse en nanogramos por litro (ng/L) y los resultados deben reportarse como números enteros. Se publicó esta orientación a fin de evitar confusiones por tener ceros innecesarios después del punto decimal si se usaba la misma convención para reportar ensayos no designados como de alta sensibilidad (que se reportan en nanogramos por mililitro o microgramos por litro). Por ejemplo, un resultado contemporáneo de 0.014 microgramos de troponina por litro se reportaría como 14 nanogramos por litro si se midiera con un ensayo de alta sensibilidad. Al adoptarse esta convención se evitan errores clínicos en el reporte de datos tanto para los registros médicos electrónicos como para la transferencia de datos electrónicos, donde el redondeo decimal a cero representa un verdadero riesgo. Esta recomendación es relevante solo para los ensayos de alta sensibilidad porque los ensayos contemporáneos deben seguir reportando sus resultados en nanogramos por mililitro o microgramos por litro.

Diapositiva 14:

Otra diferencia notable con los ensayos de troponina de alta sensibilidad es la capacidad de reportar percentiles 99, o límites superiores de referencia, acordes al

sexo. Existen claras diferencias entre la fisiología cardíaca de hombres y mujeres, teniendo los hombres mayor masa cardíaca y una incidencia mayor de enfermedad subclínica de las arterias coronarias, por lo que no sorprende que tengan concentraciones mayores de troponina de alta sensibilidad del percentil 99 en comparación con las mujeres. Están bien documentadas en la literatura las disparidades de salud de las mujeres que tienen enfermedad cardiovascular, y sus resultados son peores que los de los hombres. Es importante utilizar un valor de corte diagnóstico acorde al sexo para diagnosticar con precisión un infarto de miocardio en hombres y mujeres.

Puede resultar complicado realizar estudios de intervalos de referencia. Se requiere un mínimo de trescientos hombres y trescientas mujeres para definir un límite superior de referencia para cada grupo. Si el laboratorio solo está verificando el percentil 99 del fabricante, entonces se necesitan solo veinte hombres y veinte mujeres. Estos sujetos normales, o voluntarios, deben ser representativos del área geográfica, tener una distribución variada de edades, y tener una representatividad étnica y racial que corresponda a la población local. Se recomienda por otro lado utilizar otros criterios para definir a los sujetos normales, como la exclusión de individuos con comorbilidades como cáncer, enfermedad de la tiroides, y diabetes, o que usen medicamentos como las estatinas; y/o se recomienda el análisis de biomarcadores sustitutos para detectar enfermedades subyacentes, tales como la creatinina y la tasa de filtración glomerular estimada, la hemoglobina A1c, y los péptidos natriuréticos. Cabe notar que el enfoque estadístico usado para calcular el percentil 99 puede verse afectado por el método que se utilice.

Diapositiva 15:

Como ya se mencionó, el uso de una estrategia de muestreo seriado ayuda a diferenciar entre un infarto de miocardio y una lesión miocárdica. La Definición Universal de Infarto de Miocardio avala una línea base seriada y otros puntos de tiempo como una, dos y/o tres horas tras la presentación del paciente. La programación de

puntos de tiempo posteriores permitirá no pasar por alto pacientes que se presentan muy pronto en el departamento de urgencias. Los cambios absolutos, a diferencia de un cambio relativo o de porcentaje, parecen ser preferibles para ensayos de troponina de alta sensibilidad a concentraciones bajas. Es importante comentar los Protocolos de Diagnóstico Acelerado y las estrategias de descarte rápido a la hora de que se implementan a fin de asegurar que el ensayo de alta sensibilidad utilizado cuente con la sensibilidad y especificidad clínicas adecuadas. La variación biológica, tanto la de largo plazo como la de corto plazo, puede incidir a su vez en el muestreo seriado. No existe actualmente una definición clara de los criterios que determinen en qué consiste realmente un cambio significativo, y la delta varía de un ensayo a otro.

Diapositiva 16:

La IFCC y la AACC Academy recomiendan que se reporten dentro de sesenta minutos los resultados de troponina cardíaca, con monitoreo de los tiempos de entrega desde el momento en que se reciba la muestra en el laboratorio hasta que se reporte el resultado en el registro médico electrónico. En las recomendaciones anteriores se insistía en un tiempo de entrega de menos de sesenta minutos a partir del momento de la toma de sangre hasta el reporte del resultado, sin embargo, puede resultar problemático para los laboratorios recabar datos precisos de la hora de la toma de sangre. En la práctica, muchas veces el único control que el laboratorio tiene para recabar datos precisos sobre el tiempo de entrega es el lapso entre la llegada de la muestra al laboratorio y el reporte final. No obstante, los laboratorios deben esforzarse por hacer mejoras interdisciplinarias continuas en los tiempos de entrega de resultados de troponina para que lleguen lo más pronto posible y permitan agilizar la toma de decisiones diagnósticas adecuadas y/o el inicio de protocolos de tratamiento.

Diapositiva 17:

Las pruebas de biomarcadores cardíacos en el lugar de atención es otra área de discusión. La mayoría, si no todos los dispositivos diseñados para uso en el lugar de atención son convencionales en cuanto a su sensibilidad analítica de troponina cardíaca. Existe en el mercado un número limitado de ensayos de troponina de alta sensibilidad

para uso en el lugar de atención. Si no se pueden lograr en el laboratorio central los objetivos de tiempo de entrega mencionados anteriormente, entonces las pruebas en el lugar de atención pueden justificarse solo en el Departamento de Urgencias. Si se utilizan pruebas en el lugar de atención, los laboratoristas deben educar a los clínicos para que sepan que la mayoría de los ensayos para uso en el lugar de atención tienen significativamente menos sensibilidad analítica, lo que implica que se podrían pasar por alto pacientes con un posible infarto de miocardio. Por otro lado, no son intercambiables los resultados de troponina generados en el lugar de atención y los del laboratorio central, y no se debe valorar un cambio significativo basado en ensayos diferentes. Un problema serio de los ensayos de troponina I es la falta de estandarización entre los ensayos comerciales, y la homologación de troponina I es un área de esfuerzo permanente. También es importante comprender cómo las muestras hemolizadas afectan los resultados de ensayos de troponina realizados en el lugar de atención, sobre todo cuando se utiliza sangre entera. Por otro lado, deben reportarse los resultados cuantitativos, y lo ideal es que las características analíticas del ensayo realizado en el lugar de atención se asemejen a las del ensayo de troponina del laboratorio central. Las pruebas en el lugar de atención también pueden resultar indispensables en los ámbitos rurales y en los hospitales pequeños a fin de brindar las pruebas de laboratorio necesarias las veinticuatro horas del día, los siete días de la semana.

Diapositiva 18:

Al utilizarse un ensayo de troponina de alta sensibilidad es de suma importancia entender cuál ensayo se está utilizando. El sitio web del Comité de la IFCC para las Aplicaciones Clínicas de los Biomarcadores Cardíacos brinda información actualizada y oportuna acerca de todos los ensayos de troponina, incluyendo los de alta sensibilidad, los contemporáneos y los que se usan en el lugar de atención. En las tablas se presenta información acerca de las configuraciones de anticuerpos de los ensayos, la sensibilidad analítica, el límite de detección, el porcentaje de individuos normales detectados, el tipo de muestra adecuado, y los percentiles 99. Se brinda además

información detallada acerca de ciertas interferencias analíticas específicas, como la hemólisis y la biotina, para los ensayos de troponina de alta sensibilidad. Todos estos detalles cobran una importancia crítica porque uno de los mayores retos cuando se utilizan los ensayos de troponina de alta sensibilidad es poder distinguir entre las lesiones miocárdicas agudas y las crónicas, y resulta que las características analíticas del ensayo se convierten en un auxilio esencial para poder lograr esto. Por ejemplo, un ensayo de troponina con mayor imprecisión analítica requerirá un cambio seriado más largo en el tiempo para que sea significativo, en comparación con un ensayo de troponina muy preciso que pueda distinguir entre un cambio seriado significativo y ruido analítico.

Diapositiva 19:

Hay que recordar ciertos puntos clave acerca de la troponina de alta sensibilidad. Primero, los ensayos de troponina de alta sensibilidad se definen por las características analíticas, como su sensibilidad analítica superior (la capacidad de medir concentraciones de troponina en un porcentaje mayor o igual a 50% de los hombres “normales” y 50% de las mujeres “normales”), y su precisión mejorada en los percentiles 99, que deben ser un coeficiente de variación menor o igual a 10%. Los resultados deben reportarse como números enteros, con percentiles 99 acordes al sexo, y los cambios seriados se interpretan de manera óptima utilizando cambios absolutos en vez de cambios relativos de concentraciones en el tiempo. Segundo, generalmente se puede descartar con seguridad un infarto agudo de miocardio dentro de tres horas utilizando rutas o estrategias diagnósticas basadas en evidencia, en las que los resultados de troponina de alta sensibilidad se complementan con hallazgos de ECG o puntajes validados de riesgo; sin embargo, un resultado de troponina por sí solo no constituye un diagnóstico, pues los resultados siempre deben interpretarse en el contexto de la presentación y escenario clínicos del paciente. Los cambios agudos de troponina de alta sensibilidad son esenciales para la interpretación y diagnóstico, sea de un infarto de miocardio, sea de una lesión miocárdica. Los cambios seriados dependen del ensayo de troponina de alta sensibilidad que se utilice. La mayoría de los

ensayos diseñados para uso en el lugar de atención no se categorizan como de alta sensibilidad, pues son menos precisos y tienen una sensibilidad analítica inferior. Los resultados generados en el lugar de atención no son intercambiables con los del laboratorio central. Por último, se necesita educación acerca de las ventajas y desventajas potenciales de los ensayos de alta sensibilidad, incluyendo una discusión acerca de la evidencia en la que se fundamenta su uso clínico. La colaboración multidisciplinaria, con la participación de laboratoristas, cardiólogos y especialistas de medicina de urgencias cuando menos, es esencial para definir las prácticas de pruebas y protocolos institucionales basados en la troponina de alta sensibilidad.

Diapositiva 20: Referencias

Diapositiva 21: Transparencia

Diapositiva 24: Gracias por parte de www.TraineeCouncil.org

Gracias por acompañarme en esta Cápsula de Medicina de Laboratorio sobre “Troponina cardíaca de alta sensibilidad”.