

NIVELES DE TROPONINA CARDÍACA I ULTRASENSIBLE EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA HEMODIALIZADOS

Pochettino, Cintia Yamila ⁽¹⁾; Echegaray, Norberto Antonio ⁽¹⁾; Nicolás, Juan Carlos ⁽²⁾

⁽¹⁾ Servicio de Laboratorio Bioquímico - Instituto Privado de Urología y Nefrología. Mitre 1064;
(5800) Río Cuarto, Córdoba (Argentina)

⁽²⁾ LACE Laboratorios. Av. Vélez Sársfield 528; (5000) Córdoba Capital, Córdoba (Argentina)

Correspondencia: Bioq. Pochettino, Cintia Yamila – Servicio de Laboratorio Bioquímico –
Instituto Privado de Urología y Nefrología – Mitre 1064; (5800) Río Cuarto, Córdoba
Teléfono (03582) 15409759 – Email: cintia_pochettino@hotmail.com

RESUMEN

Introducción: La insuficiencia renal crónica se relaciona con la enfermedad cardiovascular. Ambas patologías aumentan el riesgo de muerte en pacientes en hemodiálisis. El diagnóstico de daño miocárdico en esta población resulta difícil debido a que los marcadores cardiacos pueden estar elevados, aún en ausencia de síndrome coronario agudo. La troponina I cardíaca ultrasensible es un biomarcador asociado a mortalidad en esta población. **Objetivos:** Establecer los niveles de troponina I cardíaca ultrasensible en pacientes con insuficiencia renal crónica hemodializados y determinar el percentil 99 como valor de corte diagnóstico. **Materiales y Métodos:** Estudio prospectivo que incluyó 101 pacientes (15 controles saludables y 86 pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis). Se analizó troponina I cardíaca ultrasensible en cada paciente, con un valor de corte establecido por el fabricante (Siemens) para P99 de 0,06 ng/mL. **Resultados:** controles saludables, Troponina I ultrasensible: mediana 0,03 ng/mL; mínimo: 0,005 ng/mL; máximo: 0,030 ng/mL y P99: 0,030 ng/mL. Pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis, Troponina I ultrasensible: mediana 0,020 ng/mL; mínimo: 0,004 ng/mL; máximo: 0,150 ng/mL y P99: 0,150 ng/mL Representando una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,0017$) entre los grupos. **Conclusión:** Al analizar el P99 del intervalo de valores de troponina I ultrasensible hallados en la población en hemodiálisis, se observó que el valor de corte obtenido en nuestro trabajo es superior al establecido por el fabricante (Siemens) para la población saludable por lo cual cada laboratorio debe establecer sus propios valores de referencia.

Palabras clave: Troponina I Cardíaca Ultrasensible, Intervalo, Insuficiencia Renal Crónica, Enfermedad Cardiovascular, Percentilo 99, Hemodiálisis.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia renal crónica (IRC) presenta una elevada morbi - mortalidad a nivel mundial (1), íntimamente relacionada con la enfermedad cardiovascular (ECV). Los pacientes con deterioro progresivo de la función renal tienen asociados factores de riesgo cardiovasculares, tradicionales y no tradicionales, que explican el aumento de la morbi - mortalidad observada (2).

La relación directa existente entre ambas patologías indica, por un lado, que la ECV es causa fundamental de muerte en pacientes con IRC que pueden encontrarse o no en etapa terminal y, por otro lado, padecer IRC incrementa el riesgo de muerte en pacientes con ECV. La IRC acelera la ECV incluso antes de llegar a su grado de insuficiencia renal terminal (IRT) con necesidad de diálisis o trasplante (2). Los pacientes con IRC tienen un riesgo aumentado de presentar isquemia silente o síntomas clínicos atípicos durante un síndrome coronario agudo (SCA). El diagnóstico de daño miocárdico en pacientes con IRC a menudo es difícil debido a que los marcadores cardíacos pueden estar elevados, aún en ausencia de un SCA (1).

En el año 2012 se publicó la tercera definición de infarto agudo de miocardio (IAM) a partir de un estudio realizado por el tercer Grupo de Trabajo de la *European Society of Cardiology*, la *American College of Cardiology Foundation*, la *American Heart Association* y la *World Heart Federation*. Se trata de una actualización sobre la definición y los criterios para determinar que una persona sufre un IAM, los distintos tipos de infarto, su fisiopatología y diagnóstico según criterios electrocardiográficos, de laboratorio y estudios por imágenes. Se incorporaron nuevos datos que reconocen que una lesión miocárdica o una zona de necrosis muy pequeña se puede detectar por biomarcadores bioquímicos o estudios por imágenes (3), proponiéndose a la troponina (Tn) de alta sensibilidad (o ultrasensible; Tn-us) como biomarcador recomendado (3).

La interpretación de marcadores séricos de necrosis miocárdica elevados, en pacientes con insuficiencia renal, es controversial. Los marcadores séricos tradicionales de necrosis miocárdica como creatina quinasa (CK), creatina quinasa isoforma MB (CK-MB) y mioglobina, comúnmente aumentan en falla renal, incluso en ausencia de sospecha clínica de isquemia miocárdica (4). La Tn es una proteína globular compleja de gran tamaño; constituida por tres subunidades conocidas como cTn T, I y C; tienen un peso molecular de 37, 21 y 18 KD, respectivamente (1, 5). Su elevación en suero es específica de lesión miocárdica. Los niveles en pacientes con IRC y SCA son difíciles de interpretar, porque se conoce que estos pacientes tienen niveles ligeramente elevados en ausencia de isquemia miocárdica clínicamente diagnosticada (5). Se desconoce si el aumento de troponinas (Tns) en la IRC, es secundario a una disminución de la eliminación renal de los fragmentos de la Tn o a la existencia de microinfartos en estos pacientes. Se ha especulado que la Tn libre en el citoplasma (entre el 3 y el 5% del total de Tn que tiene un miocito) estaría aumentada en la uremia, y ésta sería la causa de la elevación en la sangre periférica. Sin embargo, algunos investigadores sugieren que el origen de la Tn es el aparato contráctil y que, por tanto, estaría traduciendo la presencia de microinfartos. En este sentido, se ha asociado la elevación de las Tn con la insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia renal terminal. Por otro lado, la elevación de las Tns también se ha asociado con la hipertrofia ventricular izquierda, algo muy frecuente en pacientes con insuficiencia renal. Sería posible que la conjunción de insuficiencia cardíaca e hipertrofia ventricular izquierda alterase el mecanismo de renovación de las proteínas miocárdicas. Otro

hecho evidente es que la reducción del aclaramiento de determinadas proteínas contribuye a su elevación en sangre. Esto es especialmente probable con las Tns que, aunque son macromoléculas que son aclaradas sobre todo por el sistema reticuloendotelial, en pacientes con insuficiencia renal, la TnT se dividiría en fragmentos que deberían ser eliminados por el riñón (5).

En ausencia de SCA, los niveles de Tn se asocian a un aumento de la mortalidad de pacientes en hemodiálisis (6). Las troponinas T o I (cTnT o cTnI), tienen una alta especificidad y sensibilidad clínica. A los fines diagnósticos, se prefiere cTn de alta sensibilidad (us), las cuales están elevadas cuando su concentración supera el percentil 99 (P99) de la población de referencia, medida por un método que tenga un coeficiente de variación (CV) $\leq 10\%$ (3). Debido a esto, en los últimos años, las cTnT y cTnI han surgido como los biomarcadores cardiacos de elección para el diagnóstico de IAM que se define bioquímicamente por un aumento en la concentración de biomarcadores con al menos un valor por encima del P99. Por otra parte, los desarrollos analíticos han dado lugar a la aparición de ensayos de cTn de alta sensibilidad para uso diagnóstico, que permiten la detección precoz de lesión miocárdica y muestran una mayor precisión sobre ensayos establecidos anteriormente como sensibles para el diagnóstico de IAM. Por lo tanto, ha surgido un posible cambio de paradigma para el uso de Tn en el pronóstico, detección y monitorización subclínica de remodelación miocárdica (7).

Debido la importancia diagnóstica actual de Tn en la patología cardiovascular, y la alta morbi-mortalidad de la misma en pacientes con ERC, se realizó la medición de TnI-us, en pacientes con ERC comparando con un grupo de pacientes saludables a los fines de determinar si existe diferencia significativa y en tal caso cual sería el valor de corte (P99) para dicha población.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo en el que se incluyó una población de 109 pacientes (n=109), de los cuales 16 fueron controles sanos y 93 pacientes con IRC sometidos a hemodiálisis, que concurrieron al Servicio de Hemodiálisis de tres Centros de Salud de la ciudad de Río Cuarto, provincia de Córdoba (Instituto Privado de Urología y Nefrología, Instituto Médico Río Cuarto y Unidad Renal Río Cuarto), durante el mes de Junio del año 2016, a los cuales se les realizó la determinación de troponina cardíaca I ultrasensible (cTnI). El estudio fue llevado a cabo teniendo el consentimiento de cada uno de los participantes y jefes de servicio de las Unidades de Hemodiálisis involucradas. Las variables incluidas en el estudio fueron edad, sexo y cTnI-us. Las muestras de sangre obtenidas que presentaron grado considerable de hemólisis (Hb>400 mg/dL), lipemia (Triglicéridos>700 mg/dL) e ictericia (Bilirrubina>15 mg/dL) fueron descartadas en principio y obtenidas nuevamente en una segunda extracción de sangre cuando el paciente asistió a una nueva sesión de diálisis, aplicando los mismos criterios.

A todos los pacientes se le extrajo una muestra de sangre venosa, las cuales se obtuvieron por el personal del servicio de hemodiálisis aplicando las mismas condiciones en todas las instituciones involucradas: recogidas en tubos de vidrio, sin aditivos y centrifugadas a

2500 - 3000 rpm durante 10 minutos. El suero obtenido se conservó refrigerado a 4°C hasta su procesamiento que en todos los casos fue dentro de las 2 horas de obtenida la muestra.

La cTnI-us fue determinada en el equipo ADVIA Centaur CP™ (Siemens) por medio de un inmunoensayo de tipo *sándwich* de tres puntos que utiliza tecnología de quimioluminiscencia directa. Este ensayo mide concentraciones de cTnI de hasta 50 ng/mL (rango de linealidad) con una concentración detectable mínima de 0,006 ng/mL (sensibilidad analítica). El valor de corte (P99) recomendado por el fabricante, obtenido de la población general sin patología cardíaca asociada, es 0,060 ng/mL (rango de referencia, P2,5 y P97,5: 0,020 - 0,060 ng/ml). El test para determinar cTnI-us no se ve afectado por ictericia (Bilirrubina Conjugada hasta 20 mg/dL y Bilirrubina No Conjugada hasta 20 mg/dL), hemólisis (Hb hasta 500 mg/dL) y lipemia (Triglicéridos hasta 1000 mg/dL).

En el análisis estadístico se determinaron las variables cuantitativas: media, mediana, desviación estándar, percentilos (2,5 y 97,5, P99), test de normalidad (Shapiro – Wilk); comparación de media (Mann-Whitney Test) y eliminación de resultados aberrantes (Dixon test), empleando el *software* estadístico InfoStat®. Para las representaciones gráficas se recurrió a GraphPad Prism v5.

RESULTADOS

De la población total de pacientes (n=16 controles saludables y n=93 IRC) luego de eliminar los resultados aberrantes (Dixon test) quedaron: controles saludables (n=15) y pacientes con IRC en hemodiálisis (n=86). En la Tabla 1 se muestra el valor medio, desviación estándar, mediana, rango y P99 que se obtuvo en la valoración de cTnI-us para la población controles saludables y pacientes con IRC en hemodiálisis.

TABLA 1: Estadística descriptiva de las poblaciones considerando cTnI-us							
	N	cTnI-US (ng/mL)					p (saludables vs. IRC) Mann-Whitney Test
		(Media)	(DS)	(Mediana)	Mínimo - Máximo	P99	
Controles saludables	15	0,02	0,01	0,03	0,005 – 0,030	0,030	0,0017
IRC en Hemodiálisis	86	0,03	0,03	0,02	0,004 – 0,150	0,150	
Mann-Whitney Test $p < 0,05$ significativa							

En la figura 1, se muestran las poblaciones de controles saludables y pacientes con IRC en hemodiálisis, que presentan una diferencia estadísticamente significativa respecto a los valores hallados para cTnI-us (p=0,0017).

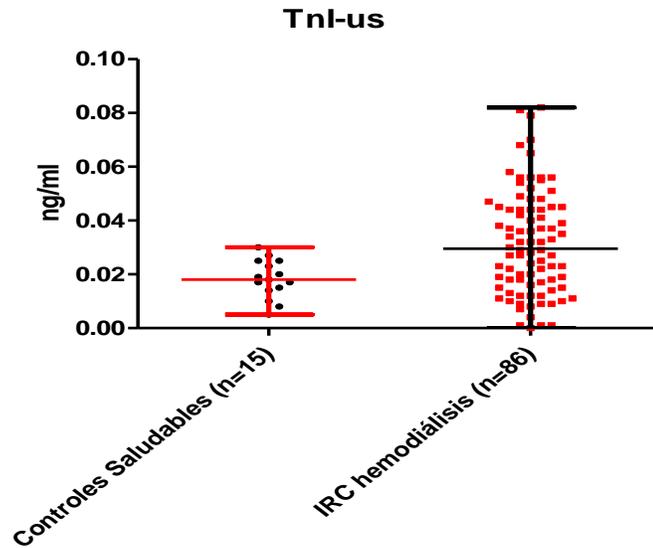


Figura 1: Controles saludables (n=15) versus IRC en hemodilizados (n=86). Se representa mediana, mínimo y máximo para ambas poblaciones.

Los datos de pacientes con IRC en hemodiálisis se muestran en un gráfico de frecuencias acumuladas (Figura 2). Se determinó P2,5 (0,010 ng/mL); P97,5 (0,110 ng/mL) y P99 (0,150 ng/mL) para establecer el intervalo de referencia en dicha población y el valor de corte de utilidad clínica. El P99 determinado para la población de pacientes con IRC hemodializados resulta 1,75 veces mayor al límite superior normal establecido por el fabricante (Siemens, P99= 0,060 ng/mL).

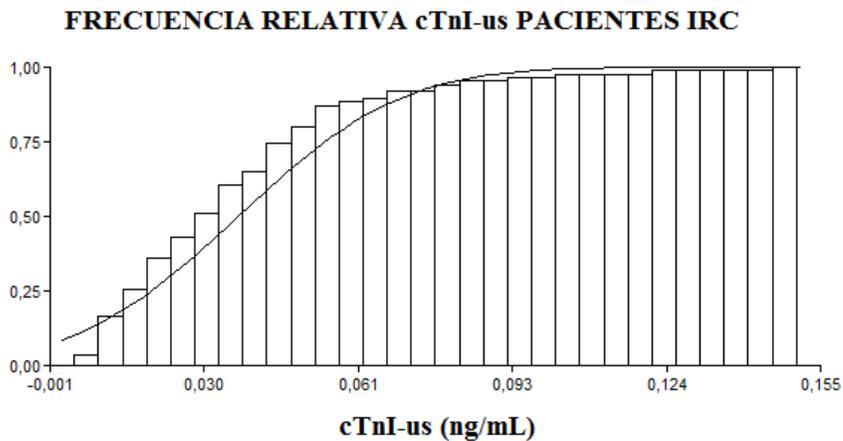


Figura 2: Frecuencia relativa acumulada para cTnI-us en pacientes con IRC en hemodiálisis

DISCUSIÓN

De todos los biomarcadores de daño miocárdico, como CK, CK-MB, mioglobina, cTnI y cTnT, se considera que las troponinas sustituyen con ventajas notorias a los nombrados en primer lugar. Éstas son el pilar sobre el que se apoya la evaluación clínica, la estratificación del riesgo y la indicación terapéutica de los pacientes con SCA y pueden estar elevadas en los pacientes con IRC en ausencia de un cuadro clínico de isquemia miocárdica como el SCA, siendo considerado su resultado de difícil interpretación (8), por lo cual es un factor de riesgo importante de muerte cardiovascular convirtiéndose en un marcador pronóstico (9).

El desarrollo de nuevas técnicas de mayor sensibilidad para la medición de cTnI permitió mejorar las características de la prueba. Las guías internacionales recomiendan un nivel de precisión (coeficiente de variación) $\leq 10\%$ en el P99 de normalidad (10), entonces define que una concentración de Tn elevada es aquella que se encuentra por encima de ese percentil de una población de referencia saludable (resultado anormal), pero el valor de P99 depende de las características de la población porque las concentraciones de Tns tienden a aumentar en personas mayores de 60 años o en sujetos aparentemente saludables pero con ECV no detectada (8).

En la práctica clínica, los laboratorios aceptan los valores de referencia que indican los fabricantes del reactivo o emplean los límites de referencia publicados en la literatura (8). En nuestro estudio, hemos utilizado para cuantificar cTnI el ensayo de cTnI ultrasensible de ADVIA Centaur CP de Siemens, cuyo rango normal de resultados (menores a P99) es de 0,02 a 0,06 ng/mL (10). Este ensayo presenta elevada especificidad y sensibilidad, pudiéndose cuantificar concentraciones de cTnI mínimas de 0,006 ng/mL hasta concentraciones elevadas que superan los 50 ng/mL.

En nuestro trabajo, nos propusimos determinar si los pacientes con IRC hemodializados presentan diferencias en los niveles de cTnI-us respecto a la población saludable, y en caso de existir diferencia, sugerir un valor de corte P99 para considerar como alterado un resultado de cTnI-us en ésta población. Los pacientes con IRC en hemodiálisis son una población de alto riesgo cardiovascular, que tienen mayor prevalencia de elevación de cTnI incluso en ausencia de SCA, la cual es una patología con elevada mortalidad asociada. Estudios anteriores han determinado valores de corte para cTnI utilizando el sistema Access™ (Beckman-Coulter®) y Vidas™ (BioMerieux®) y demostraron que éstos son significativamente diferentes a los establecidos para la población general. Éstos investigadores propusieron utilizar un valor de corte de cTnI para diagnosticar IAM en pacientes con IRC diferente, por encima del P99 utilizado en una población saludable, con mejor sensibilidad, por lo que para la cTnI del sistema Access el valor de corte que plantearon fue $\geq 0,50$ ng/mL (valor propuesto por el fabricante para la población general, P99: 0,04 ng/mL); mientras que para la cTnI del sistema Vidas fue $\geq 0,11$ ng/mL (valor propuesto por el fabricante para la población general, P99: 0,01 ng/mL) (8).

Otro estudio concluyó que los valores de cTnI en pacientes sometidos a hemodiálisis clínicamente estables y sin condiciones cardíacas activas, en promedio son normales (media de cTnI: $0,0064 \pm 0,0056$ ng/dL) (9).

Según los resultados obtenidos para nuestra población de pacientes en IRC hemodializados, el valor de corte propuesto para el P99 fue 0,150 ng/mL. Éste valor de corte de cTnI-us en este tipo de población evita estudios o pruebas innecesarias, con costos adicionales

al paciente, los cuáles superan el P99 de la población general saludable. Los individuos con IRC en hemodiálisis, sin sospecha de SCA, con niveles de cTnI-us que superen el valor establecido, representan condiciones asociadas de peor pronóstico, que exigen estudios adicionales y una terapia temprana tendiente a disminuir la tasa de mortalidad provocada por enfermedad cardiovascular (1, 5, 11).

La interpretación correcta de los niveles de cTnI en pacientes con IRC en hemodiálisis es necesaria para llevar a cabo un tratamiento adecuado (8) y, además, porque en la mayoría de estos pacientes el resultado obtenido está dentro del rango considerado normal y su positividad debe ser valorada suficientemente en el contexto agudo y en la sospecha de SCA para evitar retrasar intervenciones que puedan favorecer el pronóstico vital de esta población (9).

La aplicación de un valor de corte diferente puede incrementar la especificidad en la detección de IAM en estos pacientes, reduciendo falsos positivos, lo cual conduce a pruebas diagnósticas complementarias, así como, por otro lado, mejorar el tiempo de intervención y el éxito de terapias tempranas (1).

Una de las limitaciones de este estudio fue el tamaño muestral. Debido a la utilización de un n relativamente bajo (menor a n=120) no se pudieron establecer valores de referencia para la población involucrada.

CONCLUSIÓN

Los valores de referencia preliminares de cTnI en pacientes con IRC sometidos a hemodiálisis que se pudieron determinar en nuestro estudio fueron estadísticamente diferentes respecto a la población saludable. El valor de corte sugerido para esta población para el P99 es 0,150 ng/mL lo cual representa un límite superior normal 1,75 veces mayor al establecido por el fabricante (Siemens) para la población saludable, considerando que la cTnI es uno de los biomarcadores de daño miocárdico de elección para diagnosticar SCA.

Es importante destacar que cada laboratorio debe establecer sus propios valores de referencia.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece al personal del Servicio de Laboratorio y de Hemodiálisis del Instituto Privado de Urología y Nefrología, Instituto Médico Río Cuarto y Unidad Renal Río Cuarto por permitir la realización de este trabajo, brindando su apoyo en la obtención de muestras y procesamiento de las mismas, como así también facilitando información necesaria que ayudó a la realización del mismo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Flores-Solís, L.; Hernández-Domínguez, J.; Otero-González, A.; González-Juanatey, J. Determinación de troponina I cardíaca en pacientes con insuficiencia renal crónica. *Nefrología* 2006;26(1):107.
- 2) Bardají, A.; Martínez-Vea, A. Enfermedad renal crónica y corazón: Un continuo evolutivo. *Rev. Esp. Cardiol.* 2008;61(2):41.
- 3) Thygesen, K.; Alpert, J.; Jaffe, A.; Simoons, M.; Chaitman, B.; White, H. Tercera definición universal del infarto de miocardio. *Nature Rev. Cardiology* 2012;9:620.
- 4) Freda, B.; Wilson Tang, W.; Van Lente, F.; Franklin Peacock, W.; Francis, G. Cardiac Troponins in Renal Insufficiency. *JACC* 2002;40(12):2065.
- 5) Bardají, A. El papel de las troponinas en el diagnóstico y el pronóstico de los síndromes coronarios agudos. *Rev. Esp. Cardiol.* 2005;5:19-25.
- 6) Suria, S.; Esparza, N.; Riaño, M.; Checa, M. Niveles de troponinas en pacientes con insuficiencia renal crónica. *Cardiocore* 2012;47(4):172.
- 7) Lee, G.; Browne, T.; Guest, B.; Khan, I.; Murphy, E.; McGorrian, C.; Mahon, N.; Fitzgibbon, M. Transitioning high sensitivity cardiac troponin I (hs-cTnI) into routine diagnostic use: More than just a sensitivity issue. *Practical Laboratory Medicine* 2016;4:62.
- 8) Flores-Solís, L.; Hernández-Domínguez, J.; Otero-González, A.; González-Juanatey, J. Troponina I cardíaca y creatina cinasa MB en pacientes con insuficiencia renal crónica. *Nefrología* 2012;32(6):809.
- 9) Barón, A.; García, A.; Guardela, M.; Rodríguez, M.; González, C.; Alarcón, P.; Betancur, M. Comportamiento de los niveles de troponina I de alta sensibilidad en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5 en hemodiálisis. *Acta Médica Colombiana* 2017;42(4).
- 10) Advia Centaur CP. Immunoassay System. TnI – Ultra™. 10629999_ES Rev. H, 2011-04
- 11) Michos, E.; Wilson, L.; Yeh, H.; Berger, Z.; Suarez-Cuervo, C.; Stacy, S.; Bass, E. Prognostic value of cardiac troponin in patients with chronic kidney disease without suspected acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2014;161(7):491.